

SITUATIONS  
SANITAIRES  
EXCEPTIONNELLES

ÉTAT DES CONNAISSANCES  
CAS GROUPÉS D'ENTÉROCOLITES  
DANS LE SERVICE DE SOINS INTENSIFS  
ET DE RÉANIMATION NÉONATALE  
DU CHU DE CAEN

Résultats de l'enquête de cohorte

En partenariat avec :



## Résumé

Un cas groupés d'entérocrites ulcéro-nécrosantes parmi des enfants nés grands prématurés (< 33 SA) et hospitalisés dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation du CHU de Caen a été signalé en avril 2015. Les investigations initiales (prélèvements bactériologiques, virologiques environnementaux, alimentaires...) n'ont pas permis de retrouver une cause infectieuse unique. Une étude épidémiologique complémentaire a été décidée, afin de rechercher notamment des facteurs de risque alimentaires.

Une étude de cohorte rétrospective, incluant l'ensemble des enfants de moins de 33 SA et de moins de 1 500 g hospitalisés dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation néonatale entre le 14 janvier et le 16 avril 2015 a été mise en place. Un cas était défini comme certain, possible ou suspect selon la classification de Bell modifiée. En analyse univariée, les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées à l'aide d'un test de Fisher et de Kruskal-Wallis respectivement. Les résultats de l'analyse univariée ont été ajustés sur l'âge gestationnel par un modèle de régression multiple.

Neuf cas et 24 non-cas étaient recensés pendant la période d'étude considérée. Parmi les 9 cas, 5 étaient certains, 3 possibles et 1 suspect (exclu de l'analyse). Parmi les 24 non cas, 4 ont été exclus des analyses car atteints d'une pathologie néonatale en gageant leur pronostic vital et à l'origine de leur décès précoce (< 3 semaines).

L'âge gestationnel médian était de 26,5 SA chez les cas et 31 SA chez les non cas ( $p=0,0179$ ). Le poids de naissance médian de 885 g chez les cas et 1 300 g chez les non cas ( $p=0,0034$ ). Le score d'Apgar médian à 5 minutes était légèrement supérieur chez les cas ( $p=0,008$ ) et un antécédent de diabète gestationnel plus souvent retrouvé chez les mères des cas ( $p=0,011$ ). La durée médiane de nutrition parentérale était plus longue chez les cas (30 jours vs 19 jours chez les non cas,  $p=0,038$ ). La répartition des types de laits reçus et des autres facteurs alimentaires étudiés par les cas et les non-cas ne différait pas sur la période d'exposition. Parmi les autres facteurs étudiés (gestes invasifs, examens d'imagerie, kinésithérapie, fonds d'œil), aucun n'était associé à un risque plus élevé d'ECN.

L'étude de cohorte réalisée retrouvait comme facteurs de risque principal l'âge gestationnel.

**MOTS CLÉS :** ENTÉROCOLITES ULCERO-NÉCROSANTES, ÉTUDE DE COHORTE, INVESTIGATION

**Citation suggérée :** Thibon P, Borgey F, Nicolay N, Botrel MA. *Cas groupés d'entérocrites dans le service de soins intensifs et de réanimation néonatale du CHU de Caen. Résultats de l'enquête de cohorte.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 40 p. Disponible à partir de l'URL : [www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)

ISSN : EN COURS — ISBN-NET : 979-10-289-0342-8 — RÉALISÉ PAR LA DIRECTION DE LA COMMUNICATION, SANTÉ PUBLIQUE FRANCE — DÉPÔT LÉGAL : MAI 2017

## Abstract

A grouped case of ulcerative necrotizing enterocolitis among preterm children (<33 SA) and hospitalized in the intensive care unit and/or resuscitation department of Caen University Hospital was reported in April 2015. Initial investigations (bacteriological, virological, environmental...) could not find a single infectious cause. A complementary epidemiological study was decided in order to investigate food risk factors.

A retrospective cohort study, enrolling all children under 33 SA and less than 1500 g hospitalized in the intensive care unit and/or neonatal resuscitation between 14 January and 16 April 2015, was implemented. A case was defined as certain, possible or suspect according to the modified Bell classification. In univariate analysis, the qualitative and quantitative variables were compared using a Fisher and Kruskal-Wallis test, respectively. The results of the univariate analysis were adjusted for gestational age by a multiple regression model.

Nine cases and 24 non-cases were identified over the study period. Of the 9 cases, 5 were certain, 3 were possible and 1 was suspect (excluded from the analysis). Of the 24 non-cases, 4 were excluded from the analyzes because they presented with a neonatal pathology that involved their vital prognosis and caused their early death (<3 weeks).

The median gestational age was 26.5 SA in the cases and 31 SA in the non-cases ( $p = 0.0179$ ). The median birth weight of 885 g in the cases and 1300 g in the non-cases ( $p = 0.0034$ ). The median Apgar score at 5 minutes was slightly higher in the cases ( $p = 0.008$ ) and a history of gestational diabetes was more frequently reported in mothers' cases ( $p = 0.011$ ). The median duration of parenteral nutrition was longer in cases (30 days versus 19 days in non-cases,  $p = 0.038$ ). The distribution among cases and non-cases of the types milks and other food items they received did not differ over the period of exposure. Among the other factors studied (invasive procedures, imaging examinations, physiotherapy, funduses), none of them were associated with a higher risk of enterocolitis.

The cohort study found that the main risk factors were gestational age.

**KEY WORDS:** ULCERATIVE NECROTIZING ENTEROCOLITIS, COHORT STUDY, INVESTIGATION

## **Auteurs**

Dr Pascal Thibon, Dr France Borgey, Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) de Basse-Normandie

Dr Nathalie Nicolay, Dr Marie-Anne Botrel, Cellule de Santé publique France (Cire) en Normandie

## **Relecteurs**

Pr Bernard Guillois (CHU de Caen)

Dr Hélène Sénéchal (Cclin Ouest)

Arnaud Mathieu (Cire Normandie)

Dr Kathleen Chami (Santé publique France)

Dr Bruno Coignard (Santé publique France)

Dr Jean-Claude Desenclos (Santé publique France)

Dr Anne Gallay (Santé publique France)

**Remerciements** pour l'aide au recueil des données et la documentation : Caroline Fondrinier, Marjorie Bernier, Pauline Davoust, Liliane Henry, Isabelle Girot.

# Sommaire

<b>Abréviations</b> .....	<b>5</b>
<b>1. INTRODUCTION</b> .....	<b>6</b>
1.1 Contexte.....	6
1.2 Alerte et mesures de gestion immédiates.....	7
<b>2. MATÉRIEL – MÉTHODES</b> .....	<b>9</b>
2.1. Type d'étude.....	9
2.2. Calendrier de l'étude.....	9
2.3. Définition des cas.....	9
2.4. Recueil des données.....	11
2.5. Période de suivi.....	11
2.6. Analyses statistiques.....	11
2.6.1. Présentation des résultats et test statistiques.....	11
2.6.2. Analyse spécifique pour l'exposition aux fonds d'oeil.....	12
2.6.3. Variables dérivées : estimation du nombre de manipulations et de l'osmolarité.....	12
2.6.4. Analyses complémentaires en sous-groupe.....	13
<b>3. RÉSULTATS</b> .....	<b>14</b>
3.1. Caractéristiques de la cohorte.....	14
3.1.1. Caractéristiques des cas.....	14
3.1.2. Signes cliniques, signes radiographiques, bactériologie.....	16
3.1.3. Durées de séjour.....	18
3.2. Étude des facteurs de risque.....	19
3.2.1. Age gestationnel et poids de naissance.....	19
3.2.2. Antécédents maternels et caractéristiques des enfants à la naissance.....	20
3.2.3. Alimentation parentérale.....	21
3.2.4. Alimentation entérale.....	22
3.2.5. Traitements.....	24
3.2.6. Gestes invasifs et interventions extérieures.....	25
<b>4. DISCUSSION – CONCLUSION</b> .....	<b>27</b>
<b>Références</b> .....	<b>29</b>
Annexe 1. Variables concernant l'alimentation – listing.....	30
Annexe 2. Alimentation : analyses complémentaires en sous-groupes.....	36
Analyses complémentaires dans le sous-groupe des enfants d'âge gestationnel inférieur ou égal à 28 SA.....	36
Analyses complémentaires dans le sous-groupe des cas ayant présenté un tableau d'ECN foudroyante et des non cas d'AG inférieur ou égal à 30 SA.....	39
Annexe 3. Tableau synoptique (cas et non cas).....	40

## Abréviations

<b>AG</b>	Âge gestationnel
<b>Arlin</b>	Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
<b>ARS</b>	Agence régionale de santé
<b>Cire</b>	Cellule d'intervention de Santé publique France en région
<b>CRP</b>	C Reactive Protein
<b>ECN</b>	Entérocolite nécrosante ou ulcéro-nécrosante
<b>EOH</b>	Équipe opérationnelle d'hygiène
<b>FO</b>	Fond d'œil
<b>LA</b>	Lait artificiel
<b>LF</b>	Lait de femme du lactarium
<b>LMF</b>	Lait maternel frais
<b>LMP</b>	Lait maternel pasteurisé
<b>P<sub>a</sub></b>	Degré de signification du résultat du test ajusté (sur l'âge gestationnel)
<b>PN</b>	Poids de naissance
<b>RR<sub>a</sub></b>	Risque relatif ajusté (sur l'âge gestationnel)
<b>SA</b>	Semaines d'aménorrhée

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Contexte

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECN) du nouveau-né est une cause majeure de morbi-mortalité dans les services de réanimation néonatale [1-3].

Cette pathologie affecte principalement les nouveau-nés prématurés et/ou les nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1 500 g) avec 90 % des cas observés dans cette population. L'incidence est comprise entre 1 à 3 cas pour 1 000 naissances vivantes mais le taux d'attaque peut atteindre 10 % parmi les nouveau-nés de très faible poids de naissance. En France, l'incidence dans les services de réanimation néonatale a été estimée entre 1 % et 5 % des admissions pour une létalité observée comprise 10 et 30 %. Dans une étude réalisée aux USA, l'incidence était estimée entre 1 et 7,7 % parmi les nouveau-nés hospitalisés [4].

L'entérocolite ulcéro-nécrosante survient habituellement de façon sporadique mais des épisodes de clusters temporels et géographiques ont déjà été décrits dans la littérature [1, 4-8].

L'ECN est définie sur le plan anatomopathologique comme une atteinte multifocale extensive du grêle et/ou du colon, faite de plaques de nécrose ischémique et hémorragique à point de départ muqueux, pouvant entraîner des ulcérations, et susceptible d'évoluer vers des perforations digestives.

Cliniquement, elle apparaît le plus souvent au cours de la première ou deuxième semaine de vie [9] et se manifeste par la présence de signes généraux (apnée, bradycardie, hypo/hyperthermie, choc septique), de signes digestifs (distension abdominale, présence de sang dans les selles (rectorragies), résidus gastriques accompagnés d'un iléus) et s'accompagne ou non, selon la gravité des cas, de signes radiologiques montrant des signes de pneumatose intestinale ou portale [2,5].

Bien que la physiopathologie précise de la maladie n'est pas clairement établie, les auteurs s'accordent sur une origine multifactorielle, avec l'intrication de facteurs liés à la prématurité, à l'hypoxie responsable de lésions méésentériques, à des agents infectieux et à des facteurs alimentaires [3-5,9-11]. La prématurité est le facteur de risque le plus important rapporté dans la littérature du fait de l'immaturation de la paroi digestive et des mécanismes de défense moins compétents [2,4-5,11]. Chez l'enfant prématuré, les risques d'hypoxie méésentérique sont également majorés par de multiples causes, retrouvées comme facteurs de risque d'ECN : une asphyxie/hypoxie à la naissance, une détresse respiratoire, la persistance du canal artériel, une cardiopathie, un retard de croissance intra-utérin (RCIU), l'administration d'indométacine, d'ibuprofène, l'usage de collyre mydriatique (néosynéphrine), un score d'Apgar bas, une rupture prolongée des membranes, ou encore la consommation maternelle de cocaïne pendant la grossesse [2,7-10,12-15].

Une origine infectieuse (infections materno-fœtales (chorioamniotite), septicémie...) et/ou un déséquilibre du microbiote intestinal est le troisième facteur évoqué dans la pathogénicité de la

maladie [3-6,9,12]. Il est communément admis que l'ECN ne peut survenir en l'absence de colonisation bactérienne du tube digestif ; cependant, une étiologie bactériologique, virale ou fongique n'a pas toujours été systématiquement mise en évidence dans l'investigation de cas d'ECN [14]. De même, parmi les épisodes de cas groupés décrits dans la littérature, certains ont été associés à une étiologie infectieuse avec l'identification d'agent pathogène tel que *Staphylococcus coagulase négative*, des bacilles gram négatif, des *Clostridium species*, ou encore certains virus ; néanmoins aucune cause infectieuse n'a été retrouvée dans 35 % des publications portant sur des cas groupés d'ECN, bien que le renforcement des mesures d'hygiène ait permis la maîtrise d'épisode de clusters [2]. De la même façon, la relation entre un épisode de gastro-entérite et la survenue d'une ECN n'est pas claire [2,5].

Enfin, l'alimentation du nouveau-né est également un facteur important. L'ECN survient moins fréquemment chez les enfants allaités par voie entérale, les enfants allaités avec du lait maternel (dont ceux recevant du lait maternel cru) et ceux ayant un régime alimentaire approprié (formule diluée dont la concentration augmente lentement dans le temps) [4-5,12]. À l'inverse, les risques d'ECN augmentent si l'alimentation lactée est hyperosmolaire ou s'il y a administration de médicaments hyperosmolaires (Valium®, Digoxine®, Célestène®) [9,12].

## 1.2 Alerte et mesures de gestion immédiates

Le 16 avril 2015, le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène (EOH), responsable du signalement externe des infections nosocomiales, rapporte à l'antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales (Arlin) de Basse-Normandie 9 cas d'entérococolite nécrosante (ECN) et/ou d'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECN) survenus depuis le 16 Janvier 2015 parmi des enfants nés grands prématurés (< 33 semaines d'aménorrhée, SA) et hospitalisés dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation néonatale du CHU de Caen. La date de début des signes était comprise entre le 7 mars 2015 et le 14 avril 2015 pour 8 cas, la date de début des signes du 9<sup>e</sup> cas remontait au 16 janvier 2015. Au moment du signalement, 3 décès étaient rapportés parmi les cas soit un taux de létalité de 30 % ; un décès supplémentaire sera rapporté le jour du signalement.

Habituellement, un à deux cas graves d'ECN sont rapportés dans le service chaque année avec un décès tous les deux ans. La survenue d'un nombre inhabituel de cas au sein de ce service dont la date de début des signes est regroupée dans le temps a motivé la mise en place d'une cellule de crise composée de l'EOH, du personnel du service de soins intensifs et de réanimation néonatale du CHU de Caen, de microbiologistes (virologues, bactériologistes), de l'Arlin de Basse Normandie, et de la direction des soins et de la qualité des soins du CHU de Caen.

L'alerte interne a été suivie par un signalement externe sur e-SIN le jour même, parallèlement à la mise en place de mesures de contrôle immédiates telles que la suspension de l'alimentation entérale par le lait maternel frais pour les enfants âgés de moins de 33 SA et de poids inférieur à 1 500 g, un audit sur les modalités de manipulation des préparations de l'alimentation entérale (biberonnerie, service et pharmacie), un contrôle du niveau d'osmolarité des préparations, un contrôle des pratiques lors de l'administration des autres traitements per os, et un renforcement des précautions contact incluant dès le 17 avril la mise en place de personnel par amédical dédié (*cohorting*) pour la prise en charge des enfants atteints ou suspects d'ECN. Outre ces mesures de contrôle, des prélèvements multiples ont été réalisés pour rechercher un agent d'origine infectieuse (bactériologique ou virologique) expliquant la survenue de ces cas, mais les résultats des prélèvements n'ont pas permis de remonter à une cause infectieuse commune.



Ainsi, une étude épidémiologique étiologique a été décidée, en ciblant plus particulièrement les facteurs de risque alimentaires (types d'alimentation, suppléments, manipulations lors de la préparation de l'alimentation, osmolarité) que l'investigation initiale n'aurait pas permis d'identifier.

Suite au signalement externe, l'ARS de Basse-Normandie a saisi le 22/04/2015 la cellule de l'Institut de veille sanitaire (InVS) en région Haute et Basse Normandie pour appuyer l'Arin dans les investigations épidémiologiques.

L'objectif principal de l'étude était d'identifier des facteurs de risque de survenue d'ECN et liés à l'alimentation entérale et/ou à l'environnement des nouveau-nés (types d'alimentation, suppléments, manipulations lors de la préparation de l'alimentation, osmolarité) afin de proposer la mise en place de mesures de contrôle ciblées complémentaires des recommandations initialement formulées, au sein du service de soins intensifs et de réanimation néonatale du CHU de Caen.

Les objectifs secondaires étaient de décrire et comparer l'exposition des cas recensés aux autres facteurs de risque rapportés dans la littérature : cliniques (antécédents maternels et fœtal, traitements administrés) et infectieux.

## 2. MATÉRIEL – MÉTHODES

### 2.1 Type d'étude

Le type d'étude initialement projeté était une étude de type cas témoin appariée sur le terme de la naissance (+/- 1 semaine) et le poids de naissance, parmi l'ensemble des enfants nés grands prématurés (< 33 SA) et de poids de naissance inférieur à 1500 grammes hospitalisés ou admis dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation néonatale du CHU de Caen entre le 14 janvier 2015 (48 heures avant la date de début des signes du premier cas), et le 16 avril 2015 (date de mise en place des mesures de contrôle). Cependant, les effectifs trop faibles de la population source ont rendu le tirage au sort de trois témoins pour un cas impossible.

De ce fait, une étude de cohorte rétrospective a été mise en place parmi l'ensemble des enfants hospitalisés ou admis dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation néonatale du CHU de Caen entre le 14 janvier et le 16 avril 2015 et dont le terme de naissance était de moins de 33 SA et le poids de naissance inférieur à 1500 grammes.

### 2.2 Calendrier de l'étude

Le calendrier de l'étude étiologique a été le suivant :

- rédaction du protocole par la Cire en collaboration avec l'Arlin (du 27/04/15 au 04/05/15) ;
- recueil des données par l'Arlin, la Cire et les internes du service d'hygiène hospitalière du CHU de Caen du 05/05/15 au 21/05/15 ;
- saisie des données par la Cire du 22/05/15 au 05/06/15 ;
- analyse statistique par l'Arlin du 08/06 au 25/06 avec la collaboration de la Cire ;
- rédaction du rapport par l'Arlin avec la collaboration Cire du 26/06 au 02/07/15 ;
- rendu des conclusions à l'ARS le 2 juillet 2015.

### 2.3 Définition des cas

L'entérocolite est définie par l'existence d'une nécrose intestinale, suspectée par l'association de troubles digestifs (intolérance digestive avec résidus gastriques plus ou moins bilieux, distension abdominale avec météorisme abdominal, sang dans les selles), de signes généraux (instabilité thermique, apnées, bradycardie, détresse respiratoire, léthargie, hypotonie, voire troubles hémodynamiques avec choc septique) et selon le stade de gravité par la présence de signes radiologiques (iléus, distension intestinale et pneumatose intestinale et/ou portale, pneumopéritoine).

Les cas ont été définis en utilisant la définition modifiée de Bell publiée en 1986.

Un cas était défini comme un nouveau-né grand prématuré (< 33 SA) et de poids de naissance < 1500 g, hospitalisé dans le service de soins intensifs et/ou de réanimation néonatale du CHU de Caen et ayant présenté des signes (cliniques +/- radiologiques) d'entérocolite entre le 14 janvier et le 16 avril 2015.

Un cas a été défini comme **certain** s'il correspondait à un stade II (entérocolite prouvée) ou à un stade III (entérocolite compliquée) de la définition de Bell modifiée.

Un cas a été défini comme **possible** s'il correspondait à un stade IB (entérocolite probable) de la définition de Bell modifiée.

Un cas a été défini comme **suspect** s'il correspondait à un stade IA (entérocolite suspectée) de la définition de Bell modifiée.

## I TABLEAU 1 I

### Critères de définition de l'entérocolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né selon le score de Bell modifié (d'après [5,15,16])

	Stade	Signes généraux	Signes intestinaux	Signes radiologiques
ECN douteuse	IA : suspectée (« pré-entérite »)	* apathie ou agitation ; * apnées-bradycardies ; * instabilité thermique ; ± CRP	* résidus gastriques ; * vomissements ; * distension abdominale ; ± modification des selles, pas de sang macroscopique	Aspect normal ou dilatation des anses intestinales, iléus modéré (anse fixée)
"	IB : probable	<i>idem</i> ci-dessus	<i>idem</i> ci-dessus + sang rouge dans les selles	<i>idem</i> ci-dessus
ECN prouvée	IIA : de gravité faible à moyenne	<i>idem</i> ci-dessus ; ± acidose métabolique ; ± thrombopénie	<i>idem</i> ci-dessus ; + météorisme ; ± résidus ; ± défense ; ± plastron FID ; ± paroi inflammatoire	* Dilatation intestinale ; ± pneumatose intestinale et, ou portale ; ± épanchement péritonéal ± ascite
"	IIB : modéré	+ acidose métabolique + thrombopénie	Distension abdominale marquée, paroi inflammatoire	+ pneumatose portale
ECN compliquée	IIIA : grave	<i>idem</i> ci-dessus ; ± hypotension, oligurie, troubles hydro-électrolytiques ; ± acidose mixte ; ± neutropénie ; ± CIVD ; ± SDRA	<i>idem</i> ci-dessus ; + distension abdominale majeure + signes de péritonite	<i>idem</i> ci-dessus ; ± pneumopéritoine de la grande cavité ou localisée ; ± épanchement péritonéal franc
"	IIIB : Sévère	<i>idem</i> ci-dessus	<i>idem</i> ci-dessus + pneumopéritoine	<i>idem</i> ci-dessus + intervention chirurgicale

## 2.4 Recueil des données

Un formulaire de recueil de données comprenant des données sur les antécédents maternels (grossesse et accouchement), les antécédents de l'enfant, les signes cliniques, les signes radiologiques, les résultats microbiologiques, l'alimentation parentérale, l'alimentation entérale, les prescriptions médicamenteuses, les gestes invasifs et les interventions extérieures de personnel externe au service (séances de kinésithérapie, fonds d'œil (FO), échographies, radiographies) a été conçu. L'ensemble de ces données a été recueilli pour l'ensemble de la cohorte. Les données cliniques et paracliniques recueillies étaient destinées à classer les cas en cas suspect, possible ou certain.

Pour l'alimentation entérale, une fiche spécifique était complétée pour chaque enfant, détaillant pour chaque jour d'hospitalisation le type de lait administré (lait maternel frais (LMF), lait maternel pasteurisé (LMP), lait de femme (LF) du lactarium ou lait artificiel (LA)), le nombre de biberons, les suppléments éventuellement rajoutés à chaque biberon et leur pourcentage (annexe 1).

Le recueil de données a été effectué par binôme, à partir des dossiers médicaux, des cahiers de soins, des relevés de suivi nutritionnels, des pancartes et des fiches de prescription du service de réanimation et du service de soins intensifs de néonatalogie conservés dans le dossier médical papier de chaque enfant. Ce relevé sur dossiers a été complété par la consultation du dossier informatique de chaque enfant.

Les données recueillies ont été anonymisées lors de la saisie. L'étude a été réalisée dans le cadre de l'autorisation Cnil n° 341194v43.

## 2.5 Période de suivi

Pour l'ensemble de la cohorte, le recueil des données a été réalisé entre la date de la première admission dans le service et la date de début des signes cliniques d'entérocolite, si l'enfant répondait à la définition de cas, ou à la date du 16 avril 2015 (date de mise en place des mesures de gestion) pour les nouveau-nés encore hospitalisés à cette date.

## 2.6 Analyses statistiques

### 2.6.1 Présentation des résultats et test statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par leurs effectifs et leurs pourcentages, et les variables quantitatives par leurs médianes et les valeurs des 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartiles.

Les tests utilisés pour la comparaison des caractéristiques et des facteurs d'exposition des cas et des non cas (analyse univariée) ont été le test de Fisher pour les comparaisons portant sur les variables qualitatives, et le test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les comparaisons portant sur les variables quantitatives.

Pour les caractéristiques des cas, les résultats de l'analyse univariée ont été ajustés sur l'âge gestationnel par un modèle de régression multiple utilisant une distribution de Poisson. La linéarité de la relation entre l'âge gestationnel et le risque d'ECN a été vérifiée avant inclusion de l'âge gestationnel dans les modèles.

Pour chaque facteur d'exposition, les risques relatifs et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés et systématiquement ajustés sur l'âge gestationnel à l'aide du même type de modèle. L'utilisation de ce type de modèle a été proposée dans l'analyse des études de cohorte (17). Dans ce type d'étude, la variable expliquée est binaire (cas/non cas) et les risques relatifs sont obtenus en calculant l'exponentielle des paramètres du modèle.

Une valeur de  $p < 0,05$  a été considérée comme significative. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS v9.4.

## 2.6.2 Analyse spécifique pour l'exposition aux fonds d'œil

Pour l'étude du risque lié à la réalisation des fonds d'œil, du fait d'interrogations sur un possible effet iatrogène lié à l'utilisation de la Néosynéphrine® et du Mydriaticum®, effet pouvant être cumulatif et conduire à l'aggravation du cas après le début des signes cliniques, une comparaison du nombre total de fonds d'œil (pendant toute la durée du séjour) a été faite.

## 2.6.3 Variables dérivées : estimation du nombre de manipulations et de l'osmolarité

Le nombre de manipulations nécessaires chaque jour à la préparation de l'alimentation entérale des enfants a été estimé selon la formule suivante :

- Pour chaque biberon de LA : +1
- Pour chaque ajout de supplément : +1

Une estimation de l'osmolarité de l'alimentation entérale reçue chaque jour par les nouveau-nés a été faite en calculant un score global et un score moyen.

Pour le score global, la formule était la suivante :

- Si l'enfant recevait du LMF, du LMP, ou du LF : +1
- Si l'enfant recevait du LA : +2
- Pour chaque supplémentation en Fortipré :  $+(1 \times \text{concentration du fortipré} \times 100)$
- Pour chaque supplémentation en MagicMix :  $+(1 \times \text{concentration du MagicMix} \times 100)$
- Pour chaque supplémentation en Liquigen, Dextrine-Maltose et Gumilk : +1

Par exemple, pour un biberon de LA supplémenté avec du Fortipré 5 %, du MagicMix 2 % et du Gumilk, l'osmolarité était cotée à :  $2 + 5 + 2 + 1 = 10$ .

Le score moyen était obtenu en divisant le score global par le nombre de journées d'exposition.

## 2.6.4 Analyses complémentaires en sous-groupe

### *Analyses complémentaires pour l'étude de l'alimentation*

Du fait de modifications de l'alimentation liées à l'âge gestationnel et à l'avancée dans le séjour (par exemple : utilisation plus fréquente du lait artificiel en fin de séjour), la durée de séjour a été prise en compte dans les analyses principales. De façon à mettre en évidence un effet cumulatif de l'exposition à certains éléments de l'alimentation (lait ou suppléments) et comparer non seulement les types d'aliments reçus, mais aussi le nombre de jours cumulés, ainsi que le nombre de biberons total reçus, des analyses complémentaires ont été réalisées. Ces analyses ont été réalisées dans le sous-groupe des enfants d'AG  $\leq$  28 SA, de façon à contrôler l'effet de confusion lié à l'âge gestationnel. Le seuil de 28 SA a été choisi car il s'agit du seuil habituellement utilisé pour définir la très grande prématurité (18). Dans cette population d'enfants, les caractéristiques des enfants et leur prise en charge sont habituellement comparables.

Les analyses suivantes ont été réalisées dans ce sous-groupe :

- 1-1 comparaison de l'alimentation reçue par les cas et les non cas sur l'ensemble de leur séjour,
- 1-2 pour contrôler l'effet de la durée de séjour : comparaison sur une période de 15 jours correspondant pour les cas à la période précédant le début des signes ou la période de 15 jours précédant leur sortie en cas de début des signes après la sortie, et pour les non cas : période de 15 jours en milieu de séjour.

Le choix d'une période de 15 jours était arbitraire, basé sur l'expertise des pédiatres du service, en l'absence de données disponibles dans la littérature pour définir une période minimale d'exposition aux facteurs alimentaires conduisant à un sur-risque d'ECN.

Pour ces 2 analyses, un prématuré parmi les non cas a été exclu du groupe des non cas, du fait d'un recueil de l'exposition partiel (naissance le 1<sup>er</sup> avril, avec recueil limité au 16 avril, conformément au protocole d'étude, soit 16 jours d'exposition au total).

- 1-3 Le même type d'analyse a été fait en prenant la période de 15 jours suivant la naissance pour l'ensemble des enfants.

### *Analyses complémentaires en sous-groupe réalisées pour l'étude des 3 cas faisant partie du cluster*

Trois cas étaient survenus sur une période de temps courte (cluster) avec une évolution très rapidement défavorable (décès en moins de 48-72 heures), une analyse complémentaire visant à explorer l'hypothèse de facteurs alimentaires spécifiques a été conduite : un autre sous-groupe a été constitué, comprenant les 3 cas du cluster, et les non cas d'âge gestationnel inférieur ou égal à 30 SA (un des enfants du cluster ayant un âge gestationnel de 30 SA). La même méthode de sélection de la période d'alimentation que pour l'analyse 1-2 a été utilisée, et l'enfant exclu de l'analyse 1-2 a été exclu du groupe des non cas.

Pour ces analyses complémentaires, la comparaison des différents facteurs étudiés a été réalisée par l'utilisation du test de Fisher et du test de Kruskal-Wallis, en fonction du type de variable.

*Les résultats de ces analyses sont présentés en annexe 2.*

# 3 RÉSULTATS

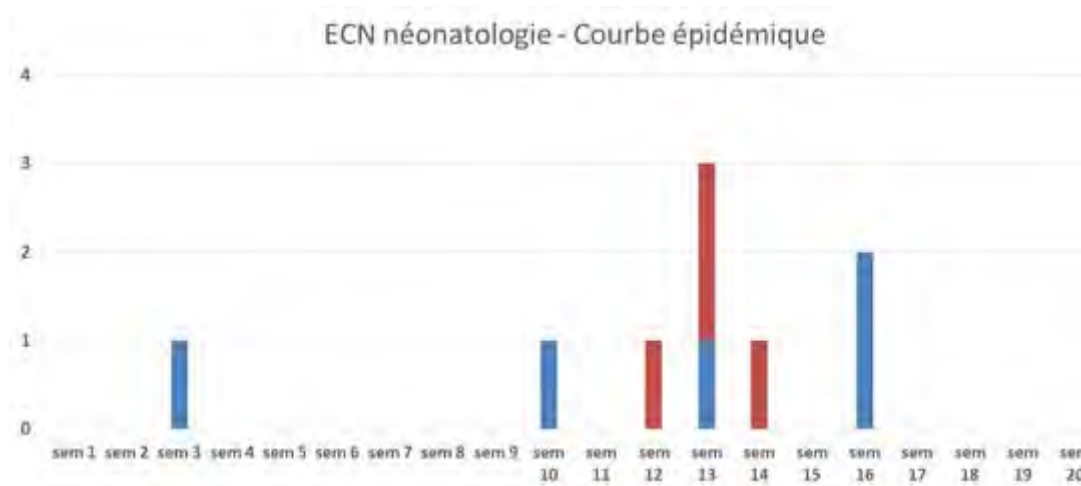
## 3.1 Caractéristiques de la cohorte

### 3.1.1 Caractéristiques des cas

Un total de 32 nouveau-nés a été inclus dans la cohorte. Neuf nouveau-nés répondaient à la définition de cas d'ECN (5 certains, 3 possibles, 1 suspect). Ces cas ont été identifiés entre le 16 janvier et le 14 avril 2015 (Figure 1 : courbe épidémique, et annexe 3 : tableau synoptique)

FIGURE 1

Date (par semaine) de début des signes des cas d'ECN, CHU Caen, 2015 (en rouge : décès)



Pour les analyses, le cas n°8 classé en cas suspect (IA), a été exclu : d'une part ce nouveau-né présentait des symptômes non spécifiques d'ECN (ballonnements, abdomen tendu, résidus verts), et d'autre part, ces symptômes existaient depuis sa naissance, rendant impossible de préciser une date de début et donc une période d'exposition.

L'analyse a donc porté sur les cas certains (N=5) et les cas possibles (N=3).

Pendant la période d'étude, 24 enfants n'ayant pas présenté d'ECN ont été hospitalisés en réanimation et/ou soins intensifs. Parmi ces enfants, 4 ont été exclus des analyses. Il s'agissait de nouveau-nés très grands prématurés ayant un état de santé à leur naissance engageant leur pronostic vital, et dont la prise en charge était palliative. Ces nouveau-nés sont décédés en période néonatale (avant J30) d'une cause autre qu'une ECN.

## I TABLEAU 2 I

### Caractéristiques des 8 cas identifiés dans la cohorte

Identifiant	Sexe	AG (SA)	PN (g)	Durée de séjour (j)	Durée d'exposition (j)	Décès	Type de cas
28	F	25	830	103	35	Non	Possible
41	M	26	860	38	24	Oui	Certain
128	M	26	680	63	55	Oui	Certain
129	F	26	560	86	86	Oui	Certain
51	M	27	910	109	67	Non	Possible
101	F	27	980	82	56	Non	Certain
86	M	30	1100	84	57	Oui	Certain
106	M	32	970	96	29	Non	Possible

Parmi les 8 cas inclus dans les analyses, on compte 5 garçons et 3 filles ; 3 cas ont été classés en possibles et 5 en certains.

## I TABLEAU 3 I

### Caractéristiques des 20 nouveau-nés ne répondant pas à la définition des cas de la cohorte étudiée

Identifiant	Sexe	Age gestationnel (SA)	Poids de naissance (g)	Durée de séjour (jours)	Durée d'exposition (jours)	Décès
136	F	25	870	92	92	Non
3	M	26	860	70	70	Non
131	F	26	600	70	70	Non
14	F	28	1180	16	16	Non
37	F	28	810	36	36	Non
134	F	30	1410	34	34	Non
31	M	31	1250	16	16	Non
32	M	31	1450	16	16	Non
35	F	31	1460	18	18	Non
70	M	31	1280	10	10	Non
102	M	31	1240	18	18	Non
109	M	31	1450	37	37	Non
127	F	31	1480	34	34	Non
93	M	32	1450	9	9	Non
95	M	32	1300	34	34	Non
96	M	32	990	34	34	Non
97	M	32	1480	12	12	Non
105	M	32	1330	28	28	Non
130	M	32	1360	16	16	Non
132	F	32	1300	36	36	Non



### 3.1.2 Signes cliniques, signes radiographiques, bactériologie

#### Signes cliniques

**I TABLEAU 4 I**

**Fréquence des signes cliniques chez les cas et les non cas**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	p <sub>a</sub>
Épisodes d'hypoglycémie	0	0	-	-
Apathie	3 (37.5)	0	0.0171	<b>0.0189</b>
Agitation	2 (25.0)	6 (30.0)	1	0.5008
Apnée	7 (87.5)	6 (30.0)	0.0108	0.1275
Bradycardie	8 (100)	10 (50.0)	0.0251	-
Hyperthermie	1 (12.5)	0	0.2857	<b>0.0485</b>
Hypothermie	2 (25.0)	0	0.0741	<b>0.0170</b>
Hypotension	4 (50.0)	1 (5.0)	0.0148	0.2183
Oligurie	2 (25.0)	0	0.0741	<b>0.0118</b>
Résidu gastrique	3 (37.5)	4 (20.0)	0.3715	0.2026
Météorisme abdominal	2 (25.0)	1 (5.0)	0.1880	<b>0.0424</b>
Vomissements	3 (37.5)	2 (10.0)	0.1231	0.2454
Diarrhée	4 (50.0)	0	0.0034	<b>0.0007</b>
Ballonnements	8 (100)	11 (55.0)	0.0292	-
Rectorragie	5 (62.5)	0	0.0006	<b>0.0093</b>
Paroi inflammatoire	2 (25.0)	0	0.0741	<b>0.0477</b>
Plastron FID	0	0	-	-
Thrombopénie	3 (37.5)	1 (5.0)	0.0581	<b>0.0287</b>
Neutropénie	3 (37.5)	2 (10.0)	0.1231	<b>0.0001</b>
Acidose métabolique	2 (25.0)	0	0.0711	<b>0.0170</b>
Élévation CRP	6 (75.0)	3 (15.0)	0.0048	0.1294

L'étude des signes cliniques a permis de valider le classement des cas en certains, possibles ou suspects. On notait que les ballonnements n'étaient pas spécifiques du diagnostic : s'ils étaient systématiquement présents chez les cas, ils étaient également fréquents chez les non cas (11/20 ; 55,0 %).

L'étude ne retrouvait pas chez les non cas des nouveau-nés qui auraient pu être rattachés à l'épisode étudié, c'est-à-dire des enfants qui auraient présenté les différents signes permettant de les classer parmi les cas certains, possibles ou suspect.

I TABLEAU 5 I

**Signes radiologiques présentés par les cas et les non cas, investigations des cas groupés d'ECN**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)
Dilatation anses intestinales	4 (50.0)	0
Pneumatose intestinale	4 (50.0)	0
Pneumatose portale	2 (25.0)	0
Epanchement péritonéal	1 (12.5)	0
Pneumopéritoine	1 (12.5)	0

Comme attendu, aucun nouveau-né parmi les non cas n'avait de signes radiologiques évoquant une ECN.

*Bactériologie*

Au total, 6 nouveau-nés parmi les cas et 8 parmi les non cas ont eu au moins un prélèvement microbiologique positif, avant le début des signes pour les cas (p=0.21). Le détail est présenté dans le tableau 6.2.

I TABLEAU 6.1 I

**Résultats des prélèvements bactériologiques effectués pendant la période d'exposition chez les cas et les non cas (avant le début des signes pour les cas)**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	Absence d'ECN et AG ≤ 28 SA (N=5)
Hémocultures positives (au moins 1)	3 (37,5)	3 (15.0)	3 (60,0)
Coprocultures positives (au moins 1)	3 (37,5)	0	0
Autre prélèvement positif (au moins 1)	7 (87,5)	7 (21.0)	5 (100)

Les autres types de prélèvements étaient des prélèvements oculaires, nasals et de cathéters ombilicaux.

## I TABLEAU 6.2 I

### Prélèvements bactériologiques : résultats selon le type de germe

Germe	Hémocultures			Coprocul- tures		Autres prélèvements			Total		
	Cas (N=8)	Non cas (N=20)	≤28 SA (N=5)	Cas (N=8)	Non cas (N=20)	Cas (N=8)	Non cas (N=20)	≤28 SA (N=5)	Cas (N=8)	Non cas (N=20)	≤28 SA (N=5)
<i>S. aureus</i> *	0	0	0	0	0	2	2	1	2	2	1
<i>S. epidermidis</i>	3	5	2	0	0	4	5	4	7	10	6
<i>S. autres</i>	0	1	1	0	0	2	5	5	2	6	6
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	1	1	1	0	0	3	3	1	5	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	0	0	1	0	2	0	0	3	0	0
<i>E. aerogenes</i>	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1
<i>Escherichia coli</i>	1	0	0	1	0	1	1	1	3	1	1
<i>Serratia marcescens</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0

\* Tous sensibles à la méticilline

Chez les cas, aucun germe commun n'était retrouvé lors de l'examen des dossiers. De plus, chez certains cas, aucun germe n'était retrouvé.

Aucune coproculture positive n'était retrouvée chez les non cas.

À noter, parmi les moins de 28 SA, une fréquence d'identification de pathogènes similaire.

### 3.1.3 Durées de séjour

## I TABLEAU 7 I

Tableau 7. Durées médianes de séjour (et 1er et 3e quartiles) des cas et des non cas dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	p <sub>a</sub>
Durée totale (réanimation et soins intensifs) (jours)	85 (72.5-99.5)	31 (16-36)	<10 <sup>-3</sup>	0.0046
Durée d'exposition (jours)	55.5 (32-62)	31 (16-36)	0.0413	0.8504

Après ajustement sur l'AG, les durées d'exposition étaient comparables entre cas et non cas.

## 3.2 Étude des facteurs de risque

### 3.2.1 Âge gestationnel et poids de naissance

L'âge gestationnel médian des cas était significativement inférieur à celui des non cas : 26,5 SA contre 31 r respectivement (  $p=0.0179$ ), et seuls 2 cas avaient un âge gestationnel strictement supérieur à 28 SA, contre 15 non cas ( $p=0.0299$ ).

Le poids de naissance médian des cas était de 885 grammes et était significativement plus faible que chez les non cas (1300 grammes,  $p=0.034$ ). Après ajustement sur l'âge gestationnel, le risque relatif associé au poids de naissance n'était plus significatif.

**I TABLEAU 8.1 I**

#### Risques relatifs associés au poids de naissance des cas et des non cas

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Age gestationnel (SA)	26.5 (26-28.5)	31 (29-32)	0.0179	-	-
Poids de naissance (g)	885 (755-975)	1300 (1085-1450)	0.0034	0.22* [0.05-1.07]	0.0563

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 500 grammes

**I TABLEAU 8.2 I**

#### Risques relatifs associés à l'âge gestationnel et au poids de naissance en classes

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Age gestationnel en 2 classes			0.0299		
[24-28]	6 (54.6)	5 (45.4)		-	-
[29-32]	2 (11.8)	15 (88.2)		-	-
Poids de naissance en 2 classes			0.0042		
[500-999g]	7 (58.3)	5 (41.7)		1	-
[1000-1499g]	1 (6.3)	15 (93.8)		0.14* [0.01-1.61]	0.1145

### 3.2.2 Antécédents maternels et caractéristiques des enfants à la naissance

**I TABLEAU 9.1 I**

**Risques relatifs associés aux caractéristiques de l'accouchement, aux antécédents maternels et aux pathologies néonatales**

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Accouchement par césarienne	8 (30.7)	0 (0)	1	-	-
Antibiotiques pendant l'accouchement	2 (22.2)	6 (31.6)	1	1.02 [0.25-4.21]	0.9736
Grossesse multiple	2 (20.0)	6 (33.3)	0.6692	1.36 [0.46-3.97]	0.5758
<b>Antécédents maternels</b>					
Rupture prématurée des membranes	1 (12.5)	7 (35.0)	0.3715	0.24 [0.05-1.14]	0.0722
Hypertension artérielle	1 (33.3)	7 (28.0)	1	0.58 [0.53-3.09]	0.5921
Pré-éclampsie	2 (33.3)	6 (27.3)	1	1.54 [0.64-3.71]	0.3305
Diabète gestationnel	2 (100)	6 (23.1)	0.0740	2.37 [1.21-4.64]	<b>0.0118</b>
<b>Pathologie néonatale</b>					
Maladie des membranes hyalines	2 (40.0)	6 (26.1)	0.6056	1.41 [0.57-3.55]	0.4551
Canal artériel	6 (60.0)	2 (11.1)	0.0110	2.87 [0.67-12.33]	0.1565

**I TABLEAU 9.2 I**

**Comparaison des scores d'Apgar à 1 et 5 minutes et risques relatifs associés**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Score d'Apgar à 1 minute	6 (5-7)	5.5 (4-6.5)	0.5353	1.19 [0.93-1.52]	0.1672
Score d'Apgar à 5 minutes	9 (7.5-9.5)	8.5 (7-9.5)	0.7148	1.68 [1.14-2.47]	<b>0.0080</b>

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 500 grammes

Après ajustement, le score d'Apgar à 5 minutes était significativement plus élevé chez les cas. Un antécédent de diabète gestationnel était plus fréquent chez les mères des cas (2 fois sur 8), alors qu'aucun antécédent de diabète gestationnel n'était retrouvé chez les mères des non cas.

### 3.2.3 Alimentation parentérale

**I TABLEAU 10.1 I**

**Risque relatif associé à l'alimentation parentérale**

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Alimentation parentérale	8 (30.8)	0 (0)	1	-	-

\*RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 1 jour

**I TABLEAU 10.2 I**

**Comparaison des durées d'alimentation parentérale et risques relatifs associés**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Alimentation parentérale : nombre de jours	30 (23-37.5)	13 (9-19.5)	0.0147	1.05* [1.00-1.10]	<b>0.0380</b>

La durée d'alimentation parentérale était significativement plus longue chez les cas (médiane de 30 jours contre 13 jours chez les non cas, p=0,0380).

### 3.2.4 Alimentation entérale

*Alimentation : caractéristiques*

**I TABLEAU 11.1 I**

**Risques relatifs associés à l'alimentation selon les différents types de laits et les suppléments utilisés**

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
<b>Types de laits</b>					
Lait maternel frais (LMF)	8 (29.6)	0 (0)	1	-	-
Lait maternel pasteurisé (LMP)	8 (40.0)	0 (0)	0.0628	-	-
Lait de femme (LF)	8 (33.3)	0 (0)	0.2948	-	-
Lait artificiel (LA)	6 (30.0)	2 (25.0)	1	1.43 [0.44-4.70]	0.5530
<b>Suppléments</b>					
Au moins 1 supplémentation	8 (32.0)	0 (0)	0.5360	-	-
Fortipré	8 (32.0)	0 (0)	0.5360	-	-
MagicMix	7 (43.7)	1 (8.3)	0.0882	2.40 [0.20-29.37]	0.4921
Liquigen	7 (35.0)	1 (12.5)	0.3715	1.84 [0.33-10.31]	0.4862
Dextrine Maltose	1 (50.0)	7 (26.9)	0.4974	1.47 [0.69-3.13]	0.3231
Gumilk	1 (50.0)	7 (26.9)	0.4974	0.66 [0.12-3.68]	0.6319

**I TABLEAU 11.2 I**

**Comparaison du nombre de manipulations et de l'osmolarité des produits et risques relatifs associés**

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
<b>Estimation du nombre de manipulations</b>					
Nombre total	269.5 (100-521)	73.5 (42-294)	0.1098	0,95* [0,78-1,16]	0.6364
Nombre moyen**	5.2 (3.4-9.6)	4.9 (2.5-7.3)	0.5416	-	-
<b>Estimation de l'osmolarité</b>					
Osmolarité : score total	819 (332.5-1555.5)	227.5 (92.5-679.5)	<b>0.0207</b>	1,01* [0,93-1,09]	0.7864
Osmolarité : score moyen**	16.6 (11.5-26.8)	9.8 (8-18.6)	0.1697	-	-

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 100

\*\* Seule l'analyse univariée a été réalisée pour les scores moyens

Aucun facteur de risque selon les types de laits et les suppléments utilisés n'a été mis en évidence entre cas et non cas. L'estimation du nombre de manipulations était semblable dans les deux groupes. Pour l'estimation de l'osmolarité, les scores moyens des deux groupes étaient comparables.

## I TABLEAU 12 I

## Risques relatifs associés à l'exposition aux différents laits

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> * [IC95]	p <sub>a</sub>
<b>Laits : répartition (proportion des jours d'exposition - %)</b>					
Lait maternel frais (LMF)	59 (51.3-68.5)	77.3 (55.2-81.3)	0.2854	1.17 [0.90-1.52]	0.2463
Lait maternel pasteurisé (LMP)	58.3 (29.7-74.2)	16.7 (0-41.8)	<b>0.0206</b>	1.11 [0.83-1.49]	0.4850
Lait de femme (LF)	23.5 (15.3-57.9)	21.5 (8.6-38.5)	0.4601	1.07 [0.90-1.28]	0.4388
Lait artificiel (LA)	10.4 (0.9-18.1)	19.4 (0-49)	0.1726	0.79 [0.62-1.01]	0.0638
<b>Laits : répartition (proportion des biberons - %)</b>					
Lait maternel frais (LMF)	33.4 (22.1-49.3)	50.5 (19.6-70.2)	0.4456	1.09 [0.78-1.52]	0.6192
Lait maternel pasteurisé (LMP)	35.5 (15.6-56.6)	4.3 (0-27.6)	<b>0.0269</b>	1.05 [0.76-1.45]	0.7711
Lait de femme (LF)	15.2 (4.3-39.1)	11.3 (3.6-23)	0.5411	1.01 [0.85-1.21]	0.8867
Lait artificiel (LA)	3.2 (0.1-8.2)	9 (0-34.9)	0.2577	0.66 [0.42-1.03]	0.0662

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 10%

Aucune différence n'a été identifiée dans la répartition des types de laits reçus par les cas et les non cas.



I TABLEAU 13 I

## Risques relatifs associés à l'exposition aux suppléments

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> * [IC95]	p <sub>a</sub>
<b>Fortipré</b>					
Nombre de jours	22.5 (9.5-36)	8 (4.5-24)	0.0978	0.99 [0.96-1.02]	0.5378
Nombre de biberons	108 (57-170)	40.5 (15.5-102.5)	0.1035	0,99 [0,93-1,05]	0.7524
1% : nombre de biberons	1.5 (0-3.5)	2 (0-3.5)	0.8943	0,54 [0,27-1,06]	0.0725
2% : nombre de biberons	7.5 (5-11.5)	6 (4.5-20.5)	0.7593	0,74 [0,49-1,13]	0.1611
3% : nombre de biberons	9 (4.5-19)	5 (1-7)	0.1437	0,89 [0,64-1,25]	0.5038
4% : nombre de biberons	9 (6-63.5)	5.5 (0-17)	0.2484	0,98 [0,87-1,12]	0.8087
5% : nombre de biberons	37.5 (0-106)	12.5 (0-64.5)	0.3450	1,03 [0,95-1,11]	0.5419
<b>MagicMix</b>					
Nombre de jours	10.5 (5.5-28.5)	0 (0-10)	<b>0.0363</b>	1.00 [0.95-1.05]	0.9733
Nombre de biberons	58.5 (32-146.5)	0 (0-61)	<b>0.0388</b>	1,01 [0,93-1,09]	0.8746
1% : nombre de biberons	0 (0-0)	0 (0-0)	0.1139	-	-
2% : nombre de biberons	58.5 (32-124.5)	0 (0-41.5)	0.0298	1,00 [0,93-1,09]	0.9488
<b>Liquigen</b>					
Nombre de jours	20 (3-35)	4 (0-15)	0.1040	1.00 [0.97-1.03]	0.8378
Nombre de biberons	94.5 (13.5-174)	17 (0-96)	0.1226	1,00 [0,94-1,05]	0.8759

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 1 jour ou 10 biberons

Aucune différence n'était retrouvée pour les suppléments.

## 3.2.5 Traitements

I TABLEAU 14.1 I

## Risques relatifs associés à l'exposition aux traitements administrés

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Acide folique	7 (36.8)	1 (11.1)	0.2144	2.30 [0.48-11.06]	0.2991
Vitamine D	8 (30.8)	0 (0)	1	-	-
Vitamine K	8 (28.6)	0 (0)	-	-	-
Aldactone	6 (42.9)	2 (14.3)	0.2087	1.82 [0.48-6.99]	0.3816
Triple antibiothérapie 48h	3 (30.0)	5 (30.0)	1	0.78 [0.25-2.42]	0.6685
Autre antibiothérapie	6 (66.7)	2 (10.5)	0.0048	4.08 [30.66-25.12]	0.1294
Indométhacine	0	0	-	-	-
Ibuprofène	1 (50.0)	7 (26.9)	0.4974	0.83 [0.18-3.73]	0.8066
Digoxine	0	0	-	-	-
Vasopresseur	1 (100)	7 (25.9)	0.2857	-	-
Transfusion CG	5 (55.6)	3 (15.8)	0.0684	1.37 [0.10-17.97]	0.8098
Transfusion PQT	2 (100)	6 (23.1)	0.0741	-	-

## I TABLEAU 14.2 I

### Comparaison des durées de traitement et risques relatifs associés

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> * [IC95]	p <sub>a</sub>
Acide folique : nombre de jours	9.5 (5.5-28)	5.5 (0-18)	0.3132	0.99 [0.95-1.01]	0.2949
Vitamine D : nombre de jours	22.5 (15-29)	9 (4.5-20)	0.0929	0.99 [0.96-1.01]	0.3398
Vitamine K : nombre de jours	7.5 (5.5-8)	4 (3-6.5)	<b>0.0195</b>	0.98 [0.82-1.16]	0.7830
Aldactone : nombre de jours	18.5 (3-31.5)	0 (0-12.5)	0.0773	1.00 [0.98-1.02]	0.9071
Transfusion CG : nombre	1 (0-2)	0 (0-0)	<b>0.0362</b>	1.10 [0.66-1.83]	0.7211

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 1 jour ou 1 culot globulaire (CG)

L'analyse ne permettait pas de retrouver un facteur de risque lié aux différents traitements dont avaient bénéficié les nouveau-nés. A noter qu'un seul cas avait reçu un médicament vasopresseur (aucun parmi les non cas), et que seuls 2 cas avaient bénéficié d'une transfusion de plaquettes (aucun parmi les non cas).

### 3.2.6 Gestes invasifs et interventions extérieures

#### Gestes invasifs

## I TABLEAU 15.1 I

### Risques relatifs associés aux gestes invasifs effectués au cours du séjour en réanimation

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Cathéter central	8 (28.7)	0 (0)	-	-	-
Sonde d'alimentation	8 (28.6)	0 (0)	-	-	-
Sonde d'intubation trachéale	6 (46.2)	2 (13.3)	0.0957	1.37 [0.21-8.70]	0.7400

## I TABLEAU 15.2 I

### Comparaison des durées d'exposition aux gestes invasifs et risques relatifs associés

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> * [IC95]	p <sub>a</sub>
Cathéter central : nombre de jours	30.5 (21.5-38)	14 (10-25)	<b>0.0081</b>	1.03 [0.99-1.07]	0.0991
Sonde d'alimentation : nombre de jours	50.5 (36-60.5)	22.5 (12.5-34.5)	<b>0.0156</b>	1.00 [0.98-1.02]	0.8090
Sonde d'intubation trachéale : nombre de jours	4 (0.5-10.5)	0 (0-2)	<b>0.0286</b>	1.05 [0.96-1.14]	0.3064

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 1 jour

Aucun facteur de risque n'était retrouvé parmi les 3 gestes invasifs étudiés.

I TABLEAU 16.1 I

## Risques relatifs associés aux interventions de personnel externe au service au cours du séjour en réanimation

Variable	ECN chez exposés	ECN chez non exposés	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Kinésithérapie	3 (42.9)	5 (23.8)	0.3715	1.14 [0.44-2.95]	0.7856
Fond d'œil	6 (35.3)	2 (18.2)	0.4188	1.47 [0.50-4.34]	0.4865
Echographies	8 (28.6)	0 (0)	-	-	-
Radiographies	8 (28.6)	0 (0)	-	-	-

I TABLEAU 16.2 I

## Comparaison du nombre d'interventions du personnel externe au service et risques relatifs associés

Variable	ECN (N=8)	Absence d'ECN (N=20)	p	RR <sub>a</sub> [IC95]	p <sub>a</sub>
Kinésithérapie : nombre de séances	0 (0-17)	0 (0-0)	0.2040	-	-
Fond d'œil Nombre pendant période d'exposition	1.5 (0.5-2)	1 (0-1.5)	0.2750	1.05* [0.80-1.36]	0.7710
Nombre pendant séjour	2 (1-3)	1 (0-1.5)	0.0446	1.22* [0.87-1.70]	0.2462
Échographies nombre	8.5 (6.5-12.5)	4.5 (3-5.5)	<b>0.0078</b>	1.07* [0.99-1.16]	0.0950
Radiographies nombre	5 (2.5-8.5)	2.5 (2-3.5)	<b>0.0467</b>	1.09* [0.98-1.20]	0.1028

\* RR<sub>a</sub> pour une augmentation de 1 « unité »

Aucun risque particulier lié à la réalisation des fonds d'œil n'était mis en évidence.

## 4 DISCUSSION – CONCLUSION

Ce rapport présente les résultats d'une étude de cohorte réalisée dans le cadre des investigations d'un épisode de cas groupés d'entérocolites au sein du service de soins intensifs et de réanimation néonatale du CHU de Caen. L'étude a montré que les cas avaient comme facteurs de risque principaux un âge gestationnel et un poids de naissance moins élevé que celui des non cas. Après ajustement des analyses sur l'âge gestationnel, aucun autre facteur d'exposition au sein du service de réanimation et de soins intensifs de Néonatalogie du CHU de Caen n'a pu être identifié comme une origine commune possible aux cas groupés.

Parmi les facteurs étudiés, le score d'Apgar à 5 minutes était légèrement plus élevé chez les cas (Apgar médian à 9,0) que chez les non cas (Apgar médian à 8,5) ( $p$  ajusté=0.008), en contradiction avec les données de la littérature. Un antécédent de diabète gestationnel était retrouvé chez les mères de 2 des 8 cas, alors qu'aucun antécédent n'était retrouvé chez les mères des non cas ( $p=0.011$ ). Ce facteur de risque a déjà été évoqué dans une étude [1].

Le recueil et les analyses ont été particulièrement centrés sur les facteurs alimentaires car l'alimentation avait été modifiée deux mois avant la survenue du 1<sup>er</sup> cas. La durée d'alimentation parentérale était plus longue chez les cas (médiane à 30 jours contre 19 jours,  $p=0.038$ ). Ceci peut être dû au fait que les cas, avant le diagnostic d'ECN, avaient souvent des signes digestifs atypiques (ballonnements, météorisme...) entraînant une suspension temporaire de l'alimentation avec relai par une alimentation parentérale.

Aucun facteur de risque lié à l'utilisation du lait maternel pour l'ensemble de la cohorte n'a été retrouvé. Dans l'analyse du sous-groupe des enfants de moins de 28 SA, on observe même une utilisation moins fréquente du lait maternel pasteurisé chez les cas, lorsqu'on considère leur alimentation sur une période de 15 jours (avant la survenue des signes pour les cas, et en milieu de séjour pour les non cas). De même, l'apport de lait cru (lait maternel frais), dont les indications avaient été étendues récemment aux enfants de moins de 28 SA et de moins de 1 500 grammes, n'a pas été mise en évidence comme une exposition à risque. L'apport de suppléments est également comparable dans les deux groupes. Le nombre de manipulations nécessaires à la préparation des biberons (ajout de suppléments) n'est pas plus élevé chez les cas que chez les non cas. Enfin, l'osmolarité estimée à partir des différents apports alimentaires, ne ressort pas non plus comme plus élevée chez les cas.

Le recueil des données a été exhaustif et réalisé en binôme pour limiter les biais. Un recueil particulièrement ciblé a été fait pour l'alimentation entérale des enfants, avec une fiche spécifique et un recueil des différents apports (laits, suppléments) complété pour chaque jour d'hospitalisation de chaque enfant.

Cette étude présente un certain nombre de limites. Du fait des effectifs considérés, la puissance de l'analyse est limitée, et plus particulièrement dans les analyses en sous-groupes, pour lesquelles il faut rester prudent sur l'interprétation des résultats. On peut cependant penser que, même avec des effectifs faibles, un facteur de risque majeur à l'origine de l'ensemble des cas, aurait pu être mis en évidence dans l'analyse portant sur les 28 prématurés.

Il était cependant impossible de réaliser l'étude avec des effectifs supérieurs : tous les enfants de moins de 33 SA et moins de 1 500 grammes admis en réanimation et soins intensifs pendant la période d'étude ont été inclus. Il n'était pas possible d'étendre la durée de l'étude rétrospective puisque les pratiques du service concernant l'alimentation des grands prématurés avaient été modifiées en novembre 2014. Les enfants nés avant cette période avaient donc été exposés à une alimentation différente de celle de la période d'étude, rendant des conclusions sur d'éventuels facteurs alimentaires impossibles à tirer.

Par ailleurs, l'âge gestationnel était un facteur de confusion fort : le faible AG est un facteur de risque connu d'ECN, mais est aussi un facteur relié à l'ensemble des facteurs de risque étudiés, qu'il s'agisse des caractéristiques des enfants (poids de naissance, pathologies...), des facteurs liés à la prise en charge (intubation, cathéters...) ou des facteurs alimentaires. Pour contrôler l'effet de ce facteur, nous avons utilisé une méthode d'ajustement, complétée par une analyse sous-groupe pour les facteurs alimentaires.

La faiblesse des effectifs et la nécessité d'ajuster les résultats sur l'âge gestationnel doivent également conduire à être prudent sur l'interprétation des résultats pour les durées d'exposition (et plus généralement pour toutes les expositions non binaires) pour lesquelles il n'a pas été possible de vérifier la linéarité des relations trouvées.

La physiopathologie des ECN est multifactorielle, associant la grande prématurité (< 33 SA), le faible poids de naissance, une ischémie intestinale, la translocation de germes, et des facteurs alimentaires (hyperosmolarité notamment). Dans une revue de la littérature (2) portant sur 17 épidémies entre 1973 et 1999, 6 épisodes restaient sans cause identifiée, notamment infectieuse. Dans tous les cas, le renforcement des mesures de prévention de la transmission croisée avaient été suivies d'un retour au taux d'incidence antérieur. De même, dans l'épisode décrit ici, la mise en place de mesures de prévention (notamment personnel paramédical dédié, renforcement de précautions complémentaires contact, arche en avant) a été suivie d'un retour à la situation antérieure.

Au total, l'investigation épidémiologique ne retrouve pas d'autre facteur de risque pouvant expliquer l'ensemble de ces cas groupés que l'âge gestationnel.

Cet épisode souligne la fragilité des très grands prématurés, nécessitant, outre le respect de mesures d'hygiène par l'ensemble des professionnels, une haute qualité de prise en charge pluridisciplinaire.

# Références

1. Wendelboe A M et al. Cluster of necrotizing enterocolitis in a neonatal intensive care unit: New Mexico, 2007. *Am J Infect Control* 2010;38:144-8.
2. Boccia D et al. Nosocomial necrotizing enterocolitis outbreaks : epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:385-391.
3. Coggins SA et al. Infectious Causes of Necrotizing Enterocolitis. *Clin Perinatol* 2015;42: 133–154.
4. Kosloske AM. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr* 1994; 396 (Suppl.):2-7.
5. Kliegman R M, Walsh MC . Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr* 1987;17(4):213-88.
6. Stuart RL et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype G II.3. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(7):644-7.
7. Van Acker J et al. Outbreak of Necrotizing Enterocolitis Associated with *Enterobacter sakazakii* in Powdered Milk Formula. *J. Clin. Microbiol* 2001; 39(1):293-297.
8. Le brun F, Amiel-Tison C, Sureau C. L'entérocolite ulcéro-nécrosante : étude de 46 cas survenus en maternité. *Ann Ped* 1981 ;29(2):87-93.
9. Kosloske AM. Breast milk decreases the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Adv Nutr Res* 2001 ;10 :123-37.
10. Blond MH et al. Entérocolite ulcéro-nécrosante et apnées-bradycardies du nouveau-né prématuré. *Archives de pédiatrie* 2003 ;10 :102–109.
11. Terrin G, Scipione A, De Curtis M. Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *BioMed Research International* 2014;2014, 1-9.
12. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med* 2011;364(3):255–64.
13. Coggins SA, Wynn JL, Weitkamp J-H. Infectious Causes of Necrotizing Enterocolitis *Clin Perinatol* 2015;42:133–154.
14. Peter CS et al. Necrotizing enterocolitis: is there a relationship to specific pathogens? *Eur J Pediatr* 1999 ;158:67-70.
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
16. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33(1):179-201.
17. Zou G. A modified Poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004;159:702-6.
18. Bouyer J, Bréart G, de La Rochebrochard E, Sarlon E. Surveillance dans le domaine de la reproduction et de la périnatalité. Inserm, InVS, 2005.

## Annexe 1. Variables concernant l'alimentation – listing

I FIGURE 1 I

LMF

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LMF : proportion (jours)	LMF : proportion (bibs)	LMF : nb de biberons par jour (moyenne)	LMF : nb de jours	LMF seul : nb de jours	LMF + supplément : nb de jours	LMF : nb de biberons total	LMF seul : nb de biberons	LMF + supplément : nb de biberons
28	Cas	Possible	25	830	35	54.3	24.9	1.7	19	12	9	60	31	29
41	Cas	Certain	26	860	24	62.5	36.8	2.8	15	12	4	67	57	10
128	Cas	Certain	26	680	55	55.6	30.0	2.0	30	18	18	108	45	63
129	Cas	Certain	26	560	86	36.6	16.8	1.1	34	26	18	98	66	32
51	Cas	Possible	27	910	67	87.9	60.8	4.4	58	23	39	292	139	153
101	Cas	Certain	27	980	56	74.5	66.3	4.9	41	31	38	277	85	192
86	Cas	Certain	30	1100	57	62.5	37.8	1.6	25	23	4	93	87	6
106	Cas	Possible	32	970	29	48.3	19.4	1.3	14	9	8	38	21	17
136	Non cas		25	870	92	20.9	7.0	0.5	19	11	8	46	37	9
3	Non cas		26	860	70	58.8	34.3	2.5	40	16	34	174	37	137
131	Non cas		26	600	70	7.4	5.4	0.3	5	5	0	23	23	0
14	Non cas		28	1180	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
37	Non cas		28	810	36	80.0	48.8	3.5	28	20	10	127	101	26
134	Non cas		30	1410	34	51.5	14.8	1.1	17	12	5	36	28	8
31	Non cas		31	1250	16	80.0	69.9	4.9	12	12	6	79	54	25
32	Non cas		31	1450	16	81.3	65.1	4.3	13	13	7	69	44	25
35	Non cas		31	1460	18	93.8	82.7	5.1	15	15	7	91	64	27
70	Non cas		31	1280	10	10.0	6.9	0.4	1	1	0	4	4	0
102	Non cas		31	1240	18	83.3	79.7	5.9	15	11	8	106	57	49

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LMF : proportion (jours)	LMF : proportion (bibs)	LMF : nb de biberons par jour (moyenne)	LMF : nb de jours	LMF seul : nb de jours	LMF + supplément : nb de jours	LMF : nb de biberons total	LMF seul : nb de biberons	LMF + supplément : nb de biberons
109	Non cas		31	1450	37	60.0	52.2	0.3	3	3	0	12	12	0
127	Non cas		31	1480	34	77.5	37.5	3.1	31	12	23	104	39	65
93	Non cas		32	1450	9	77.8	59.1	4.3	7	7	0	39	39	0
95	Non cas		32	1300	34	90.9	70.5	5.2	30	24	23	177	92	85
96	Non cas		32	990	34	85.3	77.0	5.7	29	23	24	194	88	106
97	Non cas		32	1480	12	66.7	24.4	1.7	8	7	4	20	10	10
105	Non cas		32	1330	28	70.4	37.1	2.7	19	11	11	76	36	40
130	Non cas		32	1360	16	81.3	76.4	5.1	13	12	3	81	71	10
132	Non cas		32	1300	36	77.1	57.8	3.3	27	24	11	118	96	22

**LMP**

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LMP : proportion (jours)	LMP : proportion (bibs)	LMP : nb de biberons par jour (moyenne)	LMP : nb de jours	LMP seul : nb de jours	LMP + supplément : nb de jours	LMP : nb de biberons total	LMP seul : nb de biberons	LMP + supplément : nb de biberons
28	Cas	Possible	25	830	35	74.3	56.8	3.9	26	21	9	137	110	27
41	Cas	Certain	26	860	24	12.5	1.6	0.1	3	3	0	3	3	0
128	Cas	Certain	26	680	55	74.1	56.4	3.7	40	33	22	203	133	70
129	Cas	Certain	26	560	86	86.0	71.2	4.8	80	66	33	415	310	105
51	Cas	Possible	27	910	67	59.1	30.4	2.2	39	8	38	146	17	129
101	Cas	Certain	27	980	56	14.5	4.1	0.3	8	4	6	17	5	12
86	Cas	Certain	30	1100	57	57.5	40.7	1.8	23	18	5	100	88	12
106	Cas	Possible	32	970	29	44.8	27.0	1.8	13	5	9	53	14	39
136	Non cas		25	870	92	67.0	54.7	3.9	61	37	48	358	138	220
3	Non cas		26	860	70	79.4	58.7	4.3	54	23	40	298	109	189
131	Non cas		26	600	70	48.5	44.9	2.7	33	22	25	192	82	110
14	Non cas		28	1180	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0



id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LMP : proportion (jours)	LMP : proportion (bibs)	LMP : nb de biberons par jour (moyenne)	LMP : nb de jours	LMP seul : nb de jours	LMP + supplément : nb de jours	LMP : nb de biberons total	LMP seul : nb de biberons	LMP + supplément : nb de biberons
37	Non cas		28	810	36	71.4	50.0	3.6	25	15	14	130	61	69
134	Non cas		30	1410	34	6.1	1.2	0.1	2	1	1	3	2	1
31	Non cas		31	1250	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
32	Non cas		31	1450	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
35	Non cas		31	1460	18	18.8	6.4	0.4	3	1	3	7	1	6
70	Non cas		31	1280	10	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
102	Non cas		31	1240	18	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
109	Non cas		31	1450	37	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
127	Non cas		31	1480	34	35.0	15.5	1.3	14	5	11	43	12	31
93	Non cas		32	1450	9	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
95	Non cas		32	1300	34	33.3	10.0	0.7	11	8	6	25	12	13
96	Non cas		32	990	34	14.7	3.2	0.2	5	4	3	8	5	3
97	Non cas		32	1480	12	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
105	Non cas		32	1330	28	22.2	5.4	0.4	6	1	5	11	1	10
130	Non cas		32	1360	16	31.3	19.8	1.3	5	5	3	21	6	15
132	Non cas		32	1300	36	57.1	35.3	2.0	20	15	12	72	30	42

LF

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LF : proportion (jours)	LF : proportion (bibs)	LF : nb de biberons par jour (moyenne)	LF : nb de jours	LF seul : nb de jours	LF + supplément : nb de jours	LF : nb de biberons total	LF seul : nb de biberons	LF + supplément : nb de biberons
28	Cas	Possible	25	830	35	22.9	17.0	1.2	8	8	0	41	41	0
41	Cas	Certain	26	860	24	79.2	61.5	4.7	19	12	9	112	58	54
128	Cas	Certain	26	680	55	24.1	13.3	0.9	13	12	1	48	46	2
129	Cas	Certain	26	560	86	9.7	1.9	0.1	9	8	0	11	11	0
51	Cas	Possible	27	910	67	10.6	2.5	0.2	7	7	0	12	12	0

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LF : proportion (jours)	LF : proportion (bibs)	LF : nb de biberons par jour (moyenne)	LF : nb de jours	LF seul : nb de jours	LF + supplément : nb de jours	LF : nb de biberons total	LF seul : nb de biberons	LF + supplément : nb de biberons
101	Cas	Certain	27	980	56	40.0	29.7	2.2	22	20	3	124	119	5
86	Cas	Certain	30	1100	57	20.0	6.1	0.3	8	8	0	15	15	0
106	Cas	Possible	32	970	29	75.9	48.5	3.3	22	13	11	95	60	35
136	Non cas		25	870	92	11.0	6.0	0.4	10	10	0	39	39	0
3	Non cas		26	860	70	13.2	7.1	0.5	9	10	0	36	36	0
131	Non cas		26	600	70	50.0	35.5	2.2	34	27	18	152	89	63
14	Non cas		28	1180	16	93.3	100	6.4	14	14	0	103	103	0
37	Non cas		28	810	36	8.6	1.2	0.1	3	2	1	3	2	1
134	Non cas		30	1410	34	36.4	23.0	1.6	12	11	2	56	49	7
31	Non cas		31	1250	16	40.0	23.0	1.6	6	6	0	26	26	0
32	Non cas		31	1450	16	31.3	13.2	0.9	5	4	1	14	12	2
35	Non cas		31	1460	18	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
70	Non cas		31	1280	10	80.0	87.9	5.1	8	7	3	51	36	15
102	Non cas		31	1240	18	27.8	20.3	1.5	5	5	0	27	27	0
109	Non cas		31	1450	37	60.0	47.8	0.3	3	3	0	11	11	0
127	Non cas		31	1480	34	22.5	9.4	0.8	9	6	3	26	17	9
93	Non cas		32	1450	9	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
95	Non cas		32	1300	34	18.2	8.0	0.6	6	4	2	20	18	2
96	Non cas		32	990	34	20.6	15.9	1.2	7	7	0	40	40	0
97	Non cas		32	1480	12	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
105	Non cas		32	1330	28	37.0	16.1	1.2	10	8	3	33	26	7
130	Non cas		32	1360	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
132	Non cas		32	1300	36	8.6	6.9	0.4	3	3	0	14	14	0

LA

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LA : proportion (jours)	LA : proportion (bibs)	LA : nb de biberons par jour (moyenne)	LA : nb de jours	LA seul : nb de jours	LA + supplément : nb de jours	LA : nb de biberons total	LA seul : nb de biberons	LA + supplément : nb de biberons
28	Cas	Possible	25	830	35	5.7	1.2	0.1	2	0	2	3	0	3
41	Cas	Certain	26	860	24	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
128	Cas	Certain	26	680	55	1.9	0.3	0.0	1	0	1	1	0	1
129	Cas	Certain	26	560	86	16.1	10.1	0.7	15	11	16	59	19	40
51	Cas	Possible	27	910	67	15.2	6.3	0.4	10	2	10	30	3	27
101	Cas	Certain	27	980	56	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
86	Cas	Certain	30	1100	57	20.0	15.4	0.7	8	8	2	38	31	7
106	Cas	Possible	32	970	29	20.7	5.1	0.3	6	0	6	10	0	10
136	Non cas		25	870	92	46.2	32.3	2.3	42	14	39	211	24	187
3	Non cas		26	860	70	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
131	Non cas		26	600	70	17.6	14.3	0.9	12	7	12	61	18	43
14	Non cas		28	1180	16	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
37	Non cas		28	810	36	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
134	Non cas		30	1410	34	69.7	60.9	4.4	23	17	9	148	99	49
31	Non cas		31	1250	16	26.7	7.1	0.5	4	2	3	8	2	6
32	Non cas		31	1450	16	43.8	21.7	1.4	7	5	3	23	18	5
35	Non cas		31	1460	18	12.5	10.9	0.7	2	3	2	12	8	4
70	Non cas		31	1280	10	20.0	5.2	0.3	2	2	0	3	3	0
102	Non cas		31	1240	18	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
109	Non cas		31	1450	37	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
127	Non cas		31	1480	34	60.0	37.5	3.1	24	9	21	104	26	78
93	Non cas		32	1450	9	77.8	40.9	3.0	7	7	0	27	27	0
95	Non cas		32	1300	34	24.2	11.6	0.9	8	5	6	29	12	17
96	Non cas		32	990	34	17.6	4.0	0.3	6	2	5	10	2	8

id	CAS	Cas : type	AG	PN	Durée d'exposition	LA : proportion (jours)	LA : proportion (bibs)	LA : nb de biberons par jour (moyenne)	LA : nb de jours	LA seul : nb de jours	LA + supplément : nb de jours	LA : nb de biberons total	LA seul : nb de biberons	LA + supplément : nb de biberons
97	Non cas		32	1480	12	91.7	75.6	5.2	11	11	0	62	62	0
105	Non cas		32	1330	28	51.9	41.5	3.0	14	5	14	85	14	71
130	Non cas		32	1360	16	18.8	3.8	0.3	3	2	1	4	3	1
132	Non cas		32	1300	36	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0

## Annexe 2. Alimentation : analyses complémentaires en sous-groupes

Analyses complémentaires dans le sous-groupe des enfants d'âge gestationnel inférieur ou égal à 28 SA

Alimentation sur l'ensemble de la période d'exposition

### I TABLEAU A1 I

Comparaison de l'alimentation (laits et suppléments), des manipulations et de l'osmolarité, sous-groupe des moins de 28 SA

Variable	ECN (N=6)	Absence d'ECN (N=4*)	p
<b>Exposition aux laits : proportion de la période d'exposition (%)</b>			
Lait maternel frais (LMF)	59 (54.3-74.5)	39.9 (14.1-69.4)	0.3938
Lait maternel pasteurisé (LMP)	66.6 (14.5-74.3)	69.2 (57.8-75.4)	0.8312
Lait de femme (LF)	23.5 (10.6-40)	12.1 (9.8-31.6)	0.5224
Lait artificiel (LA)	3.8 (0-15.2)	8.8 (0-31.9)	0.6600
<b>Exposition aux laits : nombre de jours total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	32 (19-41)	23.5 (12-34)	0.3359
Lait maternel pasteurisé (LMP)	32.5 (8-40)	43.5 (29-57.5)	0.5224
Lait de femme (LF)	11 (8-19)	9.5 (6-22)	0.9115
Lait artificiel (LA)	1.5 (0-10)	6 (0-27)	0.8260
<b>Exposition aux laits : nombre de biberons total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	103 (67-277)	86.5 (34.5-150.5)	0.3938
Lait maternel pasteurisé (LMP)	141.5 (17-203)	245 (161-328)	0.3938
Lait de femme (LF)	44.5 (12-112)	37.5 (19.5-95.5)	0.6698
Lait artificiel (LA)	2 (0-30)	30.5 (0-136)	0.6599
<b>Suppléments : nombre de biberons total</b>			
Fortipré	130 (59-207)	205.5 (139.5-270.5)	0.2864
Fortipré 4%	21 (4-93)	61.5 (22-101.5)	0.4542
Fortipré 5%	62 (0-110)	88 (64.5-102)	0.8306
MagicMix 2%	62 (44-172)	115 (94-181)	0.2850
<b>Estimation du nombre de manipulations</b>			
Total	372 (121-579)	583 (387.5-777.5)	0.2864
Moyenne par jour	5.2 (3.5-10.3)	8.4 (7.3-9.6)	0.3938
<b>Estimation de l'osmolarité</b>			
Score total	1164 (349-1729)	1468.5 (1070.5-1789)	0.6698
Score moyen par jour	16.6 (14.5-29.8)	20.9 (18.2-25.5)	0.3938

\* Exclusion de l'enfant Noémie (voir chapitre méthodes)

Aucune différence n'était retrouvée dans l'alimentation des enfants de moins de 28 SA sur l'ensemble de leur séjour.

## I TABLEAU a2 I

**Comparaison de l'alimentation (laits et suppléments), des manipulations et de l'osmolarité, pendant une période de 15 jours précédant les signes pour les cas, et en milieu de séjour pour les non cas, sous-groupe des moins de 28 SA**

Variable	ECN (N=6)	Absence d'ECN (N=4*)	p
<b>Exposition aux laits : proportion de la période d'exposition (%)</b>			
Lait maternel frais (LMF)	73.3 (60-86.7)	43.3 (10-76.7)	0.2835
Lait maternel pasteurisé (LMP)	83.3 (20-100)	93.3 (86.7-100)	0.3774
Lait de femme (LF)	0 (0-6.7)	6.7 (3.3-16.7)	0.3563
Lait artificiel (LA)	10 (0-53.3)	0 (0-16.7)	0.2255
<b>Exposition aux laits : nombre de jours total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	11 (9-13)	6.5 (1.5-11.5)	0.2835
Lait maternel pasteurisé (LMP)	12.5 (3-15)	14 (13-15)	0.3774
Lait de femme (LF)	0 (0-1)	1 (0.5-2.5)	0.3563
Lait artificiel (LA)	1.5 (0-8)	0 (0-2.5)	0.2555
<b>Exposition aux laits : nombre de biberons total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	40 (21-47)	21 (2.5-44)	0.3938
Lait maternel pasteurisé (LMP)	44 (3-60)	74 (70-87)	<b>0.0187</b>
Lait de femme (LF)	0 (0-0)	1 (0.5-6.5)	0.1848
Lait artificiel (LA)	2 (0-30)	0 (0-4.5)	0.2555
<b>Suppléments : nombre de biberons total</b>			
Fortipré	56.5 (55-59)	63.5 (39.5-84.5)	1
Fortipré 4%	0.5 (0-34)	39 (22-56.5)	0.0491
Fortipré 5%	33.5 (0-57)	4 (2-11.5)	0.2790
MagicMix 2%	48.5 (26-77)	26 (1-71.5)	0.5224
<b>Estimation du nombre de manipulations</b>			
Total	177 (121-262)	150.5 (98.5-216)	1
Moyenne par jour	3.4 (2.6-3.9)	1.9 (1.6-3)	0.1356
<b>Estimation de l'osmolarité</b>			
Score total	423.5 (288-524)	409.5 (301-505.5)	1
Score moyen par jour	7.4 (5.4-12)	5.6 (4.9-7.2)	0.3938

\* Exclusion d'un enfant prématuré non cas (voir chapitres méthodes)

Alors qu'on ne retrouvait aucune différence dans l'alimentation sur l'ensemble du séjour, lorsque l'analyse était limitée aux 15 jours précédant les signes pour les cas (ou les 15 jours du milieu de séjour pour les non cas), on retrouvait un nombre médian de biberons de LMP de 44 chez les cas versus 74 chez les non cas (p=0.0187).

## I TABLEAU a3 I

### Comparaison de l'alimentation (laits et suppléments), des manipulations et de l'osmolarité pendant les 15 premiers jours de vie, sous-groupe des moins de 28 SA

Variable	ECN (N=6)	Absence d'ECN (N=5)	p
<b>Exposition aux laits : proportion de la période d'exposition (%)</b>			
Lait maternel frais (LMF)	38.1 (13.3-66.7)	26.7 (26.7-42.9)	0.8542
Lait maternel pasteurisé (LMP)	20 (0-42.9)	33.3 (26.7-42.9)	0.4590
Lait de femme (LF)	60 (50-71.4)	64.3 (60-66.7)	0.9271
Lait artificiel (LA)	0	0	-
<b>Exposition aux laits : nombre de jours total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	5.5 (2-10)	4 (4-6)	0.8538
Lait maternel pasteurisé (LMP)	3 (0-6)	5 (4-6)	0.4590
Lait de femme (LF)	9 (7-10)	9 (9-10)	0.9263
Lait artificiel (LA)	0	0	-
<b>Exposition aux laits : nombre de biberons total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	15 (5-55)	22 (16-27)	0.6473
Lait maternel pasteurisé (LMP)	11.5 (0-38)	24 (18-39)	0.4611
Lait de femme (LF)	41.5 (12-53)	38 (36-43)	0.7150
Lait artificiel (LA)	0	0	-
<b>Suppléments : nombre de biberons total</b>			
Fortipré	0	0	-
Fortipré 4%	0	0	-
Fortipré 5%	0	0	-
MagicMix 2%	0	0	-
<b>Estimation du nombre de manipulations</b>			
Total	0	0	-
Moyenne par jour	0	0	-
<b>Estimation de l'osmolarité</b>			
Score total	98.5 (79-105)	104 (103-106)	0.3613
Score moyen par jour	1.8 (1.2-2.8)	1.6 (1.3-2.9)	0.8551

L'alimentation dans les 15 premiers jours de vie était la même chez les cas et les non cas.

## Analyses complémentaires dans le sous-groupe des cas ayant présenté un tableau d'ECN foudroyante et des non cas d'AG inférieur ou égal à 30 SA

Parmi les cas certains, 3 ét ait survenus sur une période de temps courte (en moins de 2 semaines) et avaient eu une évolution rapidement défavorable ayant conduit à leur décès : ces 3 cas constituaient le cluster ou sous-groupe des cas foudroyants.

### I TABLEAU a4 I

**Comparaison de l'alimentation ( laits et s uppléments), des m anipulations e t de l'osmolarité pendant une période de 15 jours précédant les signes pour les cas, et en milieu de séj our pour les non cas , sous -groupe des cas f oudroyants ( N=3) e t des moins de 30 SA**

Variable	ECN (N=6)	Absence d'ECN (N=5*)	p
<b>Exposition aux laits : proportion de la période d'exposition (%)</b>			
Lait maternel frais (LMF)	66.7 (40-66.7)	60 (20-66.7)	0.6468
Lait maternel pasteurisé (LMP)	86.7 (20-100)	86.7 (86.7-100)	0.8755
Lait de femme (LF)	20 (6.7-93.3)	6.7 (6.7-26.7)	0.4421
Lait artificiel (LA)	46.7 (0-53.3)	0 (0-33.3)	0.5252
<b>Exposition aux laits : nombre de jours total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	10 (6-10)	9 (3-10)	0.6468
Lait maternel pasteurisé (LMP)	13 (3-15)	13 (13-15)	0.8755
Lait de femme (LF)	3 (1-14)	1 (1-4)	0.4421
Lait artificiel (LA)	7 (0-8)	0 (0-5)	0.5252
<b>Exposition aux laits : nombre de biberons total</b>			
Lait maternel frais (LMF)	26 (16-34)	18 (5-37)	0.8815
Lait maternel pasteurisé (LMP)	51 (3-56)	74 (66-74)	0.1771
Lait de femme (LF)	5 (0-84)	1 (1-12)	0.7628
Lait artificiel (LA)	33 (0-36)	0 (0-9)	0.5252
<b>Suppléments : nombre de biberons total</b>			
Fortipré	46 (17-59)	54 (25-73)	0.6547
Fortipré 4%	10 (1-34)	34 (10-44)	0.4506
Fortipré 5%	0 (0-45)	4 (0-4)	0.8786
MagicMix 2%	79 (61-213)	145 (98-156)	0.6647
<b>Estimation du nombre de manipulations</b>			
Total	79 (61-213)	145 (98-156)	0.6547
Moyenne par jour	2.5 (1.1-3.3)	2.1 (1.7-2.9)	0.8815
<b>Estimation de l'osmolarité</b>			
Score total	288 (186-461)	407 (212-412)	0.6547
Score moyen par jour	5.4 (3.3-12)	5.8 (5.4-6.2)	0.6547

\* Exclusion d'un enfant prématuré non cas (voir chapitre méthodes)

On ne retrouvait pas de facteur alimentaire à risque lorsque l'on comparait les cas foudroyants aux autres enfants de moins de 30 SA.



# Annexe 3. Tableau synoptique (cas et non-cas)

I FIGURE 1 I

