

Année 2023/2024

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Raphaëlle GAMBIER

Née le 10 Octobre 1996 à l'Isle d'Espagnac (16)

TITRE

Etude des facteurs associés aux rectorragies isolées chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée.

Présentée et soutenue publiquement le **9 octobre 2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Hubert LARDY, Chirurgie Pédiatrique, Faculté de médecine de Tours

Membres du Jury :

Docteur Stéphanie WILLOT, Pédiatrie, PH, CHU – Tours

Docteur Laure CARNEIRO, Pédiatrie, PH, CHU – Tours

Docteur Julien LEJEUNE, Hématologie, transfusion, MCU-PH, Faculté de médecine – Tours

Directeur de thèse : Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie, Faculté de médecine – Tours

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie  tudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l' cole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophthalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste

CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste

IMBERT Mélanie.....Orthophoniste

SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Hubert LARDY

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur d'être le président de ce jury de thèse, soyez assuré de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Delphine MITANCHEZ

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ma thèse. Merci pour votre aide précieuse, votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce travail. Je vous remercie également pour votre enseignement, votre gentillesse et votre bienveillance lors de mon passage dans votre service en néonatalogie. Je suis admirative de la passion que vous mettez dans votre travail, qui m'inspire pour devenir un meilleur médecin.

Au Docteur Stéphanie WILLOT,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. J'ai apprécié travailler à tes côtés, tu m'as appris la rigueur dès le début de mon internat en m'accompagnant pour mes premiers pas en pédiatrie générale.

Au Docteur Julien LEJEUNE,

Merci pour tout ce que tu m'as appris durant mon stage en onco-hématologie pédiatrique, tant sur le plan médical que sur le plan humain. Je suis honorée que tu aies accepté de faire partie du jury pour ma thèse.

Au Docteur Laure CARNEIRO,

Merci d'accepter de juger mon travail mais aussi pour ton accompagnement durant mon stage en néonatalogie ainsi que lors des gardes, pour ta douceur et ton calme même dans les situations les plus stressantes. J'espère pouvoir refaire des gardes et apprendre encore à tes côtés lors de cette dernière année de docteur junior.

A Kristen JOSEPH DELAFFON,

Merci pour ton aide pour la réalisation des statistiques et pour ton accompagnement durant ma première année d'internat.

Aux équipes médicales,

Je remercie l'ensemble des médecins que j'ai rencontré durant mon internat pour l'enseignement que vous m'avez donné en réanimation néonatale à Orléans, à l'USP, en réanimation néonatale à Tours, en pédiatre générale à Orléans, en onco-hématologie pédiatrique, en neuropédiatrie, en pédiatrie à Blois, aux urgences pédiatriques de Clocheville et en réanimation pédiatrique. J'ai pris plaisir dans chacun de mes stages, j'ai pu apprendre le vaste sujet de la pédiatrie dans la bienveillance et la bonne humeur. J'espère être une pédiatre à la hauteur de ce que vous m'avez appris.

Aux équipes soignantes,

Je remercie toutes les infirmier(e)s, auxiliaires de puériculture et ASH et autres personnels soignants que j'ai pu croiser durant mon internat. Votre gentillesse, votre patience et vos conseils nous sont précieux durant l'internat. Le travail en équipe est un des points forts de l'hôpital qui est indispensable à la bonne prise en charge de nos petits patients, vous avez su me le transmettre.

A ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien et votre accompagnement durant toutes ces années d'études et bien avant. Vous avez été présents pour chaque épreuve importante, pour papa en m'accompagnant à chaque concours et pour maman en me rapportant des vitamines qui m'ont donné de la force même en restant dans leur boîte.

A mes frères et sœurs, je vous remercie pour vos encouragements souvent dissimulés Manu, Gwena, Axel et tout particulièrement Didi qui était mon petit rayon de soleil à chaque retour en Charente.

A ma tatie Sandrine, merci de m'avoir donné le goût de la médecine, d'avoir cru en moi et de m'avoir poussé à atteindre mes objectifs.

A mes grands-parents, mamie, papi Michel et papi Jean-Pierre, merci d'avoir rendu mes pauses plus douces, de m'avoir nourrie souvent, et pour vos mots toujours encourageants.

A Bruno, merci pour ton humour sans faille.

A mes amis,

A mes amis de Poitiers, Aziyadé, Cléa, Emilie, Florian, Julien, Mylène, Rémi, merci pour votre présence durant ces années d'étude qui auraient été bien différentes sans vous. J'espère que nous reformerons prochainement la colonie de vacances.

A Perrette, ma colocataire, merci d'avoir été présente au quotidien depuis notre premier semestre confiné jusqu'à aujourd'hui et tout particulièrement durant ces derniers six mois.

A Chloé, la deuxième colocataire, merci d'être aussi solaire et de m'avoir changé les idées avec ton humour que personne ne peut égaler.

A tous mes supers co-internes, Kristen, Ludovic, Fanny, Lucie, Marie, Emmeline, Antoine, Marion, Safaa, Ines, Laura B, Solène, Clémentine, Romane, Emeline, Claire, Clémence, Marie May, Laura P, Gaëlle, Thomas, Clément, Doriane, Léonie, Aude et Morgane, devenus des amis pour certains, merci d'avoir été là dans les bons et aussi les moments plus difficiles de l'internat.

RESUME

Introduction : La survenue de rectorragies isolées est une situation clinique récurrente en néonatalogie différente de l'entérocolite ulcéro-nécrosante. La physiopathologie de l'entérocolite et ses facteurs sont très étudiés tandis que les rectorragies isolées le sont peu. L'objectif de cette étude est d'étudier les facteurs prénataux et néonataux associés aux rectorragies isolées chez les nouveau-nés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins sur l'ensemble des nouveau-nés de moins de 32SA hospitalisés dans le service de néonatalogie de Tours ayant présenté des rectorragies isolées. Nous avons apparié un cas avec trois témoins. Des données sur les caractéristiques prénatales, les paramètres de naissance et dans la période néonatale ont été recueillies. Des analyses univariées puis des modèles logistiques ont été réalisés pour déterminer les facteurs de risque associés aux rectorragies isolées.

Résultats : De septembre 2019 à septembre 2023, 457 nouveau-nés < 32SA ont été hospitalisés dont 61 cas ont été inclus soit, une prévalence de rectorragies isolées de 13,3%. L'âge médian d'apparition des rectorragies était de 34 jours au terme médian de 34 SA et 2 jours. En analyse univariée, l'âge gestationnel et le poids à la naissance, l'Apgar inférieur à 5 à 5 minutes de vie, la persistance du canal artériel, le traitement du canal artériel par paracétamol, et le nombre de transfusions étaient significativement différents entre les deux groupes. En analyse multivariée, seul l'Apgar < 5 à 5 minutes était un facteur de risque indépendant.

Conclusion : Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine est associée à une augmentation de risque de rectorragie isolée. Une tendance est observée pour la persistance du canal artériel plus fréquente en cas de rectorragies. Une étude complémentaire est nécessaire pour approfondir certaines données et permettre d'envisager des mesures préventives.

Mots clés : Rectorragies, prématurité, néonatalogie, facteurs de risque

ABSTRACT

Introduction : Isolated rectal bleeding is a recurrent clinical situation in neonatology, distinct from necrotizing enterocolitis. The pathophysiology and risk factors for enterocolitis are well-studied, while data are scarce on isolated rectal bleeding. The objective of this study is to investigate the prenatal and neonatal factors associated with isolated rectal bleeding in neonates born before 32 weeks of gestation (WG).

Methods: We conducted a case-control study on all neonates born before 32 WG admitted to the neonatology department of Tours who presented with isolated rectal bleeding. We matched one case with three controls. Data on prenatal and birth characteristics, and on the neonatal period were collected. Univariate analyses followed by logistic models were performed to determine the risk factors associated with isolated rectal bleeding.

Results: From September 2019 to September 2023, 457 newborns less than 32 WG were admitted in the unit, of which 61 cases were included, resulting in a prevalence of isolated rectal bleeding of 13.3%. The median age of onset of rectal bleeding was 34 days at a median post-conceptual age of 34 WG and 2 days. In the univariate analysis, gestational age, birth weight, Apgar score below 5 at 5 minutes, patent ductus arteriosus, treatment of the ductus arteriosus with paracetamol, and the number of blood transfusions were significantly different between the two groups. In multivariate analysis, only Apgar score < 5 at 5 minutes was an independent risk factor.

Conclusion: Poor adaptation to extrauterine life was associated with an increased risk of isolated rectal bleeding. There is a trend for patent ductus arteriosus to be more frequent in cases of rectal bleeding. Further studies are needed to explore some of the data in more depth and to consider preventive measures.

Keywords: rectal bleeding, preterm birth, neonatology, risk factors

Table des matières

RESUME.....	10
ABSTRACT	11
ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	14
La prématurité et ses complications	14
L'entérocolite ulcéro nécrosante	15
1. Diagnostic.....	15
2. Physiopathologie et facteurs de risque	16
3. Mesures préventives et traitement curatif	17
4. Complications à long terme.....	18
Les rectorragies isolées.....	19
Objectif de l'étude	21
MATERIELS ET METHODES	22
Type d'étude	22
Population.....	22
Méthodes	22
Données recueillies.....	22
Analyses statistiques.....	24
RESULTATS	25
DISCUSSION	29
CONCLUSION	33
REFERENCES.....	34

ABREVIATIONS

CHU : Centre hospitalier universitaire

CGR : Culot globulaire rouge

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

DIM : Département d'information médicale

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

OMS : Organisation mondiale de la santé

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

SA : Semaine d'aménorrhée

INTRODUCTION

La prématurité et ses complications

La prématurité est définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Il existe plusieurs sous catégories de prématurité en fonction de l'âge gestationnel :

- L'extrême prématurité : naissance survenant entre 22 SA et 26 SA+6 jours
- La très grande prématurité : naissance entre 27 SA et 28 +6 jours
- La grande prématurité : naissance entre 29 SA et 31 SA + 6 jours
- La prématurité modérée : naissance entre 32 SA et 33 SA + 6 jours
- La prématurité tardive : naissance entre 34 SA et 36 SA + 6 jours

Le nombre de naissances prématurées au niveau mondial a été estimé à environ 15 millions, soit 11% des naissances vivantes en 2010. Environ 85 % des enfants nés avant 37 SA relevaient de la prématurité modérée ou tardive, 10 % de la grande prématurité, et 5 % de la très grande prématurité. En France les naissances prématurées représentaient 7% des naissances vivantes en 2021 soit 51 000 naissances au total (1).

La naissance prématurée entraîne un arrêt du développement des organes in utero qui se prolonge habituellement jusqu'à 41SA. Les organes d'un nouveau-né prématuré sont donc immatures ce qui amène à plusieurs complications. Ces complications sont variables et touchent l'ensemble des organes, elles entraînent une mortalité et une morbidité variable en fonction de la sévérité de la prématurité. La cohorte française EPIPAGE 2 a montré que le taux de survie augmente avec l'âge gestationnel de 13,5% à 22SA à 98,5% à 34 SA (2).

Les principales complications liées à la prématurité impliquent de nombreux organes. La sévérité de ces complications est inversement proportionnelle au terme de naissance.

On peut citer :

- Les complications respiratoires : la maladie des membranes hyalines, la dysplasie broncho-pulmonaire et les apnées du prématuré
- Les complications neurologiques : l'hémorragie intraventriculaire, les leucomalacies, les troubles du neurodéveloppement
- Les complications cardiovasculaires : la persistance du canal artériel
- Les complications ophtalmologiques : la rétinopathie du prématuré
- Les complications hématologiques : anémie et thrombopénie

- Les complications métaboliques : dys-calcémie, les troubles hydro-électrolytiques secondaires à une immaturité rénale, ictère à bilirubine libre.

Le système digestif du nouveau-né prématuré est particulièrement fragile en raison de son immaturité tant sur le plan des fonctions de digestion, mais aussi concernant sa motricité, sa fonction endocrine et le système immunitaire qui lui est associé. Une des complications la plus sévère de cette situation est l'entérocolite ulcéro-nécrosante.

L'entérocolite ulcéro nécrosante

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) est la complication digestive la plus étudiée mais également la plus redoutée. Sa prévalence est entre 5 et 10 % chez les nouveau-nés prématurés et ayant un poids de naissance < 1500g (2,3). Un taux de mortalité entre 15 et 30% a été rapporté (4).

1. Diagnostic

Sa présentation clinique est variable. Le tableau clinique associe le plus souvent des signes généraux (apnées, bradycardies), une occlusion digestive, avec des rectorragies et une pneumatose radiologique intestinale et/ou portale qui est un signe pathognomonique. Plusieurs classifications ont été proposées pour le diagnostic de l'ECUN associant des critères cliniques et radiologiques, notamment la classification de Bell qui se présente en 3 stades et est la plus utilisée (tableau 1) (5) ou la classification de Vermont Oxford. Ces classifications restent imparfaites puisqu'elles utilisent des signes non spécifiques d'ECUN qui peuvent être présents simplement dans le cadre d'un inconfort digestif fréquent chez le prématuré et ne permet pas de distinguer l'ECUN de la perforation intestinale spontanée qui n'a pas la même physiopathologie (3,6).

Tableau 1 : Classification des stades de l'entérocolite selon Bell (5)

Classification de Bell modifiée				
Stade		Signes généraux	Signes au niveau intestinal	Signes radiologiques
I Suspectée	A	Température instable, apnées, bradycardie	Résidus gastriques, légère distension abdominale, sang occulte dans les selles	Iléus et dilatation légers
	B	Idem à IA	Idem à IA, selles sanglantes	Idem à IA
II Prouvée	A	Idem à IA	Idem à IB, bruits intestinaux absents, abdomen tendu et douloureux	Iléus, pneumotose intestinale
	B	Idem à IA, acidose métabolique, légère thrombocytopénie	Idem à IB, bruits intestinaux absents, abdomen tendu et très douloureux, cellulite abdominale, masse dans le quadrant inférieur droit	Idem à IIA, aéroportie avec ou sans ascite
III Avancée	A	Idem à IIB, acidose respiratoire, neutropénie, hypotension, coagulation intravasculaire disséminée	Idem à I et II, signes de péritonite, douleur marquée à l'abdomen, distension abdominale	Idem à IIB, ascite plus intense
	B	Idem à IIIA	Idem à IIIA	Idem à IIB, pneumopéritoine

2. Physiopathologie et facteurs de risque

La physiopathologie de l'ECUN n'est pas encore totalement connue. Plusieurs études ont néanmoins suggéré une origine multifactorielle. Il s'agit d'une association de prédisposition génétique, immaturité intestinale, anomalie du tonus vasculaire avec anomalie de la colonisation du microbiote intestinal et réaction immunitaire augmentée au niveau de la muqueuse intestinale (3).

Plusieurs facteurs de risque ont été étudiés dont certains restent controversés par les différentes études.

Les facteurs de risque confirmés par plusieurs études sont l'âge gestationnel, le poids de naissance et une alimentation par lait artificiel (7).

Concernant les caractéristiques maternelles et anténatales: l'ethnie sub-saharienne semble associée à un risque d'ECUN plus important (4,8). L'utilisation de bloqueurs calciques pour la tocolyse comparée à celle des betamimétiques a montré une diminution du risque d'ECUN (9), l'indométacine pour la tocolyse est quant à lui associé à un risque augmenté d'ECUN (10). La rupture prolongée des membranes augmente également le risque d'ECUN (4). L'association de l'ECUN et de hypertension artérielle maternelle pendant la grossesse montre des résultats différents selon les études (7)

Concernant les caractéristiques de naissance : une naissance out-born, c'est-à-dire en dehors d'une maternité de niveau III disposant d'une réanimation néonatale, est associée à une augmentation de risque (4). Plusieurs données sont contradictoires concernant la naissance par césarienne, certaines études la décrivent comme facteur protecteur, certaines sans association de risque et d'autres comme facteur de risque (7). Le retard de croissance intra-utérin et le petit poids pour l'âge gestationnel sont tous les deux associés à une augmentation de risque (4,11).

Concernant les caractéristiques post natales : un traitement de la persistance du canal artériel par indométacine est associé à une augmentation du risque d'ECUN (12). Le sepsis augmente également le risque d'ECUN (4,13). Une méta analyse incluant cinq études a montré qu'une exposition prolongée aux antibiotiques était associée à une augmentation du risque (14). La transfusion sanguine a longtemps été citée comme facteur de risque mais il semblerait que c'est l'anémie inférieure à 8g/dL qui est associée à un risque d'ECUN ; une étude a cependant montré que la transfusion semblait protectrice (15,16). L'alimentation par du lait maternel et un régime standardisé sont associés à une diminution du risque d'ECUN. L'utilisation de probiotiques a également montré une diminution du risque d'ECUN mais le dosage, la durée d'exposition et le type de probiotiques à utiliser ne sont pas consensuels ; il semblerait également qu'il y aurait une augmentation de l'incidence des sepsis avec l'utilisation des probiotiques surtout chez les enfants de moins de 750g (3,17–19). Plusieurs sociétés savantes (*European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology, Nutrition Committee on Nutrition, European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology et Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics*) ont publié en 2020 un avis sur l'utilisation des probiotiques en néonatalogie, précisant le type de souches à utiliser et leur dosage (20).

3. Mesures préventives et traitement curatif

Devant la morbi-mortalité importante liée à l'ECUN, des mesures préventives ont été adoptées dans les services de néonatalogie. La première est une alimentation par lait maternel cru ou lait

maternel pasteurisé issu de don quand la mère ne souhaite pas allaiter ou ne dispose pas de suffisamment de lait au cours des premières semaines de vie. Une large étude randomisée a montré que l'augmentation de l'alimentation de 30 ml/kg/j versus 18 ml/kg/j n'augmentait pas le risque d'entérocolite (21). En 2023, l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology (ESPGHAN) a publié des recommandations issues des données de la littérature pour la conduite de la nutrition entérale en néonatalogie (22). Chaque service doit disposer d'un protocole de mise en place de la nutrition entérale répondant à ces recommandations dont l'augmentation quotidienne est de 20 à 30 mL/kg/jour une fois que la nutrition entérale est bien tolérée. L'utilisation des probiotiques n'est pas recommandée en France donc n'est pas pratiquée dans tous les services. A Tours, les probiotiques ne sont pas utilisés.

Le traitement curatif peut être médical ou chirurgical en fonction du stade de l'ECUN.

Le traitement médical consiste en une mise à jeun, une aspiration digestive et une antibiothérapie intraveineuse à large spectre initiale. L'alimentation entérale est arrêtée et remplacée par une alimentation parentérale. Une défaillance respiratoire et hémodynamique peut nécessiter la mise sous ventilation mécanique et un soutien hémodynamique comme un remplissage vasculaire ou un support vasopresseur.

Le traitement chirurgical lors d'une ECUN stade III repose en un drainage péritonéal seul ou la réalisation d'une laparotomie, avec résection digestive du segment nécrosé, la mise en place d'une stomie de décharge avec remise en continuité du tube digestif à distance. Plusieurs études ne montrent pas de différence significative sur la mortalité entre un drainage péritonéal ou une laparotomie initiale (23–25). Cependant les nouveau-nés ayant bénéficié d'un drainage péritonéal ont souvent besoin d'une laparotomie secondairement (25). Le drainage péritonéal en première intention est préféré pour les patients instables ne pouvant pas être déplacés au bloc opératoire.

4. Complications à long terme

Les nouveau-nés qui survivent à l'ECUN ont un risque augmenté de troubles digestifs et de troubles du neurodéveloppement (26).

Les complications digestives à long terme dépendent de la longueur du tube digestif restant après résection et entraînent donc une capacité d'absorption des nutriments variable. Lorsque cette résection intestinale est étendue cela entraîne un syndrome du grêle court dont l'ECUN est la première cause puisqu'elle représente 20 à 25% des causes de syndrome de grêle court (27). Le type de malabsorption dépend également du segment intestinal réséqué. Une résection

jéjunale entraîne un défaut d'absorption des macronutriments, ainsi que des oligoéléments et de la plupart des vitamines. La résection iléale diminue le temps de transit par suppression du frein iléo-caecal, altère l'absorption de la vitamine B12 (anémie macrocytaire, neuropathie) et diminue la réabsorption des sels biliaires avec rupture du cycle entéro-hépatique. La résection de la valvule iléo-caecale diminue le temps de transit et entraîne une contamination bactérienne rétrograde. La résection colique entraîne des pertes hydroélectrolytiques, ainsi qu'une diminution de la capacité d'adaptation intestinale par défaut de production des acides gras à courtes chaînes. Cela nécessite donc une adaptation des apports nutritionnels avec parfois la nécessité d'une nutrition parentérale prolongée ainsi qu'une surveillance de la croissance staturo-pondérale étroite (27).

L'ECUN supérieure au stade II est également associée à une augmentation des troubles du neurodéveloppement, notamment un risque augmenté de paralysie cérébrale, de troubles visuels et cognitifs ainsi que des troubles psychomoteurs (28). Ainsi, pour un âge gestationnel de naissance équivalent, un enfant qui a eu une ECUN a un risque augmenté de séquelles neuromotrices (29).

Les rectorragies isolées

Le nouveau-né peut également présenter des rectorragies isolées sans pneumatose, sans signes généraux ou associées à des signes généraux (apnées, bradycardies) et des signes digestifs modérés ce qui les classent dans les stades 1A ou 1B de Bell. Il s'agit d'un phénomène récurrent en néonatalogie chez les nouveau-nés prématurés mais aussi chez ceux nés à terme qui fait craindre l'évolution vers une ECUN. Mais, dans de nombreux cas le tableau clinique n'évolue pas vers une ECUN et la situation clinique du nouveau-né est stable. On parle alors de rectorragies isolées.

Quelques études se sont intéressées à ce sujet et apportent des informations notamment épidémiologiques. Maayan Metzger et al. ont réalisé deux études, une première étude s'intéressant aux caractéristiques néonatales des nouveau-nés ayant présenté des rectorragies sans aucun autre signe clinique incluant 147 cas dont 83 nés à terme et 64 nés avant le terme de 34 SA (30). La deuxième étude compare les pratiques en cas de rectorragies entre deux périodes (1996 à 2001 versus 2002 à 2007), 69 prématurés < 34 SA ont été inclus dans la première période et 34 dans la deuxième période (30). Oulmaati et al. ont quant à eux réalisé une étude épidémiologique s'intéressant aux facteurs de risque de rectorragies chez les prématurés < 32

SA ou avec un poids inférieur à 1500g, 72 cas des rectorragies isolées ou associées à des signes bénins correspondant aux stades IA et IB de la classification de Bell ont été inclus. (31)

La prévalence des rectorragies isolées, sans autres signes cliniques ou radiologiques, était de 3,4% dans l'étude de Oulmaati et al (32). La prévalence des rectorragies associées à des signes bénins correspondant aux stades IA et IB de la classification de Bell était de 5,4%. Dans les études de Maayan Metzger et al. la prévalence des rectorragies isolées a été évaluée à 0,37% tout terme confondu et à 3,7% dans la deuxième étude pour les prématurés de moins de 34 SA sur la première période et 1,3% sur la deuxième période (30,31).

Quelques causes sont rapportées dans la littérature, mais elles concernent principalement les nouveau-nés à terme. Les rectorragies peuvent être d'origine infectieuse, bactérienne (infection à *Campylobacter* (33)) ou virale (infection à CMV (34)). Elles peuvent être également secondaire à l'allergie aux protéines de lait de vache (35,36). On retrouve également des causes malformatives, comme la duplication intestinale ou rectale (37,38), la présence d'un diverticule de Meckel (39), ou la présence d'un hémangiome gastrique (40) mais qui restent des causes rares. La fissure anale peut également être responsable de rectorragie iatrogène ou sur des efforts de poussée secondaires à une constipation (38).

Cependant dans la majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée en cas de rectorragies isolées chez le prématuré.

Les facteurs de risques ont été étudiés dans les deux études préalablement citées. L'étude d'Oulmaati et al. datant de 2014 a permis de mettre en évidence trois facteurs de risque chez les prématurés < 32 SA ou nés avec un poids de moins de 1500g : la présence d'une hypertension artérielle maternelle pendant la grossesse, un traitement post natal par ibuprofène et la restriction de croissance post natale. Lors de cette étude, il a été également mis en évidence une présence plus fréquente de *Clostridium difficile* chez les cas. Le faible taux d'allaitement maternel avait été retrouvé comme facteur de risque par Maayan-Metzger et al. en 2004.

Depuis, aucune nouvelle étude n'a été réalisée mais la prise en charge des rectorragies isolées reste une situation fréquente en néonatalogie. Identifier des facteurs de risque de rectorragies isolées permettrait d'améliorer la compréhension de la physiopathologie à ce jour incomprise et de mettre en place éventuellement des mesures préventives.

Objectif de l'étude

L'objectif de cette thèse est d'identifier dans une cohorte de nouveau-nés d'âge gestationnel de naissance de moins de 32 SA, pris en charge dans le service de néonatalogie du CHU de Tours, des facteurs de risque anténataux et néonataux associés aux rectorragies isolées.

MATERIELS ET METHODES

Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas témoins monocentrique.

Population

La population concernée est l'ensemble des prématurés d'âge gestationnel inférieur à 32 SA hospitalisés au CHU de Tours dans les unités de réanimation néonatale, soins intensifs, soins continus et unité kangourou de septembre 2019 à septembre 2023.

Les patients inclus sont ceux ayant présenté des rectorragies isolées ou des rectorragies correspondant au stade I de la classification de Bell modifiée.

Les patients exclus sont ceux présentant une entérocolite ulcéro-nécrosante $>$ ou $=$ au stade II de la classification de Bell, une malformation digestive ou une fissure anale et les patients inclus dans le protocole TREOCAPA pour cause de données manquantes. Le protocole TREOCAPA est une étude en double aveugle qui vise à déterminer si l'utilisation préventive du paracétamol chez le prématuré au cours des cinq premiers jours de vie permet de fermer efficacement le canal artériel (41).

L'appariement a été fait avec 1 cas pour 3 témoins sans symptôme digestif. Aucun facteur d'appariement n'a été retenu en dehors de l'âge gestationnel $<$ 32 SA.

Méthodes

L'ensemble des cas répondant au code rectorragie de la CIM10 (code P54.2) a été identifié sur la base du programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) via le Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Tours. Les témoins ont été tirés au sort parmi l'ensemble des prématurés nés à moins de 32 SA, en excluant ceux répondant au code rectorragie et entérocolite ulcéro-nécrosante (code P77). Le tirage au sort a été réalisé grâce à la fonction ALEA sur Excel.

Données recueillies

Nous avons recueilli pour ce travail :

- Les données anténatales
 - Présence d'une corticothérapie anténatale complète, la corticothérapie anténatale complète étant définie par l'administration de deux injections à 24h d'intervalle et au moins 24 heures avant de l'accouchement de bétaméthasone.

- Présence d'une hypertension artérielle maternelle pendant la grossesse ou d'une pré éclampsie
- Présence d'un diabète antérieur à la grossesse ou gestationnel
- Naissance par césarienne
- Les paramètres de naissance
 - Le sexe
 - L'âge gestationnel en semaine d'aménorrhée
 - Le poids de naissance en grammes
 - Le percentile du poids de naissance selon les courbes AUDIPOG (42,43)
 - La présence d'un retard de croissance inférieur au 10^{ème} percentile selon les courbes AUDIPOG
 - L'APGAR inférieur à 5 à 5 minutes de vie
- Les caractéristiques au moment de la rectorragie pour les cas
 - L'âge en jours
 - Le terme
- Les données post-natales
 - L'utilisation de lait artificiel
 - L'utilisation d'un épaississant du lait type Magic Mix® ou Gumilk®
 - La persistance de canal artériel
 - Un traitement curatif du canal artériel par paracétamol
 - Une corticothérapie post natale curative par voie intra-veineuse par hémisuccinate d'hydrocortisone ou bétaméthasone
 - Une antibiothérapie curative d'une durée de plus de 48 heures
 - Un traitement par fer, l'âge en jours au début du traitement par fer
 - La présence d'une transfusion en culot de globules rouges (CGR)

Pour les données post natales, elles concernent l'ensemble des données de l'hospitalisation jusqu'au moment de la rectorragie pour les cas, et durant toute la durée de l'hospitalisation pour les témoins.

Le recueil des données a été réalisé par consultation des dossiers médicaux sur la période de leur d'hospitalisation pour prématurité.

L'utilisation des données médicales pour cette thèse a été approuvée par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), enregistré sous le n°2024_042.

Analyses statistiques

Une étude descriptive a été réalisée à partir des données recueillies.

Les variables qualitatives sont exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec minimum et maximum.

Des analyses univariées ont été réalisées. L'étude des variables qualitatives a été faite avec un test du Chi2 ou avec un test exact de Fisher quand les effectifs étaient trop petits. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student.

Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

Toutes les analyses statistiques univariées ont été réalisées à l'aide de BiostaTGV.

Les variables significativement associées aux rectorragies en analyse univariée ($p < 0,05$) ont été intégrées dans une analyse multivariée dans un modèle logistique sans inclure l'âge gestationnel devant le lien direct entre âge gestationnel et poids de naissance.

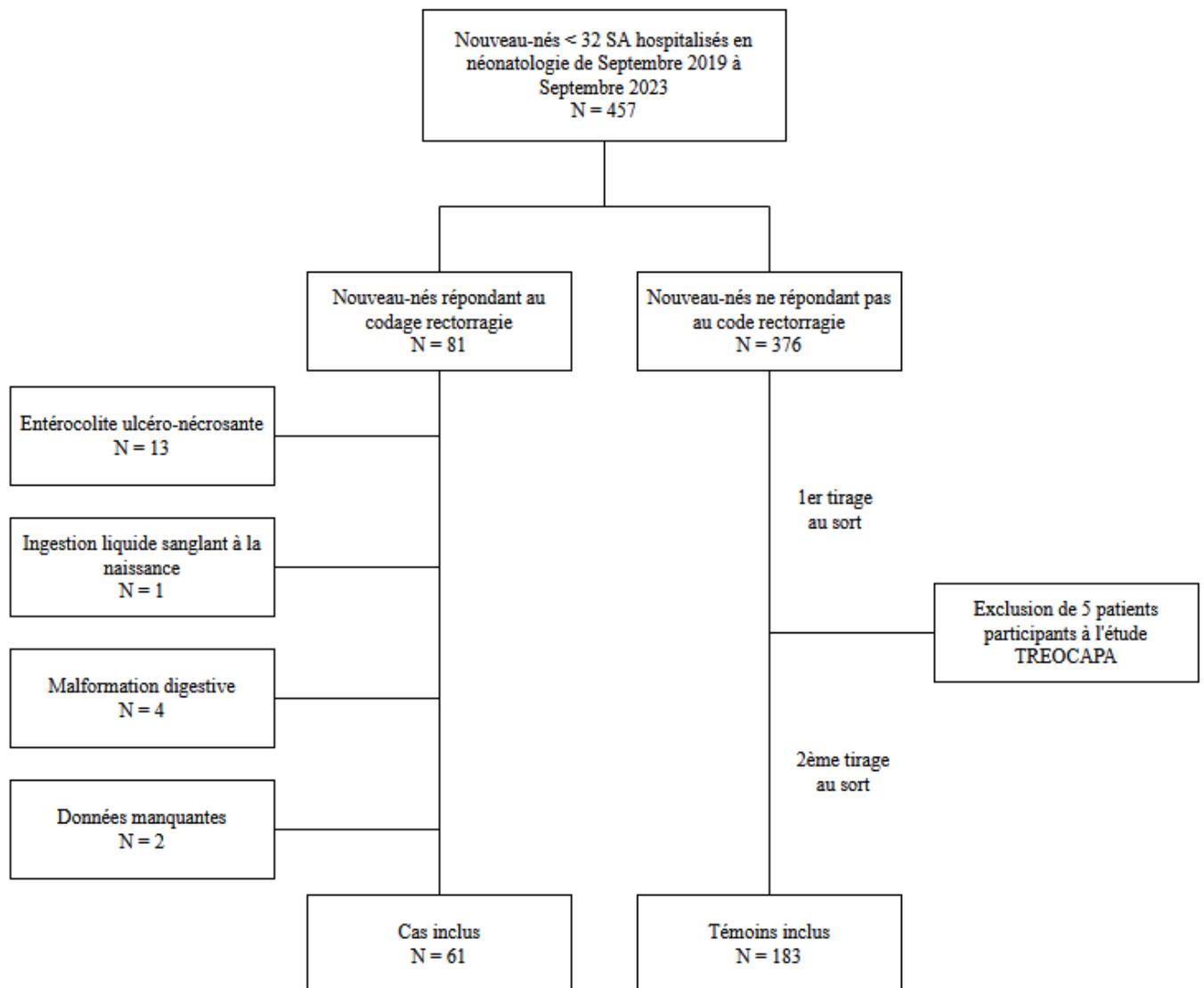
Dans un deuxième modèle, l'exposition à un traitement antibiotique a également été prise en compte devant les données de la littérature montrant un lien entre rectorragie et altération du microbiote et un lien entre antibiotiques et altération du microbiote dans l'entérocologie ulcéro-nécrosante (32,44).

Les analyses multivariées ont été réalisées grâce au logiciel R v4.4.0.

RESULTATS

Entre Septembre 2019 et Septembre 2023, 457 enfants pris en charge en néonatalogie à Tours sont nés avant 32 SA dont 81 répondaient au code « rectorragie ». Après exclusion, 61 cas de rectorragie ont été retenus. Treize patients ont été exclus pour ECUN, un pour ingestion de liquide sanglant à la naissance, quatre pour malformation digestive (deux hernies inguinales étranglées, une sténose du pylore et un diaphragme colique) et deux pour données manquantes avec absence de notion de rectorragie dans le dossier médical. La prévalence des rectorragies est donc de 13,3%. Concernant les témoins, 183 ont été tirés au sort dont quatre étaient inclus dans le protocole TREOCAPA et un présentait une atrésie de l'œsophage. Ces témoins ont donc été exclus et remplacés par 5 autres témoins (Figure 1).

Figure 1. Flow Chart



L'âge médian d'apparition des rectorragies était de 34 jours au terme médian de 34 SA et 2 jours.

Les caractéristiques maternelles durant la grossesse étaient similaires sur les données étudiées entre les deux groupes (Tableau 2).

Concernant les caractéristiques de naissance, aucune différence n'a été montrée pour le sexe et le taux de retard de croissance intra-utérin et le percentile du poids de naissance. Cependant une différence significative a été mise en évidence pour l'âge gestationnel de naissance, le poids de naissance et le score d'APGAR inférieur à cinq à cinq minutes de vie. L'âge gestationnel médian dans le groupe cas était de 28 SA et 3 jours versus 29 SA et 3 jours dans le groupe témoins ($p = 0,02$). Le poids de naissance médian dans le groupe cas était de 1030 g versus 1185 g dans le groupe témoins ($p = 0,03$). Pour l'adaptation à la vie extra utérine, 7 cas soit 11,5% et 5 témoins soit 2,7% ont présenté un score d'Apgar inférieur à cinq à cinq minutes de vie ($p = 0,02$).

Concernant l'alimentation, une différence significative est mise en évidence pour l'utilisation du lait artificiel et d'épaississant. En effet 61,2 % des témoins étaient nourris par lait artificiel durant l'hospitalisation versus 36,1% chez les cas au moment de la rectorragie ($p < 0,01$), et 29% des témoins avaient bénéficié d'un épaississement du lait versus 13,1% chez les cas ($p = 0,02$).

Concernant les caractéristiques post natales, la persistance du canal artériel et le traitement curatif de celui-ci par paracétamol présentent une différence significative. La persistance du canal artériel était présente chez 46% des cas versus 24% des témoins ($p < 0,01$), le traitement curatif par paracétamol a été effectué chez 39,3% des cas versus 20,2% des témoins ($p < 0,01$). La transfusion sanguine est également associée à une différence significative, 54,1% chez les cas et 35% chez les témoins ($p < 0,01$). L'utilisation du fer est, comme le lait artificiel et l'épaississant, plus fréquente chez les témoins (77,6% versus 60,7%, $p < 0,01$). Cependant il n'y a pas de différence sur l'âge de début du traitement par fer qui est de 26 jours chez les cas et 27 jours chez les témoins. On observe une différence concernant l'utilisation d'une antibiothérapie post natale mais qui est non significative, 42,6% chez les cas et 30% chez les témoins ($p = 0,07$). Concernant la corticothérapie curative post natale, les données sont similaires dans les deux groupes.

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des cas et des témoins

	Cas N = 61	Témoins N = 183	p value
Grossesse et Accouchement			
Corticothérapie anténatale, N (%)	37 (60,7)	118 (64,5)	0,59
Hypertension artérielle ou pré-éclampsie, N (%)	12 (19,7)	43 (23,5)	0,53
Diabète, N (%)	10 (16,4)	36 (19,7)	0,57
Césarienne, N (%)	41 (67,2)	131 (71,6)	0,52
Naissance			
Sexe			
Garçon, N (%)	25 (41)	88 (48,1)	0,34
Fille, N (%)	36 (59)	95 (51,9)	0,34
Age gestationnel (SA)	28+3 [24+1 - 31+6]	29+5 [24+2 - 31+6]	0,02
Poids de naissance (g)	1030 [560 - 2330]	1185 [540 - 3050]	0,03
Poids de naissance (percentile)	50 [0,05 - 97]	48 [0,01 - 99,9]	0,71
RCIU < 10ème percentile, N (%)	11 (18,0)	27 (14,6)	0,54
APGAR <5 à 5 minutes, N (%)	7 (11,5)	5 (2,7)	0,02
Caractéristiques au moment de la rectorragie			
Âge (jours)	34 [7 - 100]		
Terme (SA)	34+2 [25+6 - 42+6]		
Alimentation			
Lait artificiel, N (%)	22 (36,1)	112 (61,2)	<0,01
Epaississant, N (%)	8 (13,1)	53 (29)	0,01
Canal artériel			
Persistance du canal artériel, N (%)	28 (45,9)	44 (24)	<0,01
Paracetamol, N (%)	24 (39,3)	37 (20,2)	<0,01
Traitements reçus			
Antibiothérapie, N (%)	26 (42,6)	55 (30,0)	0,07
Corticothérapie curative, N (%)	14 (22,95)	33 (18,03)	0,39
Fer, N (%)	37 (60,7)	142 (77,6)	<0,01
Début du fer (jours)	26 [14 - 56]	27 [10 - 96]	0,41
Transfusion, N (%)	33 (54,1)	64 (35)	<0,01

Variable qualitatives exprimés en nombre de sujet (%), variables quantitatives exprimés en médiane [min-max]

p value : test Chi2 pour variable qualitative, test Student pour variable quantitative

Une analyse multivariée a été réalisée en intégrant les paramètres significatifs sur l'analyse univariée ($p < 0,05$). L'âge gestationnel a été exclu en raison du lien direct entre l'âge gestationnel et le poids (tableau 3). Le score d'APGAR à cinq minutes de vie est associé à la présence de rectorragie ($p = 0,04$). On note une tendance pour l'association entre la persistance du canal artériel et la présence de rectorragies ($p = 0,053$).

Nous avons testé un deuxième modèle intégrant l'administration d'antibiotiques en raison de leur effet sur le microbiote du nouveau-né (tableau 4). Les résultats sont similaires aux résultats du modèle précédent, c'est-à-dire une significativité pour l'APGAR à cinq minutes de vie ($p = 0,04$) et une tendance pour la persistance du canal artériel ($p = 0,06$). L'antibiothérapie ne semble pas associée à une augmentation du risque de rectorragie ($p = 0,8$).

Tableau 3. Modèle multivarié intégrant le poids de naissance (PN), la persistance du canal artériel (PCA), le score d'Apgar inférieur à 5 à 5 min et la transfusion sanguine

	OR	IC	p-value
PN	0,99	0,99 – 1	0,71
PCA	2,22	0,98 – 5,12	0,05
Apgar	3,71	1,08 – 13,55	0,03
Transfusion	1,27	0,53 – 2,99	0,61

OR: Odd ratio

IC : intervalle de confiance

Tableau 4. Modèle multivarié intégrant le poids de naissance (PN), la persistance du canal artériel (PCA), le score d'Apgar inférieur à 5 à 5 min, la transfusion sanguine et l'antibiothérapie (ATB).

	OR	IC	p-value
PN	0,99	0,98 – 1,01	0,72
PCA	2,07	0,97 – 4,44	0,06
Apgar	3,68	1,07 – 13,45	0,04
Transfusion	1,21	0,52 – 2,78	0,65
ATB	1,08	0,54 – 2,14	0,82

OR: Odd ratio

IC : intervalle de confiance

DISCUSSION

Ce travail a permis de mettre en évidence une association entre la survenue de rectorragies isolées et l'âge gestationnel et le poids à la naissance, un score d'Apgar inférieur à cinq à cinq minutes de vie, la persistance du canal artériel, le traitement du canal artériel par paracétamol, et la transfusion sanguine. Cependant le seul facteur de risque indépendant retrouvé est un score d'APGAR inférieur à cinq à cinq minutes de vie. On retrouve aussi une tendance pour l'association de la persistance du canal artériel aux rectorragies.

Dans ce travail étudiant les rectorragies isolées ou avec signes généraux et digestifs mineurs la prévalence était de 13,3% ce qui est plus important que ce qui avait été rapporté dans la littérature. Oulmaati et al avaient rapporté une prévalence de 3,4% pour les rectorragies isolées et 8,8 % pour l'ensemble des rectorragies (isolées ou avec signes généraux ou digestifs mineurs) dans une population comparable à celle de cette étude (<32 SA ou poids <1500g) (32). Maayan-Metzger et al s'étaient intéressés uniquement aux rectorragies isolées et avaient montré une prévalence de 3,7% puis 1,3% sur deux périodes différentes chez des prématurés de moins de 34 SA (31). D'autres données épidémiologiques seraient intéressantes pour déterminer s'il existe un effet centre ou s'il s'agit d'une augmentation plus globale dans différents centres de l'incidence des rectorragies. En effet, les études précédentes s'intéressent à des cohortes de 2007 à 2010, et 1996 à 2007 et il n'est pas exclu que les changements dans la prise en charge néonatale ou le profil des patients pris en charge au cours des années modifient les facteurs de risques de rectorragies.

Les caractéristiques de naissance étaient similaires dans la cohorte d'Oulmaati, l'âge gestationnel de naissance était de 28 SA comparé à 28 SA et 3 jours dans notre étude, et le poids de naissance était de 1140 grammes versus 1030 grammes dans notre étude (32). En revanche, l'âge médian à l'apparition des rectorragies dans cette étude était plus précoce, de 28 jours, alors que nous avons un âge médian dans notre étude à 34 jours.

Les données sur l'alimentation de cette étude ont montré une différence significative avec une utilisation plus importante de lait artificiel et d'épaississant chez les témoins. Il en est de même pour les données sur la supplémentation martiale. Cela ne permet pas de les qualifier comme facteur protecteur puisque le recueil des données de l'alimentation chez les témoins a été réalisé sur l'ensemble de la durée de l'hospitalisation, contrairement aux cas où celui-ci a été réalisé jusqu'au moment de la rectorragie. Cela suggère donc que l'alimentation par lait artificiel, l'utilisation d'épaississant et la supplémentation en fer ne sont pas associés à une augmentation

de risque des rectorragies. Ces données s'opposent aux données de l'étude de Maayan-Metzger et al qui montrait qu'une alimentation par lait maternel était un facteur protecteur. Il s'agit d'une cohorte de 1996 à 2001 ce qui peut expliquer cette différence, puisque depuis une évolution des protocoles de nutrition entérale a eu lieu, l'ensemble des nouveau-nés < 32 SA ou <1500 g sont maintenant nourris avec du lait maternel au début de leur hospitalisation jusqu'à un poids de 1500 à 1800g pour prévenir l'ECUN. Le lait maternel utilisé peut être du lait de mère cru ou du lait de mère pasteurisé ou du lait issu de don. Le lait de mère cru contient des quantités plus importantes de macronutriments, de facteurs immuno-actifs et trophiques, alors que la pasteurisation diminue certains facteurs bioactifs (22). Depuis quelques années, l'administration du lait de mère cru est favorisée et certaines restrictions d'utilisation à des termes de naissance faibles n'ont plus cours, comme les restrictions liées au statut sérologique pour le CMV des mères. Il serait donc intéressant d'étudier s'il existe un lien entre l'origine du lait maternel et les rectorragies.

Ce travail a montré une association entre une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine (Apgar inférieur < 5 à cinq minutes de vie) et l'apparition de rectorragies. La persistance du canal artériel semble également avoir un lien avec la survenue de rectorragies. Ces deux derniers résultats suggèrent un lien entre rectorragies et hypoperfusion du tube digestif. En effet la présence d'un canal artériel persistant entraîne une réduction du flux mésentérique (45). Un score d'APGAR bas est le reflet d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et donc d'une probable hypoperfusion digestive initiale puisqu'en cas d'hypoperfusion globale l'organe privilégié est le cerveau aux détriments de la vascularisation mésentérique. Dans l'asphyxie périnatale, des complications digestives sont décrites. Ces nouveau-nés peuvent présenter des saignements digestifs, des vomissements, des diarrhées et également des ECUN. Ces symptômes sont secondaires à des lésions ischémiques et de reperfusion (46,47). Une étude expérimentale a été réalisée sur des souris démontrant une augmentation des lésions d'ECUN chez celles ayant reçu le traitement inducteur d'hypoxie en pré ou post-prandial (respectivement 89 % et 63% chez les souris traitées versus aucune lésion chez les souris non traitées) (48). Une vigilance plus importante doit donc être portée lors de l'alimentation des nouveau-nés à risque d'hypoperfusion et d'hypoxémie du tube digestif.

L'utilisation d'une antibiothérapie post-natale supérieure à 48 heures n'était pas retrouvée comme facteur de risque dans notre étude, malgré une tendance observée sur le plan statistique ($p = 0,07$). Cependant une étude chinoise de 2022 a démontré un lien entre antibiothérapie et ECUN, l'utilisation d'antibiotiques à spectre plus large augmentait le risque d'ECUN (49). La

durée de l'antibiothérapie semble également jouer un rôle dans la survenue de l'ECUN. En effet, une antibiothérapie prolongée était associée à un risque d'entéocolite ulcéro-nécrosante multiplié par trois lorsque la durée de l'antibiothérapie était égale ou supérieure à 10 jours dans l'étude d'Alexander et al. (44). D'autres études ont démontré que l'utilisation qu'une antibiothérapie probabiliste prolongée sans documentation microbiologique augmentait le risque d'ECUN ou de décès (50–52). Notre étude s'est intéressée uniquement aux antibiothérapies prolongées de plus de 48 heures. Il serait intéressant d'étudier le type d'antibiotique utilisé (large spectre ou non), mais également d'étudier la durée totale d'antibiothérapie et évaluer si elle joue un rôle dans la survenue de rectorragies.

La flore digestive du prématuré est différente de celle du nouveau-né à terme. Chez le prématuré, il existe une prédominance des groupes de bactéries *Bacillota* et *Bacteroidota*. Leur flore présente également une diminution de l'alpha et bêta diversité. Le nouveau-né à terme a quant à lui une flore principalement composée de bactéries anaérobies facultatives comme *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* et *Streptococcus* (53). L'utilisation d'antibiotiques chez le prématuré perturbe l'évolution d'une flore encore immature. La colonisation du tube digestif par certains germes est associée à une augmentation de risque d'ECUN. Rozé et al. ont mis en évidence dans la cohorte française EPIFLORE (Etude épidémiologique de la flore du grand et très grand prématuré), une colonisation plus fréquente par *Clostridium neonatal* et *Staphylococcus aureus* chez les prématurés présentant une ECUN, tandis que les bactéries des familles *Bacteroidaceae* et *Bifidobacteriaceae* étaient moins représentées (54). Une surreprésentation de *Clostridium perfringens* dans l'entéocolite est également décrite dans la littérature. Dans l'étude d'Oulmaati et al. *Clostridium difficile* était surreprésenté dans le groupe avec rectorragies (7% versus 0,7%, $p = 0,017$). Il était également observé une flore moins variée chez les cas (32). Cela suggère donc une implication du microbiote intestinal dans la survenue de rectorragies. L'analyse de la flore intestinale n'a pas pu être réalisée dans notre étude puisque que la culture des selles n'est pas réalisée à titre systématique chez les patients en l'absence de troubles digestifs.

Concernant les forces de cette étude, le sujet des rectorragies isolées est peu étudié dans la littérature. Cette étude vient donc compléter les deux précédentes études s'intéressant aux facteurs de risque de rectorragies isolées. Elle s'inscrit dans les pratiques actuelles en néonatalogie tandis que les études précédentes sont plus anciennes. Elle a permis de mettre en évidence qu'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était associée à une augmentation de risque de rectorragie multipliée par 3, ce qui n'était pas étudié dans les études précédentes.

Concernant les limites de cette étude, il s'agit d'une étude monocentrique. Une étude multicentrique serait intéressante pour limiter l'effet centre, cela permettrait également d'obtenir un plus grand échantillon et donc augmenterait la puissance statistique. Les cas ont été extraits selon le codage au cours de l'hospitalisation, un biais de sélection a pu survenir à ce moment de l'étude, en cas d'oubli de codage « rectorragie » au cours de l'hospitalisation. Le recueil des données sur l'alimentation et l'introduction du fer chez les témoins à la fin de l'hospitalisation constitue un biais puisque les deux populations ne sont pas comparées au même âge et même terme. Le recueil des données au moment de la rectorragie chez les témoins appariés dans le cadre d'une étude prospective permettrait de diminuer ce biais.

CONCLUSION

Cette étude était un travail exploratoire pour identifier de potentiels facteurs de risque de rectorragies chez les prématurés de moins de 32 SA. Il a permis de mettre en évidence une association entre les rectorragies isolées et une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et probablement également de la persistance du canal artériel. Ces deux situations exposent à un défaut de vascularisation mésentérique. L'alimentation chez ces nouveau-nés à risque doit donc être introduite selon des recommandations précises et la tolérance doit être surveillée. Elle suggère également un rôle de l'antibiothérapie qui serait un point à approfondir dans un second travail notamment le type d'antibiotiques utilisés et la durée de leur administration. Il existe des arguments forts dans la littérature concernant le rôle du microbiote dans la genèse des troubles digestifs, ce qui constitue également un point à explorer.

REFERENCES

1. Enquête nationale périnatale, rapport 2021. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/docs/enquete-nationale-perinatale.-rapport-2021.-les-naissances-le-suivi-a-deux-mois-et-les-etablissements>.
2. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
3. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med.* 20 janv 2011;364(3):255-64.
4. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 14 avr 2017;17(1):105.
5. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* janv 1978;187(1):1-7.
6. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2018;23(6):370-3.
7. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2018;23(6):374-9.
8. Seeman SM, Mehal JM, Haberling DL, Holman RC, Stoll BJ. Infant and maternal risk factors related to necrotising enterocolitis-associated infant death in the United States. *Acta Paediatr.* 2016;105(6):e240-6.
9. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DNM, Stock OM, Murray L, Jardine LA, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 juin 2014;2014(6):CD002255.
10. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* avr 2015;212(4):505.e1-13.
11. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* janv 2000;182(1 Pt 1):198-206.
12. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* févr 2005;40(2):184-8.
13. Gagliardi L, Bellù R, Cardilli V, De Curtis M, Network Neonatale Lombardo. Necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Italy: incidence and non-nutritional risk factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* août 2008;47(2):206-10.

14. Esaiassen E, Fjalstad JW, Juvet LK, van den Anker JN, Klingenberg C. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2017;72(7):1858-70.
15. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA.* 1 mars 2016;315(9):889-97.
16. Hay S, Zupancic JAF, Flannery DD, Kirpalani H, Dukhovny D. Should we believe in transfusion-associated enterocolitis? Applying a GRADE to the literature. *Semin Perinatol.* févr 2017;41(1):80-91.
17. Hc L, Ch H, Hl C, My C, Jf H, Ri L, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* [Internet]. oct 2008 [cité 21 juill 2024];122(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829790/>
18. Lin HC, Su BH, Chen AC, Lin TW, Tsai CH, Yeh TF, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* janv 2005;115(1):1-4.
19. Dani C, Biadaioli R, Bertini G, Martelli E, Rubaltelli FF. Probiotics feeding in prevention of urinary tract infection, bacterial sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. A prospective double-blind study. *Biol Neonate.* août 2002;82(2):103-8.
20. Van den Akker CHP, van Goudoever JB, Shamir R, Domellöf M, Embleton ND, Hojsak I, et al. Probiotics and Preterm Infants: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition and the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* mai 2020;70(5):664-80.
21. Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants. *N Engl J Med.* 10 oct 2019;381(15):1434-43.
22. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, van den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2023;76(2):248-68.
23. Li W, Tang J, Zhu Z, Tang W. Initial surgical treatment of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of peritoneal drainage versus laparotomy. *Eur J Pediatr.* juill 2022;181(7):2593-601.
24. Moss RL, Dimmitt RA, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 25 mai 2006;354(21):2225-34.
25. Rees CM, Eaton S, Khoo AK, Kiely EM, Members of NET Trial Group, Pierro A. Peritoneal drainage does not stabilize extremely low birth weight infants with perforated bowel: data from the NET Trial. *J Pediatr Surg.* févr 2010;45(2):324-8; discussion 328-329.

26. Meister AL, Doheny KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med* Maywood NJ. janv 2020;245(2):85-95.
27. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), Syndrome du grêle court de l'enfant. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-06/2022_pnds_sgc_enfant_vf.pdf
28. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2007;92(3):F193-198.
29. Hickey M, Georgieff M, Ramel S. Neurodevelopmental outcomes following necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2018;23(6):426-32.
30. Maayan-Metzger A, Ghanem N, Mazkereth R, Kuint J. Characteristics of neonates with isolated rectal bleeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2004;89(1):F68-70.
31. Maayan-Metzger A, Schushan-Eisen I, Kuint J. Management of isolated rectal bleeding in newborn infants: comparison of two time periods. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2010;99(2):215-8.
32. Oulmaati A, Hays S, Ben Said M, Maucort-Boulch D, Jordan I, Picaud JC. Risk factors of mild rectal bleeding in very low birth weight infants: a case control study. *BMC Pediatr.* 27 nov 2013;13:196.
33. Youngs ER, Roberts C, Davidson DC. Campylobacter enteritis and bloody stools in the neonate. *Arch Dis Child.* mai 1985;60(5):480-1.
34. Porta A, Avanzini A, Bellini M, Crossignani RM, Fiocchi S, Martinelli S, et al. Neonatal gastrointestinal involvement and congenital cytomegalovirus. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr.* 28 nov 2016;38(3):134.
35. Lemoine A, Lemale J, Aroulandom J, Tounian P. Rectal bleeding and cow's milk protein-induced allergic proctocolitis: A prospective study. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* sept 2021;51(9):1242-5.
36. Tounian P, Lemoine A. Rectorragies du nouveau-né à terme. *Perfect En Pédiatrie.* juin 2019;2:S44-7.
37. La Quaglia MP, Feins N, Eraklis A, Hendren WH. Rectal duplications. *J Pediatr Surg.* sept 1990;25(9):980-4.
38. Romano C, Oliva S, Martellosi S, Miele E, Arrigo S, Graziani MG, et al. Pediatric gastrointestinal bleeding: Perspectives from the Italian Society of Pediatric Gastroenterology. *World J Gastroenterol.* 28 févr 2017;23(8):1328-37.
39. Honig J, Figueroa A, Castro R, Lotakis D, Bamji M, Wallack M, et al. Meckel's Diverticulum, A Rare Presentation in a Neonate. *Am Surg.* juin 2023;89(6):2904-6.
40. Kaya H, Gokce IK, Gungor S, Turgut H, Ozdemir R. A Newborn with Gastric Hemangioma Treated Using Propranolol. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* oct 2018;21(4):341-6.

41. Treocapa_Patient-Information-Sheet_Phase_III_FR.pdf. Disponible sur: https://treocapa.inserm.fr/wp-content/uploads/2022/05/Treocapa_Patient-Information-Sheet_Phase_III_FR.pdf
42. Courbes de morphométrie standard AUDIPOG. Disponible sur: <https://www.audipog.net/Courbes-morpho>
43. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1996;25(1):61-70.
44. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic exposure in the newborn intensive care unit and the risk of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. sept 2011;159(3):392-7.
45. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. juill 2011;31(7):460-4.
46. Iribarren I, Hilario E, Álvarez A, Alonso-Alconada D. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *An Pediatría Engl Ed*. 1 oct 2022;97(4):280.e1-280.e8.
47. Thornton KM, Dai H, Septer S, Petrikin JE. Effects of Whole Body Therapeutic Hypothermia on Gastrointestinal Morbidity and Feeding Tolerance in Infants with Hypoxic Ischemic Encephalopathy. *Int J Pediatr*. 2014;2014(1):643689.
48. Chen Y, Koike Y, Miyake H, Li B, Lee C, Hock A, et al. Formula feeding and systemic hypoxia synergistically induce intestinal hypoxia in experimental necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. déc 2016;32(12):1115-9.
49. Pei X, Gao Y, Kou Y, Ding Y, Li D, Lei P, et al. Association of necrotizing enterocolitis with antimicrobial exposure in preterm infants <32 weeks gestational age:A multicenter prospective case-control study. *Front Pharmacol*. 2022;13:976487.
50. Abdel Ghany EA, Ali AA. Empirical antibiotic treatment and the risk of necrotizing enterocolitis and death in very low birth weight neonates. *Ann Saudi Med*. 2012;32(5):521-6.
51. Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. janv 2009;123(1):58-66.
52. Kuppala VS, Meinzen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged Initial Empirical Antibiotic Treatment is Associated with Adverse Outcomes in Premature Infants. *J Pediatr*. nov 2011;159(5):720-5.
53. Kaplina A, Kononova S, Zaikova E, Pervunina T, Petrova N, Sitkin S. Necrotizing Enterocolitis: The Role of Hypoxia, Gut Microbiome, and Microbial Metabolites. *Int J Mol Sci*. 27 janv 2023;24(3):2471.

54. Rozé JC, Ancel PY, Lepage P, Martin-Marchand L, Al Nabhani Z, Delannoy J, et al. Nutritional strategies and gut microbiota composition as risk factors for necrotizing enterocolitis in very-preterm infants. *Am J Clin Nutr.* 1 mars 2017;106(3):821-30.

Vu, le Directeur de Thèse

Tours, le 13/09/2024

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'D' followed by several loops and a long horizontal stroke.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

GAMBIER Raphaëlle

41 pages – 4 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : La survenue de rectorragies isolées est une situation clinique récurrente en néonatalogie différente de l'entérocolite ulcéro-nécrosante. La physiopathologie de l'entérocolite et ses facteurs sont très étudiés tandis que les rectorragies isolées le sont peu. L'objectif de cette étude est d'étudier les facteurs prénataux et néonataux associés aux rectorragies isolées chez les nouveau-nés de moins de 32 semaines d'aménorrhée (SA).

Méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins sur l'ensemble des nouveau-nés de moins de 32SA hospitalisés dans le service de néonatalogie de Tours ayant présenté des rectorragies isolées. Nous avons apparié un cas avec trois témoins. Des données sur les caractéristiques prénatales, les paramètres de naissance et dans la période néonatale ont été recueillies. Des analyses univariées puis des modèles logistiques ont été réalisés pour déterminer les facteurs de risque associés aux rectorragies isolées.

Résultats : De septembre 2019 à septembre 2023, 457 nouveau-nés < 32SA ont été hospitalisés dont 61 cas ont été inclus soit, une prévalence de rectorragies isolées de 13,3%. L'âge médian d'apparition des rectorragies était de 34 jours au terme médian de 34 SA et 2 jours. En analyse univariée, l'âge gestationnel et le poids à la naissance, l'Apgar inférieur à 5 à 5 minutes de vie, la persistance du canal artériel, le traitement du canal artériel par paracétamol, et le nombre de transfusions étaient significativement différents entre les deux groupes. En analyse multivariée, seul l'Apgar < 5 à 5 minutes était un facteur de risque indépendant.

Conclusion : Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine est associée à une augmentation de risque de rectorragie isolée. Une tendance est observée pour la persistance du canal artériel plus fréquente en cas de rectorragies. Une étude complémentaire est nécessaire pour approfondir certaines données et permettre d'envisager des mesures préventives.

Mots clés : Rectorragies, prématurité, néonatalogie, facteurs de risque

Jury :

Président du Jury : Professeur Hubert LARDY
Directeur de thèse : Professeur Delphine MITANCHEZ
Membres du Jury : Docteur Stéphanie WILLOT
Docteur Laure CARNEIRO
Docteur Julien LEJEUNE

Date de soutenance : 9 octobre 2024