

Le dossier – Néonatalogie

Prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante : quels sont les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité ?

RÉSUMÉ : L'entérocolite ulcéro-nécrosante est l'urgence digestive la plus redoutée des services de néonatalogie car elle est une cause majeure de morbidité et de mortalité, en particulier dans la population des grands prématurés. Sa prévention constitue l'un des enjeux de la néonatalogie moderne et repose sur un arsenal de mesures qui tient compte de la composante multifactorielle de son étiologie. Parmi les mesures préventives figurent la composition et les modalités de l'alimentation entérale, la supplémentation par la lactoferrine et l'administration prophylactique de probiotiques. La publication récente de plusieurs méta-analyses et de nombreux essais cliniques randomisés, visant à réduire l'incidence de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, suggère une approche plus rationnelle pour l'élaboration d'une stratégie de prévention.



P. BOILEAU

Médecine et Réanimation Néonatales,
CHI POISSY-SAINT-GERMAIN-EN-LAYE,
Université VERSAILLES
SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est une maladie inflammatoire digestive qui affecte principalement les nouveau-nés prématurés. Son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de naissance et elle est responsable d'une morbi-mortalité importante dans les services de réanimation et de soins intensifs néonataux. En effet, l'incidence de l'ECUN chez les grands prématurés (nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA)) est de 5 à 7 % [1, 2] et sa mortalité peut atteindre 30 % [3] en fonction de la sévérité de la maladie.

En pratique, le diagnostic de l'ECUN est généralement évoqué sur des signes cliniques non spécifiques (intolérance digestive, distension abdominale, rectorragie, instabilité thermique, épisodes de bradycardies et d'apnées, hypotonie ou agitation...), mais c'est l'abdomen sans préparation qui permettra de le

confirmer en montrant une pneumatose intestinale, signe radiologique pathognomonique de l'ECUN (fig. 1).



Fig. 1 : Aspect radiologique typique de pneumatose intestinale dans une entérocolite ulcéro-nécrosante (présence d'air dans la paroi intestinale en bas à droite).

La physiopathologie précise de l'ECUN reste méconnue mais elle est clairement d'origine multifactorielle. Elle associe une immaturité intestinale et du système immunitaire, une altération de la muqueuse, de la vascularisation et du microbiote de l'intestin, et enfin le type d'alimentation. Ce caractère multifactoriel de l'étiologie de l'ECUN va conditionner l'élaboration d'une stratégie de prévention. Cette dernière nécessitera de déployer un arsenal de mesures dont on peut espérer qu'elles agiront de façon synergique sur le risque de survenue d'une ECUN.

Composition de l'alimentation entérale

Plusieurs études suggèrent qu'une alimentation entérale constituée de lait d'origine maternelle (obtenu à partir de la propre mère ou de donneuses) permet de réduire non seulement l'incidence d'un facteur 3 à 6 mais également la sévérité de l'ECUN par rapport aux préparations à base de lait de vache [4, 5]. Malheureusement, le lait maternel ne peut être administré seul car il ne contient pas suffisamment de protéides, calcium et calories pour couvrir les apports recommandés chez les nouveau-nés grands prématurés. Ce constat a conduit à l'addition de fortifiants dans le lait maternel dont la composition dérive du lait de vache. Une méta-analyse récente indique que la fortification du lait maternel ne semble pas augmenter le risque de survenue

d'une ECUN, et permettrait également d'améliorer la croissance pondérale et staturale pendant le séjour hospitalier des prématurés [6].

Récemment, trois essais cliniques randomisés ont analysé l'effet de l'administration oropharyngée précoce de colostrum chez les grands prématurés [7-9]. Dans ces études, aucun effet préventif sur la survenue d'une ECUN n'a été observé. Néanmoins, le faible nombre de nouveau-nés inclus dans chaque étude (entre 30 à 50) ne permet pas de disposer de la puissance nécessaire pour montrer une éventuelle différence sur l'incidence de l'ECUN.

Modalités d'administration de l'alimentation entérale

L'intestin du grand prématuré est immature, non seulement dans son rôle de barrière mais également dans sa motilité. Cette dernière va conditionner la tolérance digestive en fonction des modalités d'administration de l'alimentation entérale. Une méta-analyse récente confirme que la standardisation de ces modalités est un moyen efficace de réduire l'incidence des ECUN [10]. En revanche, une augmentation progressive modérée de la ration quotidienne (15-20 mL/kg) comparée à une augmentation plus rapide de cette ration (30-40 mL/kg) ne semble pas réduire le risque de survenue d'une ECUN ; avec un RR de 1,07 (IC 95 % : 0,83-1,39) calculé à partir de 10 essais cliniques randomisés

(réalisés entre 1999 et 2016) avec plus de 3 700 nouveau-nés inclus [11].

Prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante par une approche diététique

Certains composants du lait maternel (lactoferrine, acides aminés) ont été proposés dans la prévention de l'ECUN. Sur la base de données expérimentales obtenues dans des modèles animaux, des essais cliniques randomisés ont été réalisés afin d'évaluer l'efficacité de l'addition de ces composants à l'alimentation entérale, le plus souvent dans la réduction de l'incidence de l'ECUN. Dans cette perspective, la supplémentation entérale par la lactoferrine a été intensivement étudiée pendant ces dernières années.

La conclusion des auteurs de la dernière méta-analyse [12] sur cette modalité de prévention de l'ECUN est la suivante : *“la supplémentation par la lactoferrine de l'alimentation entérale avec ou sans probiotiques réduit le risque d'ECUN chez les prématurés (d'âge gestationnel ou de poids de naissance respectivement inférieur à 32 SA ou 1 500 g) sans effets indésirables”*. Le RR de 0,4 avec un intervalle de confiance à 95 % compris entre 0,18 et 0,86 de cette méta-analyse menée sur quatre essais cliniques randomisés avec 750 enfants inclus est sans appel (fig. 2).

Néanmoins, si on analyse en détail chacune des études rapportées dans cette méta-analyse, on constate, d'une part,

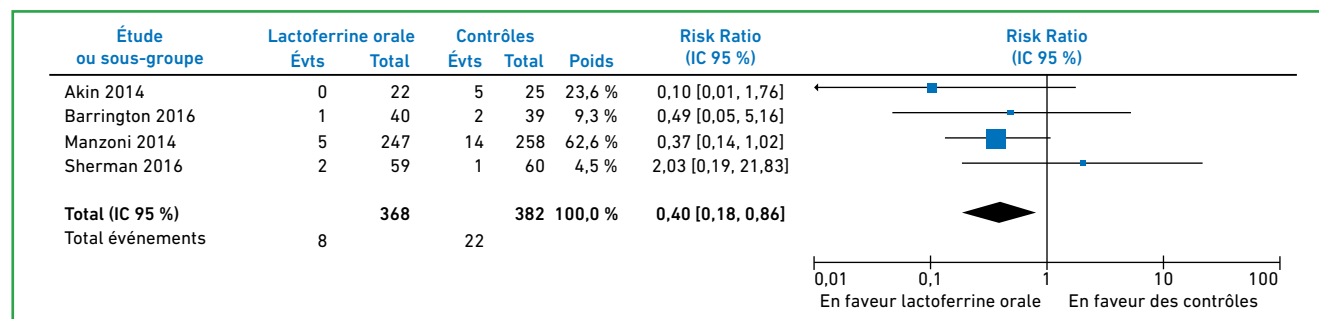


Fig. 2 : Effet de la supplémentation par la lactoferrine de l'alimentation entérale versus placebo sur le risque de survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante.

Le dossier – Néonatalogie

qu'aucune étude prise isolément n'a montré un effet statistiquement significatif et, d'autre part, que l'étude la moins avantageuse pour l'hypothèse avec 119 nouveau-nés inclus (soit 16 % de l'effectif total) "pèse" moins de 5 % dans l'analyse globale, tandis que l'une des deux études les plus avantageuses "pèse" près de 25 % pour environ 6 % de l'effectif total des enfants inclus. Autrement dit, le mode de calcul utilisé dans cette méta-analyse privilégie les études en faveur d'un effet de l'intervention au détriment de celles qui ne montrent pas d'effet de cette même intervention. Un RR de 0,4 devrait se traduire en clinique par une réduction du risque de survenue d'une ECUN de 60 % lors de la supplémentation de l'alimentation entérale par la lactoferrine dans la population des grands prématurés. Si l'effet attendu est aussi spectaculaire que celui annoncé, alors un seul essai randomisé bien conduit aurait dû suffire à le démontrer.

En février 2019, le *Lancet* a publié les résultats de l'étude ELFIN (*Enteral lactoferrin in neonates*) avec plus de 2 100 nouveau-nés de moins de 32 SA d'âge gestationnel de naissance [13]. La prévalence de l'ECUN était de 5 % (56/1 084) dans le groupe témoin et de 6 % (63/1 085) dans le groupe lactoferrine. On attend avec impatience la nouvelle méta-analyse sur la supplémentation de l'alimentation entérale par la lactoferrine qui prendra en compte ce nouvel essai clinique randomisé bien conduit, ajouté à ceux de la **figure 2**. Sans effectuer de calculs complexes, vous n'aurez pas de mal à imaginer quelle en sera la nouvelle conclusion...

D'autres composants du lait maternel du type acides aminés tels que la glutamine et l'arginine ont été utilisés pour la supplémentation de l'alimentation dans de nombreux essais cliniques randomisés. Pour la glutamine, les conclusions de la méta-analyse indiquent clairement l'absence de réduction du risque d'ECUN et plus globalement l'absence

de bénéfice chez les nouveau-nés prématurés [14]. Pour l'arginine, la conclusion est plus nuancée, elle indique que les données sont insuffisantes et suggère la réalisation d'un vaste essai clinique randomisé centré sur la prévention de l'ECUN [15].

Prévenir l'entérocolite ulcéro-nécrosante par l'administration de probiotiques

Parmi les facteurs favorisant la survenue d'une ECUN, l'altération du microbiote intestinal du prématuré constitue une cible intéressante pour une approche préventive. En effet, de nombreux facteurs interviennent dans la constitution de la flore intestinale du prématuré. Certains comme le type d'alimentation entérale (le lait maternel est riche en oligosaccharides), l'antibiothérapie néonatale ou l'antibioprophylaxie *per-partum* sont potentiellement modifiables. D'autres facteurs, en revanche, comme le mode d'accouchement (césarienne ou voie basse) ou les facteurs intrinsèques au nouveau-né (génétique) ne sont pas accessibles aux modifications.

Dans ces conditions, depuis vingt ans, la modulation du microbiote intestinal par l'administration précoce de probiotiques chez les nouveau-nés prématurés afin de réduire la survenue d'une ECUN suscite beaucoup d'espoir ainsi que la réalisation de nombreux essais cliniques et la fabrication de très nombreux produits disponibles dans le commerce. Ainsi, le probiotique, défini comme un

microorganisme vivant non pathogène qui confère un bénéfice pour la santé de l'hôte lorsqu'il est administré à une posologie adéquate [16], va devenir l'arme prophylactique non seulement la plus étudiée mais également la plus controversée dans la lutte contre l'ECUN.

Le **tableau I** résume l'ensemble des études observationnelles de cohortes et les essais cliniques randomisés publiés à ce jour sur la prévention de l'ECUN par les probiotiques [17]. Plus de 10 000 nouveau-nés inclus dans les essais cliniques, plus de 30 000 inclus dans les études de cohorte, un risque relatif et un *odd ratio* statistiquement significatifs qui démontrent une réduction quasiment de moitié du risque de survenue d'une ECUN. Quel autre traitement préventif ou même curatif peut se prévaloir d'une telle efficacité en néonatalogie ?

À l'ère de la médecine fondée sur les preuves (*evidence based medicine*), pour quelles raisons l'administration de probiotiques afin de prévenir la survenue de l'ECUN chez les grands prématurés n'est toujours pas généralisée ? En effet, moins de 10 % des unités de soins intensifs de néonatalogie aux États-Unis les utilisaient chez tous les nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1 500 g) en 2015 [18]. En revanche, certains considèrent que ne pas divulguer l'information aux parents concernant les bénéfices des probiotiques dans cette indication de prévention de l'ECUN est déraisonnable. On imagine quelle peut être la réaction d'un parent d'un enfant né grand prématuré qui développe une

	Probiotiques	Pas de probiotiques ou placebo	Ratio (IC 95 %)
Essais cliniques randomisés	170/5 304 (3,2 %)	311/5 216 (6,0 %)	RR 0,53 (0,42-0,66)
Études de cohorte observationnelles	419/14 967 (2,8 %)	806/16 443 (4,9 %)	OR 0,56 (0,50-0,63)

Tableau I : Résumé des essais et études cliniques de prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante par l'utilisation de probiotiques (adapté de [17]). Le dénominateur correspond au nombre total d'enfants inclus et le numérateur correspond au nombre d'entérocolite ulcéro-nécrosante observées. RR: risque relatif; OR: *odd ratio*; IC 95 %: intervalle de confiance à 95 %.

ECUN et qui, après avoir été informé des effets bénéfiques de l'administration prophylactique des probiotiques, vous questionne sur l'absence de mise en place de ce traitement dont l'efficacité est "clairement démontrée" dans votre unité de néonatalogie...

Parmi les arguments avancés par les détracteurs de l'utilisation des probiotiques dans cette indication [19] figure la crainte d'effets indésirables. Compte tenu du nombre important d'enfants enrôlés dans les différents essais cliniques, il est peu vraisemblable que des effets délétères liés à l'administration de probiotiques soient passés inaperçus. L'hétérogénéité des modalités d'administration du probiotique comme les durées de traitement qui varient de 7 à 42 jours ou l'âge au début du traitement (avant 48 h de vie ou lors du premier gavage entéral) entre les différents essais cliniques constitue une difficulté supplémentaire dans l'analyse des données et pour la validation de modalités optimales de traitement [19].

Enfin, la variabilité des souches de probiotique utilisées (seul ou en association) et de leur composition constitue l'argument principal pour se questionner sur la valeur des preuves apportées par les essais cliniques. En effet, pas moins de 9 microorganismes différents ont été évalués dans les 21 essais cliniques qui utilisaient une seule souche de probiotique, et 17 combinaisons de probiotiques constituées de 17 espèces différentes de bactéries ont été utilisées dans les 20 essais cliniques menés sur les associations de probiotiques. Cette hétérogénéité très importante souligne la fragilité des résultats des méta-analyses qui regroupent tout ou partie de ces essais cliniques conduits avec des produits qui ne sont pas comparables.

Parmi les autres écueils identifiés sur l'utilisation des probiotiques dans les unités de néonatalogie, on trouve la colonisation croisée des enfants hospitalisés mais sans traitement

probiotique. Ce risque a bien été mis en évidence dans le plus important essai clinique de prévention de l'ECUN par l'administration d'un probiotique réalisé à ce jour, le *PiPS trial* [20]. Dans cet essai clinique randomisé de phase III, réalisé avec *Bifidobacterium breve* BBG-001 sur plus de 1 300 grands prématurés de moins de 31 SA, une culture des selles était effectuée régulièrement chez tous les participants. Une colonisation digestive par *B. breve* BBG-001 a été identifiée chez 21 % et 49 % des enfants du groupe placebo (qui ne recevait donc pas le probiotique), respectivement à 2 semaines de vie et à 36 semaines post-ménstruelles. Par ailleurs, dans cet essai, il n'a pas été observé de réduction du taux d'ECUN avec 9 % (61/650) dans le groupe *B. breve* BBG-001 et 10 % (66/660) dans le groupe placebo.

Le dernier argument qui milite contre une utilisation des probiotiques en routine dans les unités de néonatalogie concerne la qualité des produits disponibles dans le commerce, qui ne répondent pas aux strictes normes pharmaceutiques des médicaments qui sont administrés chez ces nouveau-nés particulièrement fragiles. Un plaidoyer en ce sens a été récemment publié par la Société européenne de gastro-entérologie, hépatologie et de nutrition pédiatrique (ESPGHAN), dans lequel il est mentionné que le microorganisme probiotique doit être présent en quantité suffisante à la fin de la durée de vie du produit, doit résister à l'acidité gastrique et à l'effet de la bile, doit coloniser l'intestin et doit conserver ses propriétés fonctionnelles nécessaires à l'obtention des effets bénéfiques sur la santé [21].

Il est également indispensable que les souches utilisées ne soient pas contaminées par d'autres microorganismes (en particulier pathogènes comme cela a été rapporté) ou correspondent bien au microorganisme annoncé sur le contenant. Un renforcement du processus de contrôle qualité est recommandé afin de s'assurer que le contenu "probiotique"

de ces produits réponde à des exigences strictes et surtout rationnelles en prévision de leur utilisation dans le domaine médical, en particulier pour des nouveau-nés et des parents en situation d'extrême vulnérabilité.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANCEL PY, GOFFINET F, and EPIPAGE-2 writing group. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 week's gestation in France in 2011. *JAMA Pediatr*, 2015;169:230-238.
2. NEU J, WALKER WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*, 2011;364:255-264.
3. FITZGIBBONS SC, CHING Y, YU D *et al*. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*, 2009;44:1072-1075.
4. LUCAS A, COLE TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*, 1999;336:1519-1523.
5. ABRAMS SA, SCHANLER RJ, LEE ML *et al*. Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeed Med*, 2014;9:281-285.
6. BROWN JV, EMBLETON ND, HARDING JE *et al*. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;5:CD000343.
7. GLASS K, GREECHER C, DOHERTY K. Oropharyngeal administration of colostrum increases salivary secretory IgA levels in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*, 2017;34:1389-1395.
8. LEE J, KIM HS, JUNG YH *et al*. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*, 2015;135:357-366.
9. ROMANO-KEELER J, AZCARATE-PERIL MA, WEITKAMP JH *et al*. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol*, 2017;37:36-41.
10. JASANI B, PATOLE S. Standardized feeding regimen for reducing necrotizing enterocolitis in preterm infants: an updated systematic review. *J Perinatol*, 2017;37:827-833.
11. ODDIE SJ, YOUNG L, MCGUIRE W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;8:CD001241.

■ Le dossier – Néonatalogie

12. PAMMI M, SURESH G. Enteral lactoferrin supplementation for prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 6:CD007137.
13. The ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;393:423-433.
14. MOE-BYRNE T, BROWN JV, MCGUIRE W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016;4:CD001457.
15. SHAH PS, SHAH VS, KELLY LE. Arginine supplementation for prevention of necrotising enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;4:CD004339.
16. HILL C, GUARNER F, REID G *et al.* Expert consensus document: The international Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014;11:506-514.
17. UNDERWOOD MA. Arguments for routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:188-194.
18. VISWANATHAN S, LAU C, AKBARI H *et al.* Survey and evidence based review of probiotics used in very low birth weight preterm infants within the United States. *J Perinatol*, 2016;36:1106-1111.
19. PELL LG, LOUTET MG, ROTH DE *et al.* Arguments against routine administration of probiotics for NEC prevention. *Curr Opin Pediatr*, 2019;31:195-201.
20. COSTELOE K, HARDY P, JUSZCZAK E *et al.* Bifidobacterium breve BBG-001 in very preterm infants: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2016;387:649-660.
21. KOLACEK S, HOJSAK I, BEMI CANANI R *et al.* Commercial probiotic products: a call for improved quality control. A position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;65:117-124.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.