

# **Master en Pharmacie**

## **Travail Personnel de Recherche**

### **Évaluation rétrospective de l'efficacité et la sécurité du traitement Prophylactique de probiotiques dans la survenue de l'entérococolite nécrosante chez les nouveau-nés prématurés**

Présenté à la

Faculté des sciences de  
l'Université de Genève

Par

**Hiba Hamioud**

**Unité de Pharmacie Clinique  
Service de pharmacie du CHUV  
Service de Néonatalogie**

**Directeur de l'unité  
Prof. Farshid Sadeghipour**

**Superviseur :  
Dr. David Palmero**

**Co-investigateurs :  
Dr. Eric Giannoni, PD MER**

**Autres responsables :  
Dr. Nancy Perrottet**

Lausanne  
Année académique 2021-2022

## **Remerciements**

Je remercie tout particulièrement le **Professeur Farshid Sadeghipour**, pharmacien chef de la pharmacie du CHUV, de m'avoir permis de réaliser ce travail de recherche et d'avoir donné de son précieux temps pour me conseiller et pour suivre l'avancement de mon projet.

À la **Professeure Chantal Csajka**, professeure associée de pharmacie clinique, Section des Sciences Pharmaceutiques, cheffe d'unité de recherche au CHUV, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

À mon superviseur le **Dr. David Palmero**, pharmacien clinicien référent pour la néonatalogie, Service de Pharmacie, merci de m'avoir encadré avec patience et d'énorme disponibilité tout au long de mon travail. Je tiens également à vous remercier pour vos conseils et vos remarques constructifs qui m'ont été d'une grande utilité afin de mener à bien ce projet.

Au **Dr. Eric Giannoni**, maître d'enseignement et de recherche, médecin associé, Service de Néonatalogie, merci pour votre aide et vos conseils lors de nos différents échanges et entretiens.

À **Madame Corinne Stadelmann**, infirmière clinicienne, Service de Néonatalogie, je vous remercie pour votre collaboration, merci d'avoir mis à ma disposition la base de données et d'avoir gentiment répondu à toutes mes questions.

À **Madame Emeline Pardessus**, cheffe de produit au CHUV, merci d'avoir fait le déplacement afin de nous aider dans l'extraction des données et de répondre à nos besoins avec soin.

À **Monsieur Jérôme Pasquier**, statisticien de Unisanté, merci de nous avoir rendu un travail complet dans les meilleurs délais.

J'adresse également un grand merci aux membres de la **Pharmacie du CHUV**, qui m'ont toujours accueillie avec le sourire.

À la **Dresse. Nancy Perrottet**, pharmacienne responsable, Unité de Pharmacie Clinique, merci de m'avoir accueillie dans le service dans un climat agréable et propice au travail.

À tous les pharmaciens de l'**Unité de la Pharmacie Clinique**, Alma, Anne, Anne-Charlotte, Camille, Ella, Ermindo, Estelle, Laurie, Maxime, Noémie, Sophia, merci pour vos sourires et vos encouragements durant ces 20 semaines.

Je tiens également à remercier mes collègues **Carla Chegade** et **Sami Cailer** pour leur soutien au cours de ce travail.

J'adresse le dernier remerciement à ma famille et à mes amis pour leurs encouragements tout au long de mes études.

**Abstract**

L'entérocolite nécrosante est une pathologie inflammatoire de l'intestin, elle touche principalement les nouveau-nés grands prématurés <32 semaines de gestation. Cette pathologie continue d'avoir une mortalité et une morbidité importante chez le nouveau-né avec des séquelles qui peuvent être graves pour l'enfant.

L'utilisation systématique de probiotiques pour prévenir l'entérocolite nécrosante chez les prématurés est un sujet d'actualité dans le monde de la néonatalogie. Le niveau de preuve est jugé insuffisant malgré le nombre croissant d'études dans ce domaine. Par conséquent, une certaine prudence quant à l'utilisation généralisée s'avère nécessaire et la question autour de la sécurité de l'utilisation de ces probiotiques mérite d'être plus investiguée.

Dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement probiotique dans la prévention de l'entérocolite nécrosante, les données rétrospectives de nouveau-nés prématurés de faible poids de naissance <1500g et/ou d'âge gestationnel <32 semaines d'aménorrhée ont été analysées, ces nouveau-nés ont été admis dans le service de néonatalogie du CHUV entre les années 2010 et 2020.

Au total 1406 dossiers ont été retenus, trois groupes de patients ont été identifiés. Un groupe de 615 patients n'ayant pas reçu un traitement prophylactique de probiotique, un deuxième groupe de 360 patients ayant reçu le traitement probiotique Infloran® et un troisième groupe de 431 ayant reçu le traitement probiotique Pharmalp®. Septante-trois dossiers ont été exclus car ils ne répondaient pas aux critères d'inclusion.

Les résultats de notre étude ont montré que l'administration de probiotiques chez les prématurés de poids de naissance <1500g et/ou d'âge gestationnel <32 semaines d'aménorrhée au sein du service de la Néonatalogie du CHUV n'a pas réduit les taux d'entérocolite nécrosante, de mortalité et de sepsis nosocomial. Cependant, nous avons pu constater une légère augmentation de l'âge corrigé du retour à domicile des prématurés du groupe 3 (Pharmalp®).

## **Liste des abréviations**

ATB : Antibiotique

BGN : Bacilles Gram Négatif

BPD : Dysplasie Broncho-pulmonaire

CA : Canal artériel persistant

CER : Commission d'éthique de la recherche

CHUV : Centre hospitalier universitaire vaudois

CPAP : Ventilation en pression positive continue

FAO : Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture

HIV : Hémorragie intraventriculaire

IPP : Inhibiteur de la pompe à proton

LOS: Late onset sepsis

LPS: Lipopolysaccharide

LPV : Leucomalacie périventriculaire

MHS : Médecine hautement spécialisée

NEC : Entérocolite nécrosante

OMS : Organisation mondiale de la santé

PN : Poids de naissance

RD : Retour à domicile

RCIU : Retard de croissance intra- utérin

SA : Semaine d'aménorrhée

SGA : Nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel

TH: T Helper

TLR4: Toll like receptor 4

VI : Ventilation intensive

## Table des matières

<b>I.</b>	<b>Introduction générale</b> .....	7
1.1	<b>Introduction</b> .....	7
1.1.1	<b>La prématurité</b> .....	7
1.1.2	<b>Le Service de Néonatalogie du CHUV</b> .....	7
1.2	<b>L'entérocolite nécrosante</b> .....	8
1.2.1	<b>Présentation clinique de l'entérocolite nécrosante</b> .....	8
1.2.2	<b>Physiopathologie de l'entérocolite nécrosante</b> .....	8
•	<b>Inflammation et entérocolite nécrosante</b> .....	8
•	<b>La signalisation bactérienne chez l'hôte prématuré</b> .....	8
1.2.3	<b>Incidence</b> .....	9
1.2.4	<b>Classification</b> .....	10
1.2.5	<b>Facteurs de risque de l'entérocolite nécrosante</b> .....	11
1.2.6	<b>Facteurs protecteurs</b> .....	12
1.2.7	<b>Microbiome</b> .....	12
1.3	<b>Probiotiques</b> .....	12
1.3.1	<b>Définition et rôle</b> .....	12
1.3.2	<b>Historique de l'utilisation des probiotiques</b> .....	13
1.3.3	<b>Effets des probiotiques</b> .....	13
1.3.4	<b>L'innocuité et la sécurité des probiotiques</b> .....	14
<b>II.</b>	<b>Objectif de l'étude</b> .....	15
<b>III.</b>	<b>Méthodologie</b> .....	15
3.1	<b>Population cible et considérations éthiques</b> .....	15
3.2	<b>Récolte des données</b> .....	16
3.3	<b>Mesures des résultats</b> .....	17
3.4	<b>Considérations statistiques</b> .....	17
<b>IV.</b>	<b>Résultats</b> .....	17
4.1	<b>Population générale de l'étude</b> .....	17
4.2	<b>Population exclue de l'étude</b> .....	17
4.3	<b>Population incluse de l'étude</b> .....	18
4.4	<b>Population d'entérocolite nécrosante</b> .....	20
4.5	<b>Analyses univariées</b> .....	22
4.6	<b>Analyses multivariées</b> .....	22
<b>V.</b>	<b>Discussion</b> .....	23
<b>VI.</b>	<b>Conclusion</b> .....	25
<b>VII.</b>	<b>Perspectives</b> .....	25
<b>VIII.</b>	<b>Bibliographie</b> .....	26
<b>IX.</b>	<b>Annexes</b> .....	29

## I. Introduction générale

### 1.1 Introduction

**L**a Suisse affiche un taux de naissance prématurée comparable à ceux enregistrés en Europe. Parmi les 86 172 naissances vivantes de l'année 2019, on comptait 92,7 % de naissances à terme, 6,7% de prématurées et 0,6% de naissances après terme (1).

L'entérocolite nécrosante (NEC) compte parmi les complications rares mais les plus graves qui affectent les nouveau-nés prématurés. Il s'agit d'une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin et l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans les unités de soins intensifs néonatales (2). Elle affecte principalement l'intestin grêle (3) et survient chez 1 à 5 % des patients admis aux soins intensifs néonataux (4).

La NEC peut être une maladie dévastatrice et mortelle chez les nouveau-nés, mais une détection précoce et une prise en charge rapide peuvent limiter la morbidité et la mortalité. La prévalence de la NEC est inversement proportionnel à l'âge gestationnel à la naissance, ainsi le risque reste élevé chez les nouveau-nés prématurés jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge de 35 à 36 semaines d'aménorrhée (4).

L'administration de probiotiques aux nouveau-nés grands prématurés et de très faible poids de naissance a montré un effet positif sur la réduction du risque d'entérocolite nécrosante, et par conséquent la réduction du risque de décès et d'infections graves (5,6).

Ces dernières années, plusieurs cas de sepsis nosocomiaux après exposition aux probiotiques ont été rapportés dans la littérature (7,8). Ces cas ont remis en question temporairement l'administration des probiotique chez le nouveau-né dans le Service de Néonatalogie du CHUV avec une réévaluation quant à l'efficacité et la sécurité de l'utilisation des probiotiques dans la prévention des NEC, en vue d'une prise en charge sûre et optimale.

#### 1.1.1 La prématurité

Par définition, un bébé est considéré comme prématuré s'il naît vivant avant 37 semaines d'aménorrhée. Cette notion recouvre 3 sous-catégories, la prématurité extrême (naissance avant 28 semaines d'aménorrhée), la grande prématurité (naissance entre la 28<sup>e</sup> et la 32<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée), la prématurité tardive (naissance entre la 32<sup>e</sup> et la 37<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée) (9).

#### 1.1.2 Le Service de Néonatalogie du CHUV

Le Service de Néonatalogie du Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) constitue le plus grand centre néonatal de Suisse. Il accueille 700 à 800 nouveau-nés par année, en provenance des cantons de Vaud, Fribourg, Valais, Neuchâtel et Jura (10). Par sa position géographique au sein de la Suisse romande le service fait aujourd'hui le seul centre tertiaire de référence pour les cantons

susmentionnés (11). Il est reconnu comme centre de Médecine Hautement Spécialisée (MHS) (11). Il compte 40 lits, répartis sur trois secteurs : les soins intensifs (12 lits), les soins intermédiaires (16 lits) et les soins spécialisés (12 lits) (10).

## **1.2 L'entérocolite nécrosante**

### **1.2.1 Présentation clinique de l'entérocolite nécrosante**

La présentation clinique de la NEC est variable et peut aller de faible à sévère. Elle peut être non spécifique au début, se manifestant par une hémodynamique altérée, une léthargie, des épisodes apnéiques, une bradycardie, une hypotension et une mauvaise homéostasie du glucose. La présentation de la NEC peut être confondue avec une septicémie. Des symptômes gastro-intestinaux concomitants favorisent un diagnostic de NEC. Ceux-ci comprennent une distension abdominale, des selles sanglantes ou des vomissements. Les patients atteints de la maladie dans un stade avancé peuvent avoir une masse palpable qui représente des anses intestinales fixes, un œdème et un érythème ou un crépitement de la paroi abdominale. Les anomalies biologiques sont fréquentes mais non spécifiques. Elle comprennent notamment thrombocytopenie, hyponatrémie, acidose métabolique, neutropénie et augmentation du nombre de leucocytes (12).

### **1.2.2 Physiopathologie de l'entérocolite nécrosante**

- **Inflammation et entérocolite nécrosante**

La pathogenèse de la NEC est considérée comme multifactorielle et se produit en réponse à plusieurs facteurs de risque clés, comprenant la prématurité, d'ischémie intestinale et l'effet des bactéries. Ces facteurs de risque stimulent une réponse inflammatoire localisée dans l'intestin ou pouvant devenir plus systémique dans les cas plus graves des NEC. Il a été suggéré que des produits synthétisés et libérés par certaines bactéries tels que l'endotoxine (également connu sous le nom de lipopolysaccharide ou LPS) étaient associés à la NEC et que ces ligands de la paroi cellulaire initiaient la réponse inflammatoire conduisant à la nécrose intestinale (13).

- **La signalisation bactérienne chez l'hôte prématuré**

Une signalisation bactérienne anormale peut conduire au développement de la NEC. Les récepteurs de type Toll jouent un rôle dans la reconnaissance des agents pathogènes y compris des bactéries, cette reconnaissance induit une réponse inflammatoire. Le premier récepteur identifié – Toll like receptor 4 (TLR4) reconnaît le LPS, et induit une réponse pro-inflammatoire impliquant des cytokines NF  $\kappa$  B (13).

Il a été démontré que des souris déficientes en TLR4 ont été protégées du développement de la NEC, fournissant la première preuve de l'implication du TLR4 dans la pathogenèse de la NEC et plus



important encore, fournissant la preuve que la signalisation bactérienne-entérocyte joue un rôle dans la maladie (14).

La signalisation de TLR4 sur l'épithélium intestinal entraîne une réponse inflammatoire avec une augmentation de la mort cellulaire et une réduction de la réparation de la muqueuse. Ces effets délétères du TLR4 sur la muqueuse intestinale entraînent une dégradation de la muqueuse et une translocation bactérienne qui se traduit par le tableau septique caractéristique de la NEC (13).

Il est à noter que les facteurs cliniques les plus souvent observés en association avec la NEC, tels que l'hypoxie, l'infection nosocomiale et la prématurité sont tous associés à l'expression de TLR4 dans l'intestin, suggérant une explication biologique à ces observations cliniques (13). La figure 1 illustre la physiopathologie de la NEC (15).

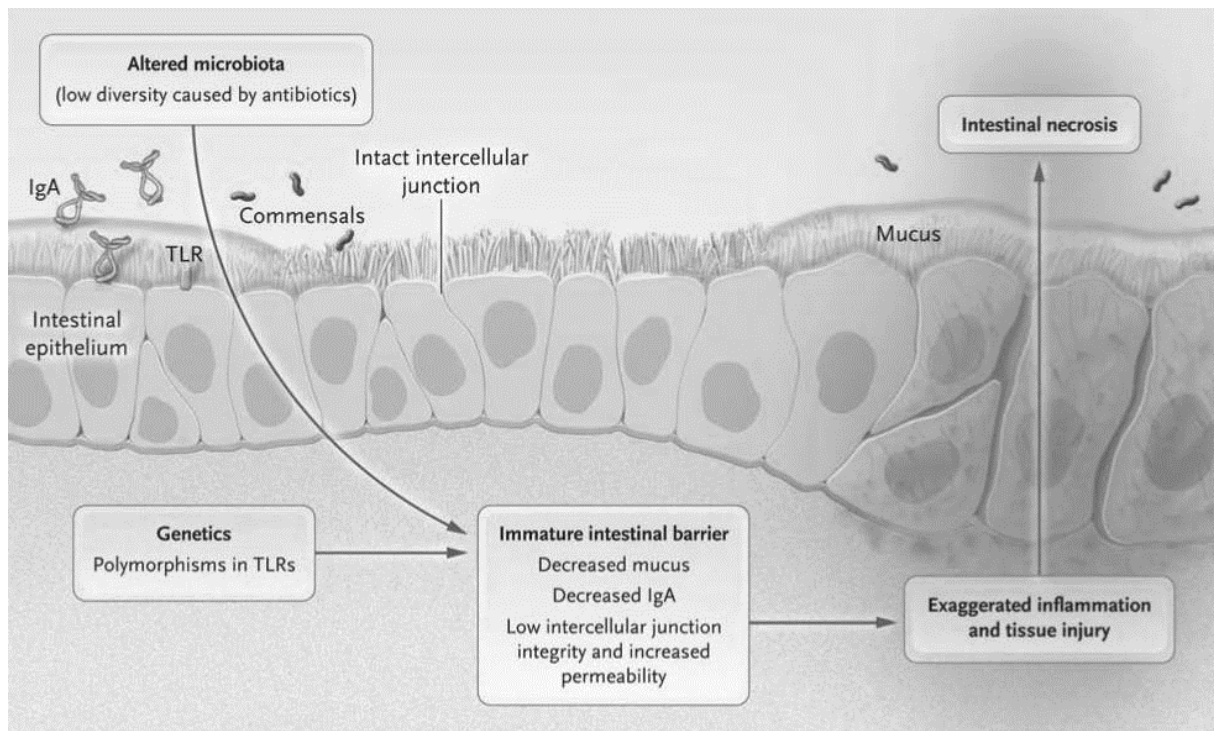


Figure 1. Physiopathologie de la NEC

### 1.2.3 Incidence

Chez le prématuré, la NEC apparaît le plus souvent au cours de la deuxième et troisième semaine de vie et représente 8 à 12 % des maladies néonatales chez les enfants de poids de naissance inférieur à 1500g (12).

Le moment de l'apparition de la NEC varie inversement avec l'âge gestationnel. Chez le nouveau-né prématuré extrême, l'apparition survient souvent au cours de la quatrième semaine après la naissance. Chez les nouveau-nés nés plus près du terme, l'apparition se produit généralement dans la première semaine après la naissance. Le risque de développer une NEC est beaucoup plus élevé si le poids de naissance est faible. Les patients ayant un poids de naissance extrêmement faible (<1000 g) et très faible (<1500 g) ont une incidence pouvant atteindre 10 % (12).

### 1.2.4 Classification

Dans les années 1970, Martin J. Bell proposa un système de classification pour les NEC afin d'aider à la fois au pronostic et aux traitements. Cette classification permet de diviser la NEC en 3 stades en fonction de critères cliniques et radiologiques, le stade I constitue le stade de la suspicion alors que le stade III concerne les NEC les plus avancés. En 1986, ce système a été modifié par Michele Walsh, en ajoutant d'autres critères, tels que des signes systémiques et des critères biologiques (12), cette classification est décrite dans le tableau 1 (16,17).

Tableau 1. Classification de Bell modifiée

Stage	Classification	Signes systémiques	Signes digestifs	Signes radiologiques
<b>IA</b>	Suspicion de NiEC	Température instabilité, apnée, bradycardie, léthargie	Augmentation des résidus, discrète distension abdominale, vomissements, présence de sang occulte dans selles	RX normale ou distension intestinale, iléus léger
<b>IB</b>	Suspicion de NEC	Idem à IA	Rectorragies	Idem à IA
<b>IIA</b>	NEC confirmée – légèrement malade	Idem à IA	Idem à IA et B, absence de bruits digestifs avec ou sans abdomen sensible	Dilatation intestinale, iléus, pneumatose intestinale
<b>IIB</b>	NEC confirmée – modérément malade	Idem à IA, légère acidose métabolique et légère thrombocytopénie	Idem à IIA, douleurs abdominales à la palpation avec ou sans cellulite ou masse du quadrant inférieur droit	Idem à IIA, aéroportie avec ou sans ascite
<b>IIIA</b>	NEC avancée – sévèrement malade, sans perforation intestinale	Idem à IIB, hypotension, bradycardie, apnée sévère, acidose mixte, coagulation intravasculaire disséminée, neutropénie	Idem à IIB, signes de péritonite généralisée, distension abdominale et douleur marquée à la palpation	Idem à IIB, ascite
<b>IIIB</b>	NEC avancée – sévèrement malade, avec perforation intestinale	Idem à IIIA	Idem à IIIA	Idem à IIB, pneumopéritoine

### 1.2.5 Facteurs de risque de l'entérocolite nécrosante

Un certain nombre de facteurs de risque de NEC ont été rapportés dans la littérature, ces facteurs de risque peuvent être observés à tout moment avant l'apparition de la NEC, y compris avant la naissance d'un nouveau-né. Plusieurs de ces facteurs sont potentiellement modifiables et pourraient être une cible pour améliorer la prévention et de la prise en charge de l'entérocolite nécrosante (18).

- **Facteurs périnataux**

Un flux sanguin fœtal altéré avant ou au moment de l'accouchement peut entraîner une ischémie fœtale qui pourrait contribuer à la NEC. Un risque accru de NEC est également observé chez les nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU), et les nouveau-nés de petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) (19).

D'après des études observationnelles, une transition néonatale difficile ou mauvaise, comprenant notamment la nécessité d'une réanimation dans la salle d'accouchement, un faible score d'Apgar, une hypotension, un pH bas du sang prélevé au niveau du cordon ombilical ou une ventilation mécanique précoce ont été associés à un risque augmenté de NEC (20).

Certaines grandes études observationnelles rapportent une association positive entre le surfactant et la prévention de la NEC, l'administration de doses multiples de surfactant, par rapport à une dose unique, a entraîné une diminution du risque de NEC (21).

- **Natalité précoce**

Un âge gestationnel et un poids à la naissance petit sont communément rapportés dans la littérature comme des facteurs de risque clairs de NEC. Dans une étude type cas témoins, l'incidence de NEC était de 10 % pour les nouveau-nés nés à 25 semaines d'aménorrhée et diminue à 0,03% à terme (22).

- **Facteurs postnatals**

L'administration précoce d'antibiotiques à la naissance augmente le risque de développer une NEC, un sepsis et parfois un décès par altération de la colonisation bactérienne du tube digestif (23).

Plusieurs études ont montré que la durée du traitement aux antibiotiques chez les nouveau-nés de poids extrêmement faible à la naissance avec des cultures stériles est associée à un risque accru de NEC (24).

Jusqu'à 65% des nouveau-nés à moins de 29 semaines d'aménorrhée peuvent présenter un canal artériel persistant. Le paracétamol, l'ibuprofène et l'indométacine sont les principes actifs utilisés pour le traitement du CA. Des études observationnelles n'ont pas pu déterminer si la présence d'un CA ou le traitement pharmacologique du CA contribuaient positivement ou négativement à la survenue de la NEC (25).

### **1.2.6 Facteurs protecteurs**

L'administration prénatale de corticoïdes entre la 24<sup>e</sup> et la 34<sup>e</sup> SA chez la femme enceinte qui présente une menace d'accouchement précoce, réduit la mortalité néonatale. Une méta-analyse de 10 essais contrôlés randomisés a montré que les corticoïdes réduisaient le risque relatif de NEC de 50 % (26).

Il a été démontré de manière répétée que le lait maternel réduit le risque de NEC. À l'inverse, les préparations lactées pour prématurés augmentent le risque de NEC (27).

Des études ont rapporté des données contradictoires concernant la relation entre l'accouchement par césarienne et le risque de NEC, certaines études ont montré que la césarienne était protectrice, non associée ou associée à un risque accru de NEC (28).

### **1.2.7 Microbiome**

Après la naissance à terme, l'intestin est colonisé avec des organismes probiotiques tels que les lactobacilles et les bifidobactéries.

Le microbiote néonatal est influencé par plusieurs facteurs : le type d'accouchement (césarienne vs vaginale), le lait maternel vs l'allaitement artificiel et l'exposition aux antibiotiques. Les nouveau-nés prématurés ont tendance à héberger des microbiomes avec des pourcentages plus élevés de bactéries potentiellement pathogènes par rapport aux nouveau-nés à terme.

À ce jour, plusieurs micro-organismes ont été impliqués comme agents pathogènes opportunistes dans le développement de NEC (par exemple, *Helicobacter*, *Clostridium* et *Cronobacter*), selon une étude, les nouveau-nés qui ont développé une NEC présentaient dans leur tractus digestif des niveaux plus élevés de bactéries anaérobies facultatives à Gram négatif et relativement peu de bactéries anaérobies obligatoires avant l'apparition de la maladie en comparaison avec le groupe témoins sains du même âge (3).

## **1.3 Probiotiques**

### **1.3.1 Définition et rôle**

L'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Organisation Mondiale de la santé (OMS) définissent les probiotiques comme "des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte" (29). Les probiotiques sont constamment utilisés pour améliorer l'homéostasie du microbiote interne afin de maintenir la santé intestinale de l'homme. Par conséquent, le nombre de bactéries nocives qui ne peuvent pas survivre dans un environnement acide est diminué, et les bactéries bénéfiques qui se développent bien dans un état acide prolifèrent, équilibrant ainsi le microbiote intestinal (30).

Les probiotiques régulent à la hausse l'immunité locale et systémique, augmentent les cytokines anti-inflammatoires et l'imperméabilité intestinale aux bactéries et aux toxines, et suppriment les agents pathogènes associés à la NEC (31).

### 1.3.2 Historique de l'utilisation des probiotiques

Tableau 2. Récapitulatif des différents rapports évaluant l'efficacité des probiotiques et germes incriminés dans les NEC (13)

Année	Auteurs	Conclusion
~ 1920	Mizrahi et al	Présence des bactéries Gram négatif (E. coli) dans le sang et liquide péritonéale de patients NEC → Bactéries Gram négatif (BGN) sont à l'origine des NEC
1970	Stein et al	Salmonella (BGN) était impliqué dans une épidémie de NEC
1990	Caplan et al	Les probiotiques réduisent le risque de NEC (essais préclinique)
1999	Gewolb et al	Manque de diversité microbienne dans les cultures de selles de prématurés
2015	Aceti et al	Les probiotiques réduisent significativement l'incidence de NEC (méta-analyse)
2016	Warner et al	Des quantités croissantes d'espèces de <i>Proteobacteria</i> et un nombre décroissant de <i>Négativicutes</i> et de <i>Bacilli</i> observés avant l'apparition de la maladie

### 1.3.3 Effets des probiotiques

Des études *in vitro* ont démontré un certain nombre de mécanismes par lesquels les probiotiques et le microbiote protègent l'intestin immature contre l'inflammation et les blessures. Ces mécanismes d'action comprennent : la régulation à la hausse des gènes cytoprotecteurs, la régulation négative de l'expression des gènes pro-inflammatoires. La production de butyrate et d'autres acide gras à chaîne courte qui nourrissent les colonocytes et abaissent le pH et la pression d'oxygène dans la lumière intestinale, supprimant ainsi la croissance d'entérobactéries pathogènes, soutient la régulation de l'immunité cellulaire et de l'équilibre Th1:Th2 (32,33).

De nombreuses études et méta-analyses publiées ont montré le rôle des probiotiques dans la diminution du risque de NEC (5,6,34). Malgré le résultat positif de ces études un certain nombre de questions subsistent encore concernant la souche ou le mélange de souches optimal, la dose à administrer et la

durée du traitement. Une connaissance et une compréhension plus approfondies du microbiome du nouveau-né prématuré pourraient aider à cibler les souches les plus optimales. Une méta-analyse évaluant les profils du microbiome de selles de prématurés a révélé une augmentation relative des protéobactéries et une diminution relative des *Firmicutes* et des *Bacteroidetes* chez les patients ayant fait une NEC en comparaison avec un groupe témoins (18,35). La relation entre les probiotiques, le microbiote intestinal et la NEC est illustrée dans la figure 2 (33).

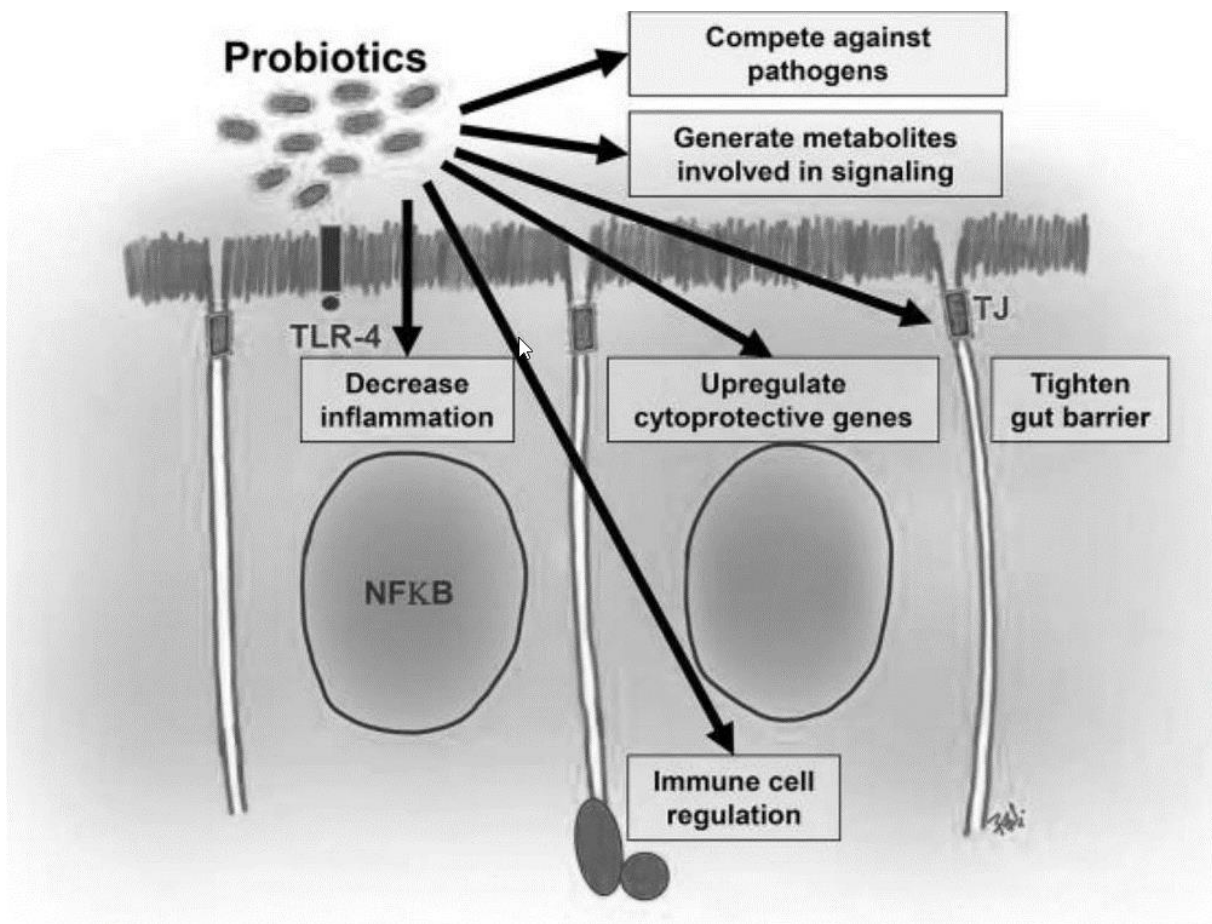


Figure 2. L'effet des probiotiques

### 1.3.4 L'innocuité et la sécurité des probiotiques

Les essais cliniques évaluant l'efficacité des probiotiques à réduire les taux de NEC ont été critiqués pour ne pas avoir signalé d'événements indésirables et d'effets secondaires. Par ailleurs, les risques liés à l'administration des probiotiques semblent se limiter à la septicémie. En effet, lorsqu'un tableau clinique de septicémie est posé, le probiotique lui-même n'est pas forcément perçu au début comme la cause de celui-ci. Par ailleurs, l'incidence des septicémies aux probiotiques peut être sous-estimée en raison des difficultés d'isolement et d'identification des espèces *de Bifidobacterium* et *de Lactobacillus*.

Il faut noter que la balance bénéfice risque tend tout de même vers l'utilisation des probiotiques, et que la septicémie causée par des probiotiques reste rare (36).

Devant ces considérations, il paraît intéressant d'effectuer une étude afin d'approfondir ce sujet.

## **II. Objectif de l'étude**

Il s'agit d'une étude monocentrique observationnelle rétrospective menée au sein du service de Néonatalogie du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). L'objectif premier de l'étude est d'évaluer et de comparer l'incidence de la NEC chez les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g hospitalisés dans le service de Néonatalogie du CHUV entre 2010 et 2020 dans les trois groupes de patients suivants :

**Groupe 1 :** prématurés < 32 SA et/ou de PN < 1500 g n'ayant pas reçu de traitement prophylactique de probiotique entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020.

**Groupe 2 :** prématurés <32 SA et /ou de PN <1500g ayant reçu un traitement prophylactique d'Infloran<sup>®</sup> (B. infantis, et L. acidophilus) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 10 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et 31 décembre 2016.

**Groupe 3 :** prématurés <32 SA et/ou de PN <1500 ayant reçu un traitement prophylactique de Pharnalp<sup>®</sup>Defenses (Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium bifidum et Bididobacterium infantis) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 28 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et 31 décembre 2020.

Les objectifs secondaires de cette étude consisteront à évaluer et à comparer de manière rétrospective l'incidence du sepsis nosocomial, l'âge corrigé au retour à domicile et la mortalité dans les trois groupes de nouveau-nés prématurés<32 SA ou de PN<1500g hospitalisés dans le service de Néonatalogie du CHUV.

## **III. Méthodologie**

### **3.1 Population cible et considérations éthiques**

Tous les nouveau-nés nés avant 32 SA et/ou et où de poids de naissance <1500g admis dans le service de Néonatalogie du CHUV depuis  $\leq$  72 heures de vie entre 1<sup>er</sup> janvier 2010 et 31 décembre 2020 seront inclus dans l'étude.

Les critères d'exclusion sont :

- Les nouveau-nés >32 SA et de PN > 1500g.

- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN<1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre 2015 et 2020 dont le consentement général à des fins de recherche a été refusé par leurs représentants légaux.
- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN< 1500g décédés dans les premiers 7 jours de vie.
- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500 admis dans le service de Néonatalogie du CHUV après 72 heures de vie.

Pour cette étude, afin de pouvoir accéder et traiter les données des patients, un protocole de recherche (voir Annexe 1) a été soumis auprès de la commission cantonale d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER) n° de réf CER-VD 2021-01503. L'étude a été approuvée par le président du CER (voir Annexe 2).

### **3.2 Récolte des données**

Pour les besoins de cette étude, les données suivantes ont été recueillies :

#### **Données de patients**

- Âge gestationnel à La naissance.
- Poids de naissance
- Sexe
- Score APGAR
- Ventilation CPAP oui/non et/ou ventilation mécanique oui/non
- Année d'hospitalisation

#### **Données relatives aux traitements médicamenteux**

- Alimentation avec lait maternel oui/non
- Administration oui/non de surfactant
- Administration oui/non de corticoïdes en anténatal
- Administration oui/non d'antibiotique(s) dans les 72 premières heures de vie
- Administration oui/non d'inhibiteurs de la pompe à protons

#### **Comorbidités**

- NEC oui/non
- Late onset sepsis oui/non
- Dysplasie broncho-pulmonaire oui/non
- Hémorragie(s) intracrânienne(s) oui/non avec le grade (1 à 4)
- Canal artériel perméable oui/non
- Leucomalcie périventriculaire oui/non

Nous avons collecté les données à partir des MNDS (Minimal Neonatal Data set) (voir Annexe 3). Le MNDS est la base de données néonatales de Suisse qui collecte des informations de manière prospective et anonyme. Nous avons vérifié et complété ces informations suite à la consultation des dossiers



électroniques de patients (Metavision<sup>®</sup>) et des lettres de sorties (dossiers papiers). Les données ont été ensuite colligées dans une base de données sécurisées Excel<sup>®</sup> et analysées.

### 3.3 Mesures des résultats

Le résultat principal de cette étude était la proportion de NEC stade II ou supérieur selon la classification de Bell (voir Tableau 1) dans chacun des trois groupes. Les résultats secondaires étaient la proportion de sepsis nosocomiaux avérés (LOS), la mortalité et l'âge corrigé de retour à domicile (RD).

### 3.4 Considérations statistiques

Les données catégorielles et continues ont été présentées par groupe d'étude sous forme de nombre de patients, proportions, moyennes et écarts types.

La proportion de NEC, de sepsis nosocomial et de décès dans chacun des groupes a été comparée au moyen d'un test statistique non paramétrique du Chi<sup>2</sup>. L'âge corrigé moyen de chacun des groupes a été comparé au moyen du test ANOVA et des régressions logistiques multiples ont été effectuées avec ajustement des paramètres de confusion.

## IV. Résultats

### 4.1 Population générale de l'étude

Dans cette étude 1406 patients étaient éligibles : 615 dans la cohorte sans probiotiques (Groupe 1), 360 dans la cohorte probiotique Infloran<sup>®</sup>, et 431 dans la cohorte probiotique Pharnalp<sup>®</sup>. La figure 2 ci-dessous représente la répartition des patients de l'étude.

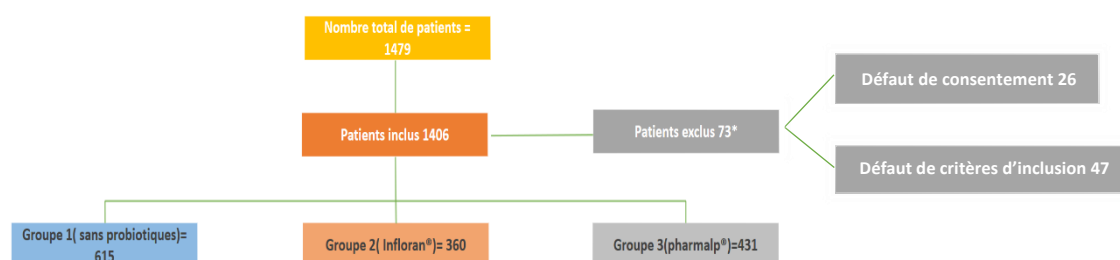


Figure 3. Répartition des patients selon les groupes

### 4.2 Population exclue de l'étude

Septante-trois patients ont été exclus de l'étude, parmi lesquels 26 patients nous n'avons pas eu de consentement du représentant légal et 47 patients ne remplissaient pas les critères d'inclusion préalablement définis dans le protocole de recherche (voir Annexe 1) Afin de vérifier si cette population de patients exclus pouvait constituer une source de biais dans l'interprétation des résultats, le tableau 3

constitue une comparaison entre les deux populations exclue et incluse, le poids de naissance moyen était de  $977g \pm 337.0$  et  $1196g \pm 341.9$  ( $p < 0,001$ ) dans la population de patients exclus et patients inclus respectivement. L'âge de gestation moyen était de  $28.1 \pm 3.0$  et de  $29.6 \pm 2.5$  semaines d'aménorrhée dans la population de patients exclus et patients inclus respectivement. Nous observons également des différences en termes de ventilation invasive avec un taux qui atteint 73 % et 37% ( $p < 0,001$ ) dans le groupe des patients écartés et les patients inclus respectivement et pour le surfactant 64% et 39% ( $p < 0,001$ ). Une différence significative est également observée au niveau de la proportion de patients ayant un canal artériel persistant avec des taux de 68% et 23% pour les patients exclus et inclus respectivement. Le comparatif entre la population exclue et incluse est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3. Tableau comparatif entre les deux populations incluse et exclue

Variables / Groupes	Population exclue (n=73)	Population incluse (n=1406)	P-value
Sexe masculin	37 (51%)	716 (51%)	0,08
Semaines d'aménorrhée (semaine)	28.1 $\pm$ 3.0	29.6 $\pm$ 2.5	<0,001
Poids de naissance (g)	977 $\pm$ 337.0	1196 $\pm$ 341.9	<0,001
Score APGAR <3 à 1 min	31(42%)	237(17%)	0,87
VI	53 (73%)	519(37%)	<0,001
Surfactant	47 (64%)	547(39%)	<0,001
HIV Grade III-IV	24(33%)	58(4%)	<0,001
CA	50(68%)	326(23%)	<0,001

Le tableau 4 décrit les observations cliniques entre les deux populations exclue et incluse, le taux de mortalité toutes causes confondues est largement plus élevé dans le groupe des patients exclus (59% ;  $p < 0,001$ ).

Tableau 4. Tableau comparatif des variables cliniques entre les deux populations incluse et exclue

Variables cliniques / Groupes	Population exclue (n=73)	Population incluse (n=1406)	P-value
NEC	2(3%)	49 (3%)	0,73
Mortalité	43(59%)	45(3%)	<0,001
Septicémie tardive	2(3%)	128(9%)	0,27

### 4.3 Population incluse de l'étude

Le tableau 5 montre que les trois populations de patients inclus ont globalement des caractéristiques comparables notamment pour le sexe, le score APGAR, la CPAP, la Ventilation invasive, le surfactant,

les ATB, les IPP, les HIV et la LPV échogénique. Cependant, nous observons des différences significatives entre les groupes pour les variables poids de naissance, âge gestationnel, le CA, la LPV kystique et la proportion d'accouchement par césarienne. Les données démographiques et cliniques des patients dans les trois groupes sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5. Données démographiques et cliniques des trois cohortes

Variables / Groupes	Groupe 1 Sans probiotique (n= 615)	Groupe 2 Probiotique Infloran®(n=360)	Groupe 3 Probiotique Pharmalp® (n=431)	P -Value
Sexe masculin	319 (52%)	174 (48%)	223 (52%)	0.55
Semaines d'aménorrhée (semaine)	29.8 ± 0.5	29.4 ± 0.5	29.4 ± 0.5	0.04
Poids de naissance (g)	1245 ± 337	1162 ± 348	1156 ± 334	<0.01
Score APGAR <3 à 1 min	109 (18%)	47 (13%)	81 (19%)	0.07
Score APGAR <7 à 5 min	118 (19%)	53 (15%)	59 (14%)	0.04
CPAP	528 (86%)	318 (88%)	379 (88%)	0.45
VI	217 (35%)	141 (39%)	161 (37%)	0.47
BPD	67(11%)	45(13%)	71(16%)	0,03
HIV Grade III-IV	29 (5%)	10 (3%)	19 (4%)	0.32
CA	140 (23%)	104 (29%)	82 (19%)	<0,001
LPV échogénique	40 (7%)	17 (5%)	16 (4%)	0.12
LPV kystique	24 (4%)	5 (1%)	2 (0.5%)	<0.001
Césarienne	458 (74%)	285 (79%)	301 (70%)	0.01

La figure 4 illustre les pourcentages des différents traitements reçus par les nouveau-nés ainsi que le lait maternel. Nous constatons que globalement les groupes sont homogènes, hormis de légères différences pour les corticoïdes et pour du lait maternel.

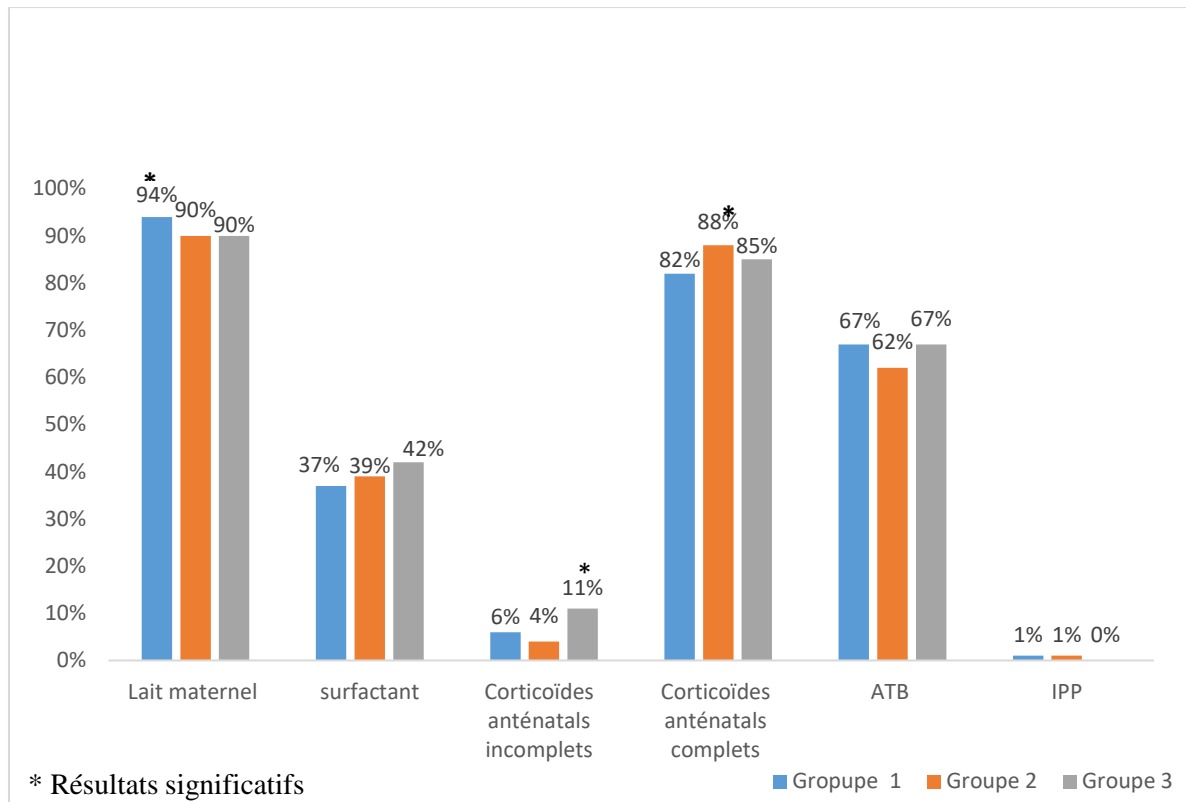


Figure 4. Proportions des traitements et de lait maternel reçus par les trois groupes de patients

Le tableau 6 montre les pourcentages de NEC, mortalité toutes causes confondues, LOS et âge corrigé de retour à domicile dans les 3 groupes. Nous ne constatons pas de différences significatives entre les 3 groupes par rapport à la proportion de de NEC, mortalité et LOS, le seul résultat pour lequel nous constatons une différence statistiquement significative est celui de l'âge corrigé moyen de retour à domicile qui est plus important dans le groupe 3 ( $39,6 \pm 7,9$  semaines,  $p=0,04$ ) semaines d'aménorrhée.

Tableau 6. Observations cliniques de la population principale de l'étude

Variables	Groupe 1 Sans probiotique (n= 615)	Groupe 2 Probiotique Infloran® (n=360)	Groupe 3 Probiotique Pharmalp® (n= 431)	P Value
NEC	18 (3%)	13 (4%)	18 (4%)	0.55
Mortalité	22 (4%)	13 (4%)	10 (2%)	0.46
Septicémie tardive	53 (9%)	27 (8%)	48 (11%)	0.18
Age corrigé de retour à domicile (semaine)	$38.3 \pm 5,4$	$38.4 \pm 9,7$	$39.6 \pm 7,9$	0.04

#### 4.4 Population d'entérocolite nécrosante

Nous avons voulu porter un regard plus précis sur la population qui a développé une NEC, nous avons observé que cette population se caractérisait par un poids de naissance moyen faible ne dépassant pas

1000g et par un âge gestationnel moyen petit aux alentours de 28 semaines d'aménorrhée. La comparaison des trois groupes révèle des différences significatives. Cinquante pourcents des patients du groupe 3 avaient un score APGAR faible à la naissance, en comparaison avec les patients du groupe 1 et 2 où les taux étaient de 17 et 15% respectivement. Par ailleurs, 70% des patients du groupe 3 avaient reçu au moins une dose de surfactant à la naissance contre 56% et 54% dans le groupe 1 et 2 respectivement ( $p=0,01$ ). Le tableau 7 décrit les nouveau-nés ayant fait une NEC.

Tableau 7. Tableau descriptif de la population NEC

Variables Groupes	Groupe 1 Sans probiotique (n= 18)	Groupe 2 Probiotique Infloran® (n=13)	Groupe 3 Probiotique Pharmalp® (n=18)	P Value
Sexe masculin	10 (56%)	5 (38%)	7 (39%)	0,52
Semaines d'aménorrhée (semaine)	27,4 ±3,2	26,5±2,3	27,4± 2,9	0,63
Poids de naissance (g)	958±369	813±210	933 ±301	0,41
Score APGAR <3 à 1 min	3 (17%)	2 (15%)	9 (50%)	0,04
Score APGAR <7 à 5 min	3 (17%)	2(15%)	6 (33%)	0,38
CPAP	13 (72%)	13 (100%)	18 (100%)	0,008
VI	14 (78%)	13 (100%)	18 (100%)	0,02
Surfactant	10 (56%)	7 (54%)	13 (72%)	0,01
Corticoïdes anténatals incomplets	13 (72%)	13 (100%)	14 (78%)	0,31
Corticoïdes anténatals complets	3 (17%)	13 (100%)	2 (11%)	0,12
ATB	17(94%)	11 (85%)	15 (83%)	0,55
IPP	2 (11%)	0 (0%)	1(6%)	0,44
Lait maternel	15 (83%)	13 (100%)	18 (100%)	0,1
HIV Grade III-IV	1 (6%)	1(8%)	1 (6%)	0,96
CA	8 (44%)	7 (54%)	7(39%)	0,7
LPV échogénique	2(11%)	3 (23%)	0 (0%)	0,11
Césarienne	12 (67%)	7 (54%)	13 (72%)	0,57

Le tableau 8 illustre la morbi-mortalité des patients ayant fait une NEC, nous constatons une diminution non significative de la mortalité dans le groupe 3 (22%) par rapport aux deux autres groupes (44% et 38% dans le groupe 1 et 2 respectivement) ( $p=0,35$ ).

Tableau 8. Morbi-mortalité de la population NEC

Variables / Groupes	Groupe 1 Sans probiotique (n=18)	Groupe 2 Probiotique Infloran (n=13)	Groupe 3 Probiotique Pharmalp (n=18)	p-value
Mortalité	8 (44%)	5 (38%)	4 (22%)	0,35
Septicémie tardive	7 (39%)	8(62%)	7(39%)	0,01
Age corrigé RD (semaine)	37 ±9	47 ±16	40 ±7	0,03

#### 4.5 Analyses univariées

Nous avons effectué une analyse univariée pour essayer de mettre en lumière des différences entre les groupes notamment pour les variables cliniques clés de l'étude, cette analyse univariée a révélé un effet de groupe pour la variable âge corrigé de retour à domicile, le groupe 3 se distingue par un âge corrigé moyen de retour à domicile plus grand de 1.3 semaine ( $39,6 \pm 7,9$ ) en comparaison avec le groupe1 ( $38,3 \pm 5,4$ ) ( $p < 0,01$ ). L'annexe 4 illustre ces observations.

L'analyse univariée a aussi permis de confirmer le rôle de certains facteurs protecteurs contre la NEC. Chaque semaine d'âge gestationnel supplémentaire diminue le risque de développer une NEC (OR = 0,64,  $p \leq 0,001$ ). Chaque gramme de poids de naissance supplémentaire protège contre une NEC (OR = 0,99 ( $p \leq 0,001$ )). Il en est de même pour d'autres facteurs tels que le score APGAR. Un score élevé témoigne d'une bonne adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine (OR = 0,88,  $p \leq 0,05$ ) et protège ainsi contre la NEC. A l'inverse, la ventilation invasive (OR= 20.95,  $p \leq 0,001$ ), l'administration de surfactant (OR = 2,56,  $p \leq 0,001$ ) et certaines comorbidités telles que le CA (OR = 2,82,  $p \leq 0,001$ ) et la dysplasie bronchopulmonaire (BPD) (OR = 5,05,  $p \leq 0,001$ ) constituent des facteurs de risques pour le développement de la NEC. Le détail des analyses univariées est décrit dans l'annexe 4.

#### 4.6 Analyses multivariées

Des analyses multivariées à 2 ou plusieurs ajustements ont été effectuées dont les résultats obtenus corroborent ceux de l'analyse univariée à savoir qu'il n'existe pas de différence entre les groupes pour la proportion de NEC et que l'administration d'un traitement probiotique ne protégeait pas contre le développement de la NEC (voir Annexe 5).

## V. Discussion

Dans cette étude observationnelle rétrospective monocentrique nous avons analysé les données de 1479 nouveau-nés prématurés. Septante-trois de ces patients ont été écartés, 47 d'entre eux ne remplissaient pas les critères d'inclusion et 26 n'ont pas été inclus faute d'avoir pu obtenir le consentement des représentants légaux. Cette population exclue regroupe les patients les plus vulnérables avec un faible poids de naissance et un âge gestationnel ne dépassant pas 29 (SA). Le score APGAR était décrit comme critique dès la 1<sup>ère</sup> min de vie et témoigne d'une grande fragilité. Cette population était également touchée par une morbidité élevée avec un taux de HIV stade III-IV de 33% et jusqu'à 68% de CA. La mortalité quant à elle était de l'ordre de 60%. Hormis ce taux élevé de mortalité, l'incidence de la NEC et de LOS étaient très faibles. Par conséquent, le risque de biais peut être considéré comme faible pour l'évaluation des principaux résultats de notre étude.

Pour ce projet de recherche visant à évaluer l'efficacité des probiotiques à prévenir le développement de l'entérococolite nécrosante chez les grands prématurés et les prématurés extrêmes, trois cohortes ont été définies selon l'instauration ou non d'un traitement prophylactique probiotique. À l'analyse de ces trois cohortes, nous constatons trois populations globalement homogènes en termes de caractéristiques démographiques pour le sexe et le score APGAR, de comorbidités pour la VI, la CPAP et la HIV et de traitements reçus (ATB et surfactant). Certaines différences ont pu tout de même être décelées, telles que le poids de naissance moyen ( $p \leq 0.01$ ), l'âge gestationnel moyen ( $p = 0.04$ ), le CA ( $p = 0.004$ ), le type d'accouchement ( $p = 0,01$ ) et l'allaitement maternel ( $p = 0,02$ ). Ces légères différences ont été jugées peu significatives d'un point de vue clinique et s'expliquent de par la taille relativement importante de notre échantillon.

La comparaison des trois groupes, nous n'avons identifié aucune différence significative en ce qui concerne le résultat principal de notre étude à savoir la proportion de NEC. La mortalité tend légèrement à baisser dans le groupe 3 cependant cette observation est non statistiquement significative. Nous constatons également une légère augmentation du nombre de cas de LOS dans le groupe 3 mais le résultat est à nouveau non significatif. Ces résultats rejoignent certaines observations précédemment publiées dans la littérature, notamment celles de Granger et al (7). Il s'agit d'une étude rétrospective menée dans un centre hospitalier au royaume uni, Cette étude a conclu que l'instauration de probiotiques n'a pas permis de réduire les taux de NEC, de LOS ainsi que la mortalité globale. Il existe d'autres études sur le même sujet, notamment celle effectuée à Zurich et à Berlin (8) qui ont montré des résultats positifs. Cette dernière a vu sa population réduire son incidence de NEC de 5,2% à 1,4% après l'utilisation du probiotique Infloran®. Les mêmes observations ont été constatées dans une étude menée de manière rétrospective aux USA (37) portant sur 1130 patients. L'étude a conclu que l'utilisation systématique de probiotiques réduisait le taux de NEC sévère et de mortalité tardive et semblait avoir un effet bénéfique sur la progression de la nutrition entérale.

Une méta analyse (33), regroupant 35 études observationnelles a également montré des résultats contradictoires aux nôtres. Par ailleurs, cette méta analyse tire la sonnette d'alarme quant à l'administration systématique de microorganismes vivants à des nouveau-nés immatures car ceci expose cette population à un risque accru de sepsis. Cela concorde avec nos observations où le nombre de cas de LOS était plus grand dans le groupe 3. Il faut noter que l'administration d'Infloran® était à l'origine de deux cas de sepsis au sein du service de néonatalogie du CHUV.

Bien que nos observations n'aient pas permis de confirmer un rôle protecteur du traitement prophylactique des probiotiques, la régression logistique univariée a permis tout de même de confirmer avec significativité le rôle de certains facteurs, tels que le poids de naissance et l'âge gestationnel comme des critères capitaux dans la prévention de la NEC. Aussi, le risque probable de certains autres facteurs tels que le CA et la BPD à favoriser le développement de la maladie. Ces résultats rejoignent ceux du rapport de Patel et al publié en 2019 (18).

L'analyse de plus de près de la population ayant développé une NEC nous a permis de caractériser cette population décrite comme très fragile avec un poids de naissance faible et un âge gestationnel petit. Le score APGAR à 1 min de vie était faible. Il peut atteindre 50 % dans le groupe 3, ce qui reflète une criticité à la naissance nécessitant une prise en charge aux soins intensifs avec l'instauration potentiellement d'une VI et l'administration de surfactant. Nous avons constaté également que 94% des patients dans cette population ont reçu des antibiotiques, ce qui les expose davantage à un risque accru de développer la pathologie. Ces observations sont similaires à celles de Granger et al (7) ainsi que celles de Patel et al (18).

Dans notre étude, nous avons pu observer dans la population NEC une réduction de la mortalité dans le groupe ayant reçu le Pharnalp®. Cette observation est en revanche non significative de point de vue statistique et ne peut être attribuée uniquement au traitement. Par ailleurs, il faut noter que le Pharnalp® a été introduit en routine à partir de l'année 2017. Ce qui laisserait penser qu'une meilleure prise en charge des patients avec NEC ces dernières années a contribué à diminuer la mortalité chez ces patients. Notre étude présente plusieurs limites, comme l'incidence de la NEC qui est faible réduisant ainsi la probabilité d'observer l'évènement ce qui complique l'interprétation des résultats statistiques. La nature rétrospective de notre étude. Dans ce modèle, des différences entre les cohortes peuvent toujours subsister malgré les ajustements effectués.

Notre étude s'est intéressée au rôle du lait maternel comme facteur protecteur contre la NEC. Néanmoins nous n'avons pas quantifié ce paramètre ce qui n'a pas permis de mettre en lumière cet effet protecteur malgré que plusieurs rapports dans la littérature ont montré l'inverse (7).



## **VI. Conclusion**

Dans ce projet de recherche nous nous sommes intéressés à évaluer l'efficacité et la sécurité de la supplémentation en probiotiques dans la prévention de l'entérococolite nécrosante chez les grands prématurés et chez les prématurés extrêmes. Les résultats obtenus n'ont pas permis de montrer un effet positif des probiotiques dans la prévention de la NEC, des sepsis nosocomiaux et la mortalité. Néanmoins, nous avons pu mettre en évidence un effet du traitement Pharmed® sur l'âge corrigé de retour à domicile qui augmentait.

Par ailleurs, ce travail a aussi permis de mettre la lumière sur les facteurs protecteurs et les facteurs de risque, tels que l'âge de gestation, le poids de naissance, le canal artériel persistant, les hémorragies périventriculaires, pouvant contribuer ou prévenir le développement de la NEC.

Nous avons également décrit la population ayant développé une NEC de stade II et III selon la classification modifiée de Bell, et nous avons observé que la mortalité avait tendance à baisser dans le groupe Pharmed®.

Des résultats négatifs allant à l'encontre de l'efficacité des probiotiques permettraient de favoriser le changement des pratiques au sein du service. Ainsi l'arrêt de l'administration systématique de probiotiques à des fins préventives pour les prématurés  $\leq 32$  SA et/ou  $\leq 1500$  g et garder uniquement l'administration à une population plus petite de prématurés. Par ailleurs, l'impact en termes d'économie et de temps infirmier pour la préparation et l'administration de ces probiotiques gagnés seraient aussi intéressants pour le Service de Néonatalogie.

## **VII. Perspectives**

Nous suggérons d'effectuer une étude multicentrique, incluant un effectif plus élevé de patients afin d'augmenter en puissance la taille de l'étude ainsi nous pourrions observer un nombre plus élevé d'évènements, ce qui permettrait de tirer des résultats probablement plus puissants.

Il serait également pertinent de s'intéresser aux quantités de lait maternel réellement ingérées par le nouveau-né ainsi que des doses cumulées d'antibiotiques et la durée du traitement antibiotique afin d'avoir une vision plus claire si ces facteurs influencent la survenue de la NEC.

Pour pallier une limite de notre étude, à savoir son caractère rétrospectif, nous suggérons d'effectuer une étude observationnelle de type cohorte prospective.

## VIII. Bibliographie

1. Office fédéral de la statistique. Santé des nouveau-nés. [Consulté 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.bfs.admin.ch/bfs/fr/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/gesundheitsneugeborene.html>
2. Sanchez JB, Kadrofske M. Necrotizing enterocolitis. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(3):e13569.
3. Isani MA, Delaplain PT, Grishin A, Ford HR. Evolving understanding of neonatal necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* juin 2018;30(3):417-23.
4. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006;20(6):498-506.
5. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 [Consulté 16 juill 2021];(10). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005496.pub5/full>
6. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated Meta-analysis of Probiotics for Preventing Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 1 mai 2010;125(5):921-30.
7. Granger C, Dermyshe E, Roberts E, Beck LC, Embleton N, Berrington J. Necrotising enterocolitis, late-onset sepsis and mortality after routine probiotic introduction in the UK. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 25 août 2021 [Consulté 10 nov 2021]; Disponible sur: <https://fn.bmj.com/content/early/2021/08/24/archdischild-2021-322252>
8. Guthmann F, Arlettaz Mieth RP, Bucher HU, Bühner C. Short courses of dual-strain probiotics appear to be effective in reducing necrotising enterocolitis. *Acta Paediatr.* 2016;105(3):255-9.
9. Naissances prématurées. [Consulté 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
10. Patients et famille. CHUV. [Consulté 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/neonatalogie/nat-home/patients-et-famille>
11. En 2017, le Service de néonatalogie fête ses 50 ans ! CHUV. [Consulté 21 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fr/neonatalogie/nat-home/le-service-en-bref/historique/50-ans-du-service-de-neonatalogie>
12. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev.* déc 2017;38(12):552-9.
13. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg.* févr 2018;27(1):11-8.
14. Leaphart CL, Cavallo J, Gripar SC, Cetin S, Li J, Branca MF, et al. A Critical Role for TLR4 in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis by Modulating Intestinal Injury and Repair. *J Immunol.* 1 oct 2007;179(7):4808-20.
15. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med.* 20 janv 2011;364(3):255-64.

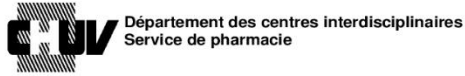
16. Arni D. Entérocólite nécrosante : prise en charge à Genève entre 1991 et 2011 et place des scores dans la prise en charge. 2017 [Consulté 4 nov 2021]; Disponible sur: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:96185>
17. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am.* févr 1986; 33(1):179-201.
18. Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2018;23(6):374-9.
19. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: A regional study. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41(4):174-9.
20. Guthrie SO, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark RH. Necrotizing Enterocolitis among Neonates in the United States. *J Perinatol.* juin 2003;23(4):278-85.
21. Ardell S, Pfister RH, Soll R. Animal derived surfactant extract versus protein free synthetic surfactant for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. Cochrane Neonatal Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 août 2015 [Consulté 11 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000144.pub3>
22. Beeby PJ, Jeffery H. Risk factors for necrotising enterocolitis: the influence of gestational age. *Arch Dis Child.* 1 avr 1992; 67(4 Spec No):432-5.
23. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014; 27(1):21-47.
24. Antibiotic exposure in neonates and early adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis | *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* | Oxford Academic. [Consulté 11 août 2021]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article/72/7/1858/3089662?login=true>
25. Dollberg S, Lusky A, Reichman B, Network in collaboration with the IN. 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.
26. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth - Roberts, D - 2017 | *Cochrane Library.* [Consulté 12 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004454.pub3/full>
27. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 [Consulté 12 août 2021] ;(7). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub5/full>
28. Ahle M, Drott P, Elfvin A, Andersson RE. Maternal, fetal and perinatal factors associated with necrotizing enterocolitis in Sweden. A national case-control study. *PLoS one.* 23 mars 2018; 13(3):e0194352.
29. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. [Consulté 11 nov 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/en/probiotic\\_guidelines.pdf](https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf)
30. Kim S-K, Guevarra RB, Kim Y-T, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. 28 sept 2019; 29(9):1335-40.

31. Torrazza RM, Neu J. The developing intestinal microbiome and its relationship to health and disease in the neonate. *J Perinatol.* avr 2011;31(1):S29-34.
32. Neu J. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol.* déc 2014;41(4):967-78.
33. Patel RM, Underwood MA. Probiotics and necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg.* févr 2018; 27(1):39-46.
34. Lin H-C, Hsu C-H, Chen H-L, Chung M-Y, Hsu J-F, Lien R, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight preterm infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* oct 2008;122(4):693-700.
35. Pammi M, Cope J, Tarr PI, Warner BB, Morrow AL, Mai V, et al. Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. *Microbiome.* 9 mars 2017; 5:31.
36. Underwood MA, Arch EUM, Patel RM. Safety and Efficacy of Probiotic Administration to Preterm Infants: Ten Common Questions. *Pediatr Res.* août 2020;88(Suppl 1):48-55.
37. Bonsante F, Iacobelli S, Gouyon J-B. Routine Probiotic Use in Very Preterm Infants: Retrospective Comparison of Two Cohorts. *Am J Perinatol.* janv 2013;30(1):41-6.

## **IX. Annexes**

<b>Annexe 1 : Protocole de recherche</b>	<b>30</b>
<b>Annexe 2 : Décision de la commission d'éthique de recherche (CER)</b>	<b>39</b>
<b>Annexe 3: MNSD (Minimal Neonatal Data Set)</b>	<b>44</b>
<b>Annexe 4 : Analyse univariée</b>	<b>60</b>
<b>Annexe 5 : Analyse multivariée</b>	<b>61</b>

## Annexe 1 : Protocole de recherche



**Plan / protocole de recherche conforme à l'ORH :**  
**réutilisation de matériel biologique et / ou de données personnelles liées à la santé à des fins de recherche en cas de défaut de consentement ou d'information au sens de l'art. 34 LRH**

**Titre du projet de recherche**

Évaluation rétrospective de l'efficacité et de la sécurité du traitement prophylactique de probiotiques dans la survenue de l'entérococolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré <32 semaines d'aménorrhée et/ou de poids de naissance < 1500 grammes.

**Nom et adresse de la direction du projet et représentant du promoteur**

Professeur Sadeghipour Farshid  
 Pharmacien Chef  
 Service de Pharmacie du CHUV  
 Rue du Bugnon 46  
 1011 Lausanne  
 Tél. portable : 079/556 32 30  
 E-mail : farshid.sadeghipour@chuv.ch

**Nom et adresse du promoteur du projet**

Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, CHUV (bpr@chuv.ch)  
 1011 Lausanne

**Nom et adresse des co-investigateurs du projet**

Dr Palmero David	Dr Giannoni Eric
Pharmacien hospitalier	Médecin associé, PD MER
Service de Pharmacie CHUV	Service de Néonatalogie CHUV
Rue du Bugnon 46	Av. Pierre-Decker 2
1011 Lausanne	1011 Lausanne
Tél. portable : 079/ 556 50 73	Tél. portable : 079/ 556 38 43
E-mail : david.palmero@chuv.ch	E-mail: eric.giannoni@chuv.ch

**Confirmation de la direction du projet et représentant du promoteur**

Par ma signature, j'atteste que toutes les indications figurant dans le présent plan de recherche sont exactes et m'engage à me conformer à ces indications ainsi qu'à la législation nationale relative notamment à la protection des données.

Le directeur du projet / Représentant du promoteur :

\_\_\_\_\_  
Lieu, date

\_\_\_\_\_  
Signature



---

**Abréviations**

NEC	Entérocolite nécrosante du nouveau-né
PN	Poids de naissance
SA	Semaines d'aménorrhées

## 1. Contexte

L'entérocolite nécrosante du nouveau-né (NEC) est une pathologie gastro-intestinale grave et à haut potentiel de mortalité néonatale<sup>1</sup>. Cette pathologie, qui est difficile à prévenir et à traiter, a une incidence de 5-7% chez le nouveau-né prématuré <37 semaines d'aménorrhées (SA) et jusqu'à 10% chez le prématuré <32 SA et/ou de poids de naissance (PN) <1500 g<sup>2-4</sup>. La mortalité globale néonatale sur NEC confirmée est d'environ 23%. Elle augmente à plus de 50% chez le prématuré <1000 g post-chirurgie et représente un facteur de risque très important de morbi-mortalité où 26-60% des nouveau-nés auront des troubles neuro-développementaux et 15-35% une insuffisance intestinale plus ou moins sévère<sup>5</sup>. Entre les années 2000 à 2020, le Service de Néonatalogie du CHUV a comptabilisé 94 nouveau-nés ayant fait une NEC pour 13'319 admissions (0.71%), parmi lesquels 74 (78.7%) concernaient des prématurés <32 SA et/ou de PN <1500 g, ce qui représente une incidence de 3.3% pour cette catégorie de patients. Toujours d'après les chiffres du Service de Néonatalogie de 2007 à 2020, le taux de mortalité des nouveau-nés ayant développé une NEC est de 26%.

Bien que tous les mécanismes physiopathologiques de la NEC ne soient pas encore totalement élucidés, nous avons aujourd'hui une meilleure connaissance de la maladie. Un faisceau d'éléments cumulatifs qui contribuent à son développement. Les nouveau-nés prématurés souffrent d'une immaturité intestinale qui se traduit notamment par une diminution de la motilité et d'un ralentissement de la digestion, une diminution de la régulation circulatoire intestinale, une perméabilité intestinale et une déficience immunitaire intestinale. À cette immaturité intestinale s'ajoutent l'hypoxie ischémique, une colonisation anormale de la flore bactérienne intestinale (dysbiose) et l'alimentation entérale qui contribuent au développement d'une NEC<sup>6</sup>.

Plusieurs facteurs de risque contributifs au développement de la NEC ont été mis en évidence. Ils comprennent la prématurité, le faible poids de naissance, une saturation en oxygène insuffisante lors de ventilation invasive avec hypoxie, l'exposition aux antibiotiques et aux antiacides. A l'inverse, l'administration anténatale de stéroïdes, l'alimentation entérale avec du lait maternel et l'administration de probiotiques après la naissance ont montré un effet protecteur dans le développement de la NEC<sup>7</sup>. S'agissant des probiotiques, leur efficacité a beaucoup été étudiée avec les espèces *Bifidobacteria infantis*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus*<sup>2, 8</sup>. Deux de ces trois souches de bactéries (*B. infantis*, et *L. acidophilus*) sont contenues dans le médicament *Infloran*<sup>®</sup> qui a été administré prophylactiquement aux prématurés <32 SA et/ou de PN <1500 g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre mars 2011 et janvier 2014. Suite à 2 cas de sepsis à *B. infantis* sur translocation intestinale chez des prématurés du Service de Néonatalogie, *Infloran*<sup>®</sup> n'a plus été administré aux patients du Service de Néonatalogie de janvier 2014 jusqu'à décembre 2016. Depuis janvier 2017, en accord avec les évidences internationales<sup>9-11</sup>, les prématurés <32 SA et/ou de PN <1500 g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV reçoivent de nouveau un traitement prophylactique de probiotique en prévention de la NEC. Il s'agit du *Pharmalp*<sup>®</sup> *Defenses*, qui est composé de trois souches de bactéries, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium infantis*.

Ce travail de maîtrise en pharmacie s'inscrit dans une démarche qualité visant à évaluer de manière rétrospective l'efficacité du traitement des probiotiques dans la prévention de la NEC et la morbi-mortalité des prématurés.

## 2. Objectif

L'efficacité des probiotiques a beaucoup été étudiée avec les espèces *Bifidobacteria infantis*, *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus acidophilus*<sup>2, 8</sup>. Une méta-analyse cumulative des études de 1997 à 2016 montre un fort effet de traitement des probiotiques dans la réduction des NEC (risque relatif regroupé, effets aléatoires : 0,53 ; 95% CI 0,42-0,66)<sup>8</sup>.

### L'hypothèse de cette étude est :

Existe-t-il une différence significative d'incidence de NEC en fonction de la mise en place ou non de traitement prophylactique (groupe 1 vs groupe 2) et du type de traitement prophylactique (groupe 2 vs groupe 3) ?



Cette étude a donc pour objectif premier d'évaluer et de comparer l'incidence de la NEC chez les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre 2010 et 2020 dans les trois groupes de patients suivants :

Groupe 1 : prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g n'ayant pas reçu de traitement prophylactique de probiotiques entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 28 février 2011, puis entre le 1<sup>er</sup> février 2014 et le 31 décembre 2015.

Groupe 2 : prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g ayant reçu un traitement prophylactique d'*Infloran*<sup>®</sup> (*B. infantis*, et *L. acidophilus*) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 10 jours entre le 1<sup>er</sup> mars 2011 et le 31 janvier 2014.

Groupe 3 : prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g ayant reçu un traitement prophylactique de *Pharmalp*<sup>®</sup> *Defenses* (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium infantis*) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 28 jours entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020.

L'analyse de cet objectif se fera en recherchant dans les dossiers patients (DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>) des patients inclus dans l'étude une confirmation clinique documentée de NEC stade II-III selon Bell<sup>12</sup>.

Les objectifs secondaires de cette étude consisteront à évaluer et à comparer de manière rétrospective l'incidence du sepsis nosocomial, l'âge corrigé au retour à domicile et la mortalité dans les trois groupes de nouveau-nés prématurés <32 SA ou de PN <1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV.

L'analyse de cet objectif se fera en recherchant de manière rétrospective dans le dossier électronique des patients (DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>) une confirmation clinique documentée de sepsis nosocomial, l'âge corrigé au retour à domicile ou le décès.

Finalement, nous aimerions évaluer si certains facteurs/certaines caractéristiques de patients pourraient être prédictifs de la NEC, au sein d'un même groupe de patients, et entre les 3 groupes.

### 3. Conception et éléments étudiés

Nous allons réutiliser les données des patients inclus dans l'étude qui sont déjà collectées dans les dossiers électroniques des patients (DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>) du 01.01.2010 au 31.12.2020. Ces données seront ensuite colligées dans une base de données sécurisées Excel<sup>®</sup> et analysées. Les données qui seront exploitées sont décrites au point 8.

L'étude portera sur l'évaluation et la comparaison rétrospective de l'incidence de la NEC, le sepsis nosocomial, l'âge corrigé du retour à domicile et la mortalité chez les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre 2010 et 2020 dans trois groupes de patients.

### 4. Origine des données / du matériel biologique

Le Service de Néonatalogie du CHUV accueille chaque année en moyenne 140 nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g. Nous souhaitons réutiliser et analyser les données cliniques provenant d'environ 1'500 prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g qui ont été hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020. Ces données sont documentées dans DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>.

### 5. Critères d'inclusion

Les données provenant des nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV dans les premières 72 heures de vie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2020 et qui étaient vivants ≥7 premiers jours de vie.

Groupe 1 : prématurés hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 28 février 2011, et entre le 1<sup>er</sup> février 2014 et le 31 décembre 2015, et n'ayant pas reçu de traitement prophylactique de probiotiques.

Groupe 2 : prématurés hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> mars 2011 et le 31 janvier 2014 et ayant reçu un traitement prophylactique d'*Infloran*<sup>®</sup> (*B. infantis*, et *L. acidophilus*) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 10 jours.

Groupe 3 : prématurés hospitalisés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2020 et ayant reçu un traitement prophylactique de *Pharmalp*<sup>®</sup> *Defenses* (*Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum* et *Bifidobacterium infantis*) administré dès le 3<sup>ème</sup> jour de vie et pendant 28 jours.

## 6. Critères d'exclusion

- Les nouveau-nés >32 SA et de PN >1500 g
- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV entre 2015 et 2020 dont le consentement général à des fins de recherche a été refusé par leurs représentants légaux.
- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g décédés dans les premiers 7 jours de vie.
- Les nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g admis dans le Service de Néonatalogie du CHUV après 72 heures de vie.

## 7. Méthodologie scientifique

Dans notre étude nous allons mesurer la proportion de NEC chez les prématurés <32 SG et/ou <1500 g dans les 3 groupes de patients (cf. point 2).

Au vu de la nature exploratoire de l'étude, la taille de l'échantillon n'est pas estimée selon des procédures statistiques formelles. Celle-ci est plutôt basée sur une étude de faisabilité interne, qui montre que 1416 patients seraient éligibles pour cette étude.

L'analyse statistique décrite ci-dessous correspond à ce qui est prévu lors de la planification de cette étude. Si, au cours de l'étude, des circonstances rendent cette analyse inappropriée ou si, entre-temps, de meilleures méthodes d'analyse sont mises en évidence, une analyse différente pourra être effectuée et sera décrite dans le rapport d'étude ou la publication.

Les données ordinales et continues seront présentées par groupe d'étude sous forme de statistiques descriptives, comme le nombre de patients, la moyenne, l'écart-type, le minimum, la médiane, le maximum.

Les données catégorielles seront présentées par groupe d'étude en utilisant des tableaux de contingence avec des fréquences absolues et relatives.

### Objectif primaire :

La proportion de patients avec NEC sera comparée entre les groupes à l'aide du test non paramétrique du  $\chi^2$  :

- groupe 1 vs groupe 2 afin d'évaluer s'il existe une différence significative d'incidence de NEC en fonction de la mise en place ou non de traitement prophylactique
- groupe 2 vs groupe 3 afin d'évaluer s'il existe une différence significative d'incidence de NEC en fonction du type de traitement prophylactique

### Objectifs secondaires :

La proportion de sepsis nosocomial et de décès dans chacun des groupes sera comparée au moyen d'un test statistique non paramétrique du  $\chi^2$ .

L'âge corrigé moyen au retour à domicile de chacun des groupes sera comparé au moyen du test non paramétrique de *Wilcoxon*.

Afin d'évaluer si certains facteurs/certaines caractéristiques de patients pourraient être prédictifs de la NEC, au sein d'un même groupe de patients, et entre les 3 groupes, des régressions logistiques seront effectuées. La variable dépendante sera la présence ou non de NEC. Les variables indépendantes sont détaillées dans la section 8.

L'analyse sera faite sur des données de 2010 à 2020. Durant cette période, la prise en charge des patients, la nature des soins et les technologies utilisées ont évolué. Afin de prendre en compte la période à laquelle le patient a été pris en charge, l'année d'hospitalisation du prématuré au CHUV sera aussi intégrée au modèle, ainsi que l'interaction entre cette variable et certaines variables qui peuvent évoluer au cours du temps. Ceci nous permettra de détecter si l'effet d'une variable prédictive sur la variable de réponse (présence ou non de NEC) est différent selon les valeurs de la variable prédictive « année » (et donc au cours du temps).

### 8. Données personnelles liées à la santé / matériel biologique pour lesquelles / le quel l'autorisation doit être donnée

Nous aimerions réutiliser les données personnelles et médicales d'environ 1'500 nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1'500 g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020 documentées dans DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>. Les données qui seront réutilisées comprennent :

Données patient :

- Âge gestationnel à la naissance
- Âge gestationnel au moment de la NEC confirmée cliniquement
- Poids de naissance
- Poids post-natal au moment de la NEC confirmée cliniquement
- Sexe
- Score APGAR
- Ventilation CPAP oui/non et/ou ventilation mécanique oui/non dans les 72 premières heures de vie
- Année d'hospitalisation

Données relatives aux traitements médicamenteux

- Alimentation avec lait maternel oui/non
- Administration oui/non de surfactant
- Administration oui/non de corticoïdes en anténatal
- Administration oui/non d'antibiotique(s) dans les 72 premières heures de vie
- Durée et dose moyenne journalière (mg/kg/jour) du (des) antibiotique(s) administré(s)
- Administration oui/non d'inhibiteurs de la pompe à protons

Comorbidités

- NEC oui/non
- *Early onset* sepsis oui/non
- *Late onset* sepsis oui/non
- Dysplasie broncho-pulmonaire oui/non ; sévère oui/non
- Hémorragie(s) intracrânienne(s) oui/non avec le grade (1 à 4)
- Canal artériel perméable oui/non avec traitement pharmacologique oui/non avec traitement chirurgical oui/non
- Rétinopathie du prématuré oui/non avec le stade (1 à 5)
- Leucomalacie périventriculaire oui/non

### 9. Demande d'autorisation en vertu de l'art. 34 LRH (défaut de consentement)

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015, le Service de Néonatalogie du CHUV a introduit un consentement général à des fins de recherche pour tous les nouveau-nés pris en charge par le Service de Néonatalogie (cf. Annexe 1). Ce consentement, accompagné d'une lettre d'information (cf. Annexe 2) décrivant le cadre et l'intérêt de ce consentement, est donné systématiquement au représentant légal des nouveau-nés hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2015 afin d'avoir leur accord pour la réutilisation des données et des échantillons de leur(s) enfant(s) à des fins de recherche. Après avoir remis le consentement au représentant légal, ce dernier a quelques jours pour prendre connaissance des informations y figurant, décider et donner ou non son accord. Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2020, 833 prématurés <32 SA ou de PN <1500g ont été hospitalisés dans le Service de Néonatalogie

du CHUV. Pour ces patients, 754 (88.8%) consentements retournés autorisaient la réutilisation des données et échantillons à des fins de recherche, 39 (4.6%) sont restés sans réponse et 35 (4.1%) consentements ont été refusés.

Le consentement général à des fins de recherche a été introduit au sein du Service de Néonatalogie et au CHUV à partir de 2015. Du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2014, 731 nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1500g ont été hospitalisés dans le Service de Néonatalogie du CHUV pour lesquels l'obtention d'un consentement sera très difficile, voire impossible à obtenir auprès des représentants légaux.

Nous souhaitons utiliser et analyser les données des nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1'500 g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie entre 2015 et 2020 pour lesquels nous avons déjà eu une réponse positive (595 patients, dont 225 patients du groupe 1 sans traitement, 5 patients du groupe 2 Infloran et 365 patients du groupe 3 Pharmed Defenses<sup>®</sup>) du représentant légal au consentement général à des fins de recherche du Service de Néonatalogie CHUV sans devoir obtenir un consentement spécifique pour les besoins de cette étude. Ne seront bien entendu pas inclus dans l'étude, les patients pour lesquels nous avons eu un refus de la part du représentant légal (26 patients, dont 8 patients du groupe 1 sans traitement, 0 patient du groupe 2 Infloran et 18 patients du groupe 3 Pharmed Defenses<sup>®</sup>).

Nous souhaiterions, pour les besoins de cette étude, appliquer l'article 34 de la LRH dans le but de pouvoir réutiliser les données des 151 nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1'500g (85 patients du groupe 1 sans traitement, 1 patient du groupe 2 Infloran<sup>®</sup> et 65 patients du groupe 3 Pharmed Defenses<sup>®</sup>) hospitalisés dans le Service de Néonatalogie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2020 pour lesquels nous n'avons pas eu de réponse de la part du représentant légal au consentement général du Service de Néonatalogie ainsi que pour les 670 nouveau-nés prématurés <32 SA et/ou de PN <1'500 g hospitalisés dans le Service de Néonatalogie entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2014 (319 patients du groupe 1 sans traitement, 351 patients du groupe 2 Infloran<sup>®</sup>), période où le consentement général n'était pas encore disponible au CHUV et dans le Service de Néonatalogie. Il est capital de pouvoir intégrer les données de ces collectifs de patients correspondant aux patients n'ayant pas reçu de traitement probiotique (groupe 1) ainsi que les patients ayant reçu le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> probiotique (groupe 2 et 3). Sans ces données la portée de notre analyse et, par conséquent, de notre étude en serait considérablement amoindrie. Aussi, pour les besoins de cette étude il nous paraît très difficile et disproportionné d'obtenir le consentement pour ces patients pour les raisons suivantes :

- Leur hospitalisation dans le Service de Néonatalogie du CHUV date de 7 à 11 ans
- Le lieu de domicile a peut-être changé
- Recontacter les représentants légaux de ces patients raviverait chez eux des souvenirs assurément traumatisants et difficiles qu'ils n'aimeraient probablement pas remémorer.

Cette manière de procéder nous permettrait d'analyser et d'interpréter des résultats sur un ensemble de collectif suffisamment grand et de ce fait, nous permette d'avoir des résultats plus précis sur l'ensemble de la population cible.

Les résultats pourraient permettre d'améliorer de façon considérable la prise en charge future des nouveaux nés, cibler le traitement et ainsi augmenter leur chance de survie.

#### **10. Confirmation qu'aucun document n'atteste un refus**

La direction du projet atteste qu'aucune donnée personnelle liée à la santé ni aucun matériel biologique n'est utilisé(e) en cas de refus écrit, ou de refus oral documenté, de la part des personnes concernées.

#### **11. Cercle de personnes habilitées à transmettre les données personnelles liées à la santé**

Dr Eric Giannoni, médecin associé, Service de Néonatalogie du CHUV, co-investigateur de cette étude

**12. Responsable de la réception des données**

Dr David Palmero, pharmacien hospitalier, Service de Pharmacie du CHUV, référent pour le Service de Néonatalogie, co-investigateur de cette étude, et Madame Hiba Hamioud, étudiante de 2<sup>ème</sup> année de Master en pharmacie, Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale à l'Université de Genève, auront accès aux données non codées décrites au point 8.

**13. Cercle des personnes autorisées à accéder aux données personnelles liées à la santé dans le cadre du projet de recherche**

Dr Eric Giannoni, médecin associé, Service de Néonatalogie du CHUV, co-investigateur de cette étude

Dr David Palmero, pharmacien hospitalier, Service de Pharmacie du CHUV, référent pour le Service de Néonatalogie, co-investigateur de cette étude

Madame Corinne Stadelmann, infirmière clinicienne, Service de Néonatalogie du CHUV

Madame Hiba Hamioud, étudiante de 2<sup>ème</sup> année de Master en pharmacie, Institut des Sciences Pharmaceutiques de Suisse Occidentale, Université de Genève

**14. Responsable de la protection des données communiquées**

Dr Eric Giannoni, médecin associé, Service de Néonatalogie du CHUV, co-investigateur de cette étude

Dr David Palmero, pharmacien hospitalier, Service de Pharmacie du CHUV, référent pour le Service de Néonatalogie, co-investigateur de cette étude

**15. Obligations d'annoncer**

Un changement de direction du projet ou des éléments mentionnés dans la décision doivent être préalablement annoncés à la commission d'éthique compétente. La fin ou l'arrêt du projet de recherche doit également lui être signalée dans un délai de 90 jours.

**16. Protection des données : données non codées, codage et conservation**

Madame Hiba Hamioud, étudiante de 2<sup>ème</sup> année de Master en pharmacie, Service de Pharmacie du CHUV, colligera les données décrites au point 8 provenant des dossiers électroniques des patients (DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>) dans un tableau Excel protégé par un mot de passe. Les données seront codées au moyen d'un numéro neutre spécifique à l'étude (ex : PROB-001, PROB-002...). Madame Hiba Hamioud créera parallèlement un document (le code) qui permettra de rattacher les données aux patients. Le fichier contenant les données de l'étude ainsi que le fichier contenant les codes seront conservés sur les serveurs sécurisés du CHUV. Des copies PDF datées seront régulièrement effectuées. Elles seront ensuite une nouvelle fois datées et signées à la main par la direction du projet. Les modifications effectuées pourront ainsi être retracées. Les documents électroniques du projet seront protégés par un mot de passe et sauvegardés sur un serveur sécurisé du CHUV. Le projet ne concerne pas de matériel biologique.

Dr David Palmero et Madame Hiba Hamioud veilleront à la codification des données extraites et à la protection de l'accès de la base de données. Dr David Palmero veillera également qu'aucune donnée ne soit réutilisée en dehors de cette étude.

L'accès aux données de ce projet sera sécurisé et restreint aux personnes autorisées. Toutes les données codées seront analysées dans le respect des indications fournies dans le présent protocole et de la protection des données.

**17. Indications sur la conservation**

Les données des patients déjà enregistrées dans les dossiers électroniques des patients (DIAMM<sup>®</sup>, Soarian<sup>®</sup> et Metavision<sup>®</sup>) seront recopiées dans un tableau Excel protégé par un mot de passe. Toutes les modifications effectuées à posteriori pourront être retracées. L'accès aux données sera protégé au moyen d'un mot de passe. Toutes les données permettant une identification (nom, adresse, date de naissance, numéro, etc.) seront conservées séparément des données de l'étude proprement dites dans un tableau Excel protégé par un mot de passe.

**18. Durée de conservation**

Une fois l'étude terminée, les données seront conservées pendant 10 ans sur un serveur sécurisé du CHUV.

### 19. Exigences éthiques et réglementaires

Ce projet répond aux exigences réglementaires de la LRH et de l'ORH. La condition préalable à la réalisation du projet est l'approbation par la commission d'éthique compétente.

### 20. Financement / publication / Déclaration d'intérêt

Aucun financement n'est alloué pour la réalisation de cette étude. Le directeur ainsi que les deux co-investigateurs de l'étude sont rémunérés dans le cadre de leur fonction par le CHUV. L'étudiante en pharmacie n'est pas rémunérée pour son travail de master.

La publication minimale est le travail de master lui-même, suivi d'une présentation orale ou affichée dans un congrès, voire d'une publication dans un journal scientifique.

L'équipe de recherche ne déclare pas de conflits d'intérêt par rapport au sujet.

### 21. Bibliographie

1. J. Neu and W. A. Walker, *Necrotizing Enterocolitis*, N Engl J Med 2011; 364:255-264
2. R. M. Patel and M. A. Underwood, Probiotics and necrotizing enterocolitis, *Seminars in Pediatric Surgery* 27 (2018) 39-46
3. B. S. Rich and S. E. Dolgin, *Necrotizing Enterocolitis*, *Pediatrics in Review* 2017;38:552-559
4. M. Alganabi, C. Lee, E. Bindi et al. *Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis*, F1000Res. 2019 Jan 25;8F1000 Faculty Rev-107
5. I. H. Jones and N. J. Hall, *Contemporary Outcomes for Infants with Necrotizing Enterocolitis – A Systematic Review*, *J Pediatr* 2020;2020:86-92
6. P. W. Lin and B. J. Stoll, *Necrotizing enterocolitis*, *Lancet* 2006; 368: 1271-83
7. A. T. Rose and R. M. Patel, *A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis*, *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018 Dec;23(6):374-379
8. L. Hung-Chih, H. Chyong-Hsin, C. Hsiu-Lin et al., *Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants : A Multicenter, Randomized, Controlled Trial*, *Pediatrics* 2008; 122; 693-700
9. K. Alfaleh, J. Anabrees, D. Bassler et al. *Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants*, *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3)
10. E. Dermyshe, Y. Wang, C. Yan et al. *The "Golden Age" of probiotics : A systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies in preterm infants*, *Neonatology* 2017;1120 : 9-23
11. F. Guarner, M. E. Sanders, R. Eliakim et al. *Probiotics and prebiotics*, *World Gastroenterology Organisation Global Guideline*, February 2017
12. M.J. Bell, J. L. Ternberg, R.D. Feigin et al. *Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging*, *Ann Surg* 1978 Jan;187(1):1-7

## Annexe 2 : Décision de la commission d'éthique de recherche



COMMISSION CANTONALE  
D'ÉTHIQUE DE LA RECHERCHE  
SUR L'ÊTRE HUMAIN

**CER-VD**

Av. de Chailly 23  
1012 Lausanne

Dr David Palmero  
CHUV  
Pharmacie - DCI  
Rue du Bugnon 46  
1011 Lausanne

Lausanne, le 30/09/2021  
Réf. DS/jp/ac

**Décision de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (CER-VD)**

<b>Project-ID</b>	2021-01503
<b>Titre du projet</b>	Évaluation rétrospective de l'efficacité et de la sécurité du traitement prophylactique de probiotiques dans la survenue de l'entérocolite nécrosante chez le nouveau-né prématuré <32 semaines d'aménorrhée et/ou de poids de naissance < 1500 grammes.
<b>Travail de master/de thèse de</b>	Hamioud, Hiba
<b>Direction du projet</b>	Dr David Palmero
<b>Promoteur</b>	CHUV - Dr David Palmero
<b>Centres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dr David Palmero, CHUV, Lausanne</li> </ul>

**Décision**

- Autorisation accordée
- Autorisation avec charges
- En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée
- Autorisation non accordée
- Non entrée en matière

**Classification**

- Projet de recherche au sens de l'ORH
- recherche sur des personnes
- réutilisation du matériel biologique ou des données personnelles liées à la santé
- sur des personnes décédées
- sur des embryons et des fœtus
- avec rayonnements ionisants

Catégorie : --

P:\CER\PROTOCOLES 2021\Décisions\2021-01503\_Proj\_pos\_210930.docx

- Le projet de recherche est une réutilisation de matériel biologique et de données personnelles liées à la santé à défaut de consentement (Art. 34 LRH, Art. 37-40 ORH)

**a. But de réutilisation :**

Etude rétrospective où nous allons analyser des données déjà enregistrées dans Metavision, Soarian et DIAMM

**b. Désignation du matériel biologique/données personnelles liées à la santé :**

Données patient : -Âge gestationnel à la naissance -Âge gestationnel au moment de la NEC confirmée cliniquement -Poids de naissance -Poids post-natal au moment de la NEC confirmée cliniquement -Sexe -Score APGAR -Ventilation CPAP et/ou mécanique oui/non dans les 72 premières h de vie -Année hospitalisation Données relatives aux traitements médicamenteux -Lait maternel -Administration de surfactant -Corticoïdes en anténatal -Antibiotique(s) dans les 72 premières heures de vie -Durée et dose moy journalière (mg/kg/jour) du (des) antibiotique(s) administré(s) -Inhibiteurs de la pompe à protons Comorbidités -NEC -Early onset sepsis -Late onset sepsis -Dysplasie broncho-pulmonaire -HIV -Canal artériel perméable -Rétinopathie du prématuré -Leucomalacie périventriculaire

**c. Personnes habilitées à transmettre le matériel biologique et les données personnelles :**

Médecin cadre du Service de Néonatalogie CHUV, co-investigateur de cette étude

**d. Personnes habilitées à recevoir le matériel biologique et les données personnelles :**

Dr David Palmero  
Pharmacy, DCI, Bugnon 46  
1011-Lausanne  
+41 79 556 50 73  
david.palmero@chuv.ch

**Procédure de décision**

- Procédure ordinaire       Procédure simplifiée       Procédure présidentielle

La Commission certifie se conformer aux principes ICH GCP.

**Taxes et émoluments**

Déjà facturé

**Voies de recours**

La présente décision peut faire l'objet d'un recours au Tribunal cantonal, Cour de droit administratif et public. L'acte de recours doit être déposé auprès du Tribunal cantonal dans les **30 jours** suivant la communication de la décision attaquée ; il doit être signé et indiquer les conclusions et motifs du recours. La décision attaquée est jointe au recours. Le cas échéant, ce dernier est accompagné de la procuration du mandataire.



N° de réf. de la CER-VD 2021-01503

Dr David Palmero

30/09/2021

**Copie pour information à :**

OFSP

Autre(s)

BPR, bpr@chuv.ch

**Signature**

*p. Arthur Zick, secrétaire général*  
Prof. Dominique Sprumont  
Président

**Annexes:** -Obligations du requérant  
-Signification des décisions possibles  
-Liste des documents soumis les 12.07.2021 et 21.09.2021

## Annexes

### Obligations du requérant (promoteur ou direction du projet) :

**Soumission de documents** : les documents modifiés et les nouveaux documents relatifs à l'étude/au projet de recherche sont soumis via le dossier existant. Les documents qui ne sont plus valides sont effacés et remplacés par les nouveaux. Les documents révisés doivent être soumis une fois en mode « suivi des modifications » et une fois en mode « modifications acceptées » (« track changes » et « clean »). Les documents d'information et de consentement ainsi que le protocole doivent être transmis dans un format permettant la recherche (PDF navigable) ou scannés avec une fonction OCR (Optical Character Recognition). Le cas échéant, les documents révisés sont également mis à disposition des autorités compétentes pour approbation.

**Remarque**: La commission d'éthique compétente examine, dans le cadre du processus d'autorisation, les feuilles d'information et déclarations de consentement dans une des langues officielles suisses: allemand, français ou italien. La commission d'éthique ne fait qu'accuser réception des feuilles d'information et déclarations de consentement écrites dans d'autres langues. Le promoteur ou la direction du projet est responsable de la traduction correcte des documents.

**Obligations d'annonce** : Les obligations d'annonce (p.ex d'évènements indésirables, d'interruption d'étude) et de soumission pour autorisation des modifications essentielles obligatoires s'appliquent (**Ordonnances**). Le rapport final est à remettre à la commission d'éthique compétente dans un délai d'une année à compter de la fin ou de l'arrêt de l'étude.

**Devoir d'enregistrement** : Le promoteur d'un essai clinique doit procéder à l'enregistrement dans un **registre primaire** reconnu par l'OMS ou dans le registre de la bibliothèque médicale nationale des Etats-Unis d'Amérique ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)) puis indiquer le numéro de l'étude sur le portail BASEC. Le transfert des données vers le Swiss National Clinical Trials Portal (**SNCTP**) est effectué automatiquement suite à l'autorisation de l'étude par la commission d'éthique, sous réserve de l'accord du requérant. Les données relatives à l'essai clinique figurant sur les deux registres sont accessibles au public. Swissethics publie également sur son site des informations sur chaque étude ayant reçu une autorisation, à l'exception des essais cliniques de phase I.

### Signification des décisions possibles

**Autorisation accordée** : L'étude peut commencer selon le plan de recherche accepté. Elle doit être menée dans le cadre des dispositions légales en vigueur. D'autres obligations d'autorisation (Swissmedic/OFSP) doivent être respectées.

**Autorisation avec charges** : L'étude peut commencer selon le plan de recherche accepté. Elle doit être menée dans le cadre des dispositions légales en vigueur. Les charges doivent être remplies dans un délai de 30 jours. Les documents modifiés seront réévalués en procédure présidentielle. D'autres obligations d'autorisation (Swissmedic/ OFSP) doivent être respectées.

**En l'état, l'autorisation ne peut pas être accordée** : L'étude ne peut pas commencer. Prière de répondre point par point aux conditions de la commission d'éthique et de nous faire parvenir les documents révisés avec les modifications apparentes et la mention de la date de la nouvelle version.

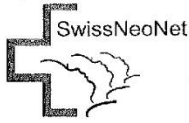
**Autorisation non accordée** : L'étude ne peut pas commencer dans sa forme actuelle. Une nouvelle soumission reste possible.

**Non entrée en matière** : Justification, voir ci-dessus, par exemple la commission d'éthique n'est pas juridiquement compétente pour accorder une autorisation ou l'étude ne nécessite pas d'autorisation.

**Liste des documents soumis**

<b>Dr David Palmero, CHUV, Lausanne</b>		
nom du fichier	date du fichier	version
<b>1. Cover Letter</b>		
cover-letter-reponse-1-cer-vd.docx	21/09/2021	
reponses-1-cer-vd.docx	21/09/2021	
d-palmero-protocole-ce-probiotics-nec-v2-track-changes.docx	21/09/2021	
d-palmero-protocole-ce-probiotics-nec-v2-clean.docx	21/09/2021	
<b>3. Participant information sheet and informed consent (ICF)</b>		
lettre-info-parents.pdf	09/10/2015	09.10.2015
consentement-general-recherche-nat.pdf	16/11/2017	16.11.2017
<b>4. Study plan (protocol), signed and dated</b>		
d-palmero-clean-protocole-nec-version-2.pdf	21/09/2021	Version 2
<b>6. Investigator's CV, dated</b>		
cv-d-palmero.pdf	12/07/2021	
<b>14. Information on secure handling of biological material and personal data, and in particular on the storage thereof</b>		
see doc/cat: 4, page/ref: 7-8		
<b>30. Proof of secure and correct coding</b>		
see doc/cat: 4, page/ref: 7-8		

## Annexe 3 : MNDS



Swiss Neonatal Network &amp; Follow-up Group

## Minimal Neonatal Data Set Definitions

### General Definitions

- Inclusion criteria**
- liveborn, as of 22<sup>0</sup>/<sub>7</sub> until and including 31<sup>6</sup>/<sub>7</sub> gestational weeks or < 1501 g birth weight (GA must be ≥ 22<sup>0</sup>/<sub>7</sub> weeks) (please include liveborn children who die in delivery room!)
- Exclusion criteria**
- stillborn

### Field Definitions

#### Patient Data

- 1./2. Hospital Hospital name
3. Parental Consent

- <sub>1</sub> Informed consent received (date of birth and patient number will be transferred)
- <sub>2</sub> Patient informed (patient number will be transferred)
- <sub>3</sub> Anonymized data transfer (should only be used if parents could not be informed or vetoed collection)

**a. Human Research Act / Ethical approval:**

- Ethical approval was received on Nov. 27, 2014
- Confirmation for continuous validity of data collection for children born until 31.12.2014 was received on Dec. 02, 2014
- Copies of the permissions are available here:  
<https://www.neonet.unibe.ch/filessharing/11/show>

**b. Consequences:**

- As of 01.01.2015, a signed informed consent is required for each child with Follow-up (min. survivors < 28w GA or Sarnat > 1)
- All other parents must at least be informed about the use of their child's coded data and that they have the right to veto.
- In exceptions, e.g. when children die in the delivery room, or parents veto data collection, data can be submitted fully anonymized (required for quality assessment). Note: changes to anonymized datasets at a later date are not possible. Also, the system cannot identify when such datasets are sent twice!

- c. Recommendation:
- i. We recommend approaching all parents routinely with an informed consent form. This will allow further use of data at a later date.
  - ii. **Informed consent forms in German, French, Italian and English are available here: <https://www.neonet.unibe.ch/forms/>**
- d. Field specifications:
- i.  Informed consent received: date of birth can be collected
  - ii.  Patient informed: if there is no informed consent available but parents have been informed that data will be collected for research and they did not object, the hospital can send data with its own patient or case number as identifier.
  - iii.  Anonymized data transfer: if parents neither signed the informed consent form nor were previously informed, or if they reject data collection (veto), data must be entered completely anonymized. Please make sure that this option is not used due to lack of administrative effort because such data cannot be corrected, changed or tested for duplicate entries at a later date because there is no means of identification!

- 4./5. Date of birth** day / month / year  
**(Year of birth) If parents do not sign informed consent, this item will not be collected. Record Year of birth and use patient number as identifier.**
- 6. Patient number** Enter a unique patient identifier for your hospital.  
Mandatory, if parents do not sign informed consent and do not veto data collection.  
Leave blank if complete anonymity required
- 7. Sex (gender)** female or male
- 8. Place of Birth** Hospital where infant is born, not place where parents live
- 9. Date (or day) of admission** admission of child (not mother) to hospital (not clinic / unit)  
If informed consent received: day / month / year  
Else: day of life (date of admission – date of birth + 1)  
(Electronic import: use day of life)
- 10. Location of birth** inborn / outborn  
Answer "Inborn" if the infant was delivered at your center.  
Answer "Outborn" if the infant was delivered outside your center. Infants transferred between delivery room of one clinic to intensive care unit of a neighboring clinic do not count as outborn. When completing the Network data forms for outborn infants, use all information available from the hospital that transferred the infant to your center as well as from your own hospital.

- 11./12. Gestational age** weeks and days in utero calculated from the first day of last menstruation, not from conception
- 13. Birth weight** first weight measured after birth (weight of tubes, metallic clamps etc. have to be subtracted)
- 14. Number of infants in this birth:** includes stillborns and liveborns
- 15. if multiple birth this infant is:** A=delivered first, B=delivered second, ...
- 16. Location of follow up** (not required when child died)  
if child will receive a follow up examination by specialized a developmental pediatrician, please specify the center (e.g., "1 Lausanne CHUV")
- 1 Lausanne CHUV
  - 2 Genève HUG
  - 3 Bern Insel
  - 4 Basel UKBB
  - 5 Aarau Kinderklinik
  - 6 Luzern KISPI
  - 7 Chur Kinderklinik
  - 8 Zürich KISPI
  - 9 St. Gallen KISPI
  - 10 Ticino
  - 11 Münsterlingen
  - 12 Winterthur
- else specify follow-up using one of the codes below:
- 90 other
  - 91 private pediatrician
  - 92 child has moved
  - 93 parents refuse
  - 94 record outdated
  - 95 child died
  - 96 fu omitted
  - 97 fu stopped
  - 99 unknown loss to FU

### Socio Economic Status

- SES scoring** SES is calculated according to Largo et al. (1990, *Dev. Med. Child Neur.*, 32:30-45) by means of a six-point score of both maternal education and paternal occupation. The lowest possible SES score for either the mother or the father is 1, the highest 6. The overall SES score is a simple addition of the 2 individual scores resulting in a value between 2 and 12.

How to translate years of education / job training into SES score:

BAG Education Levels	Years	SES
University / ETH / EPFL	19	1
University of applied science	16	2
HTL, HWV, HFG, Technical college etc.	16	2
Higher level job training	14	2
College of education / Lehrerseminar	13	2
Matura, Berufsmatura, Secondary Education with diploma	13	2
Apprenticeship	12	3
Diploma middle school (Swiss only)	11	3
Job requiring minimal training	9-11	4
Regular school without job training	9	5
No education, unfinished regular school	0-8	6
Unknown / not possible to grade	-	9

Score: Mother (highest level reached) + Father (current situation)

17. Education mother            Highest education reached
18. SES score mother            (see above)
19. Current occupation father    Current occupation of father. If jobless since more than 6 months, write "jobless", else give most recent occupation.
20. SES score father            If jobless more than six months: 6
21. Language                    main language spoken at home
22. Nationality                 of child

-> for more information contact Mark Adams.

### Minimal Neonatal Dataset

#### PERINATAL INFORMATION

23. Chorioamnionitis            Answer "1" if a clinical or "2" if a histological diagnosis of chorioamnionitis was recorded in the maternal or infant medical record. Answer "3" if both diagnoses were recorded.

- 24. Maternal hypertension** Answer "1" if maternal hypertension, chronic or pregnancy-induced, without edema and/or and proteinuria, was recorded in the maternal or infant medical record, or if a maternal blood pressure above 140 systolic or 90 diastolic was recorded prior to or during the present pregnancy  
Answer "2" if above condition was in combination with edema and/or proteinuria or HELLP was diagnosed
- 25. Prenatal steroids** tick **complete** if appropriate dose was given: at least 2 doses, with 24h in between, last dose >24 h before birth, or an equivalent method.  
tick **incomplete** if only one dose was given or last dose was less than 24h before birth.
- 26. Magnesium sulfate** select for **neuroprotection** if given in appropriate dosage for neuroprotection (ca. 4g bolus, then ca. 1g/h for max. 24h)  
tick for **other reason** if MgSO<sub>4</sub> given for another reason in higher dosage (e.g. Tocolysis and/or Pre-/eclampsia / Seizures)  
select **none** in all other cases.
- 27. umbilical artery pH**
- 28. - 30. Apgar score at 1, 5 and 10 min**
- 31. - 36. Delivery room resuscitation**  
tick **yes** if child received either of the following in the delivery room  
**31. Oxygen**  
**32. Ventilation with bag/mask** (any form of positive pressure breaths administered using a resuscitation bag or other device that generates intermittent positive pressure).  
Answer "No" if a face mask was only used to administer CPAP and no positive pressure breaths were given.  
**33. CPAP**  
**34. Endotracheal intubation**  
**35. Adrenaline / Epinephrine** via intravenous, intracardiac or intratracheal routes  
**36. Cardiac compression** (external cardiac massage)
- 37. Caesarean section** Answer "Yes" if mode of delivery was caesarean section (induced or elective)
- 38. Head circumference** longest occipito-frontal circumf. in cm and mm (e.g. 26.5 cm)
- 39. Length at birth** body length at birth in cm and mm (e.g. 36.5 cm)
- 40. Temperature at admission** infant's core body temperature that was measured and recorded within the first hour after admission to your NICU (°C). Core body temperature may be measured by taking a rectal, esophageal, tympanic or axillary temperature.



**41. - 42. Congenital malformation**

- minor malformations include: malformations that do not need specific treatment during neonatal period.
- Examples: haemangioma, malformed ears, polydactyly and single umbilical artery (if not part of a syndrome)
- major malformations include: malformations that are lethal or need specific diagnostic or therapeutic interventions during the neonatal period.
- Examples: atrial septal defect (for patent ductus see no 46), palatal cleft, hypospadias, congenital dislocation of hip (not developmental dysplasia), pes equinovarus...  
In any case specify malformation in words.

- 43. Died in delivery room** please indicate if child died in delivery room and continue with item 94 (Date of Death)

**DIAGNOSES****44. Respiratory distress**

More than 2 of the following symptoms are recorded twice 15-30 Min. apart: *respiratory rate > 60/min, cyanosis in room air, inspiratory retractions, expiratory grunting, nasal flaring*).

- **None:** RDS has been lasting <3 h or if the infant has been intubated immediately after birth for prolonged apnea without respiratory effort.
- **Meconium aspiration syndrome:**  
*clinical criteria* (meconium stained amniotic fluid) **AND** *x-ray criteria:* coarse, linear peribronchial infiltrations radiating from the hilar areas to both lungs; low diaphragm (increased lung volume due to air-trapping)
- **Infectious pneumopathy:** clinical, radiological or histological evidence of infection **as well as** at least one microbiologically **relevant positive culture** of tracheal aspirate or blood
- **Other or unknown cause:** includes transient RDS lasting  $\geq 2$  hours (but not transient isolated tachypnea without other signs of is not RDS), wet lung syndrome, spontaneous pneumothorax, and hyaline membrane disease

**45. Pneumothorax**

infant had extrapleural air diagnosed by chest radiograph or needle aspiration (thoracentesis).

For infants who had thoracic surgery and a chest tube was placed at the time of surgery OR if free air was only present on a Chest Radiograph taken immediately after thoracic surgery and was not treated with a chest tube, check NO.

For infants who had thoracic surgery and then later developed extrapleural air diagnosed by Chest Radiograph or needle thoracentesis, check YES

**46. Patent ductus arteriosus**

symptomatic, requiring indomethacin, ibuprofen (or other drug, e.g. paracetamol) or surgery (if possible confirmed by echocardiography).

Do not cross if treated only with fluid restriction and diuretics or if treated prophylactically in the absence of symptoms.

- Medication for PDA                      Discontinued in 2017
- 47. Persistent pulmonary hypertension**  
requiring specific therapy, e.g. Mg, NO... (If possible confirmed by echocardiography).
- 48. Inhaled Nitric Oxide**                      Answer "Yes" if the infant received inhaled nitric oxide (INO).
- 49. Probiotics used**                              Answer "Yes" if the infant received probiotics containing live bacteria (administered enterally). This may include formulas containing probiotics or probiotic supplements added to formula or breast milk feeds. Prebiotics (non-digestible carbohydrates) and Yogurt are not considered a probiotic supplement
- 50. Probiotic product**                              Enter brand name of probiotic product used as basis for probiotic treatment.
- 51. Necrotising enterocolitis**
- suspected                              not full picture, but change in management
  - proven                                      clinical signs (abdominal distension, bilious aspirates and/or bloody stools) **and** confirmed by X-ray intramural gas or at laparotomy = Bell's Stage 2 or higher
- 52. Medication for NEC**                      **Only fill in if NEC proven**
- medical treatment only                      medication to treat NEC (not probiotics)
  - surgery    laparotomy and drainage (specify under surgery), either directly or together with medical treatment
- 53. Focal gastrointestinal perforation**  
Check "Yes" if the infant has a Focal Gastrointestinal Perforation separate from Necrotizing Enterocolitis. This diagnosis will be based on visual inspection of the bowel at the time of surgery or post-mortem examination that demonstrates a single focal perforation with the remainder of the bowel appearing normal.
- 54. - 60. Sepsis (incl. Meningitis)**
- culture negative                              at least one period of antibiotics during 5 or more consecutive calendar days (regardless of start and end time)
  - proven    Clear clinical, radiological, or histological evidence of infection as well as at least on microbiologically relevant positive blood / liquor culture
  - date/day of onset                              if informed consent received: date of onset of infection else: day of onset (date of onset – date of birth + 1) (Electronic import: use day of life)
  - episodes    list dates and cultures for each episode (up to 3)

**61. ROP (Retinopathy of Prematurity)**

give maximum stage for left or right eye

- 0 no retinopathy
- 1 demarcation line (Thin white line, lying within the plane of the retina and separating avascular from vascular retinal regions)
- 2 ridge (The line of stage 1 has increased in volume to extend out of the plane of the retina. Isolated vascular tufts may be seen posterior to the ridge at this stage)
- 3 extraretinal fibrovascular proliferation (This may be:
  - i) continuous with the posterior edge of the ridge of stage 2
  - ii) posterior, but disconnected from the ridge
  - iii) into the vitreous)
- 4 total retinal detachment (extrafoveal or involving the fovea)

Ophthalmic examination is recommended for all infants with birth weight <1500 g or with <32 weeks gestational age at 6-7 weeks postnatal age. For examination technique see guidelines for screening and treatment of ROP of the Royal College of Ophthalmologists and the British Association of Perinatal Medicine 1995.

**62. Eye examination not required**

tick if examination was never performed and not required

**63. ROP intervention**

Answer "1" if either laser- or kryotherapy was applied  
 Answer "2" if instead Bevacizumab (Avastin) or any other anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) drug was used for treatment of ROP

**TREATMENT****64. - 67. Surfactant treatment**

cross **given** if one or several doses, any product  
 specify **how many hours** and **minutes** after birth first dose was given  
 specify how many **courses** were administered (if a course was split up into doses to administer surfactant, count the courses not the doses)

**68. Days of O2**

Count days on which child received O2 for at least 12 hours per day,  $FiO_2 > 21\%$  (21% oxygen is considered room air and does not count as day of O2), prior to reaching 36 0/7 weeks gestational age or discharge home (whichever comes first). Saturation levels: lower level 85% up to week 34, 88% thereafter – target level 90%-95%.  
 Enter 0 if O2 never required after leaving the delivery room.  
 Select Home O2 (item 102) if child discharged on O2.

**69. Days of mechanical ventilation**

Any form of mechanical ventilation including high frequency oscillation. Fractions of days (minimum 12 hours) shall be rounded up to one full day. The first day of ventilation does not require 12 hours to be counted as full day.

**70. High frequency ventilation**

Check yes if high frequency (oscillation) ventilation was applied at any time

**71. Days of CPAP**

Continuous airway pressure applied by one nasal tube or double nasal prongs or face mask. Fractions of days (minimum 12 hours) shall be rounded up to one full day.

**72. Non aggressive ventilation without intubation**

Check yes if at any time during CPAP a non-aggressive ventilation technique without endotracheal intubation was applied (Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation NIPPV, bi-level CPAP).

**73. Days of High-flow**

High Flow Nasal Cannula after Initial Resuscitation – answer number of days at which the infant received air or oxygen (any FiO2) at a flow rate of one liter per minute or more via nasal cannula at any time after leaving the delivery room/initial resuscitation area for at least 12 hours per day.

**74. - 81. Assessment at 36 0/7 SSW** (recommended lower limit for SaO<sub>2</sub> 90%, to be tested at 36w PMA with low-flow (1l/min) for max. 30min, NICU-Dir 09.01.2017):

supplemental oxygen:	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes
if yes, average FiO <sub>2</sub> :	<input type="checkbox"/> < 30%	<input type="checkbox"/> ≥ 30%
CPAP	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes, indication: <input type="checkbox"/> apnoe <input type="checkbox"/> impaired lung function <input type="checkbox"/> other: _____
mechanical ventilation	<input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> yes, indication: <input type="checkbox"/> apnoe <input type="checkbox"/> impaired lung function <input type="checkbox"/> other: _____

**Note:** This concept conforms to Bancalari and Jobe's recommendations. A primary condition is that the infants had **received oxygen during at least 28 days** before reaching 36 weeks gestational age.

**82. Systemic steroids for lung (for the prevention or treatment of CLD or BPD)**

Answer "Yes" if systemic corticosteroids were used after birth to treat or prevent bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease. Inhaled corticosteroids are not considered systemic corticosteroids. Thus, if an infant received inhaled corticosteroids but did not receive systemic corticosteroids after birth to treat or prevent bronchopulmonary dysplasia or chronic lung disease, then the answer to Steroids for CLD is "No".

**83. Other systemic postnatal steroids (non-pulmonary)**

Answer "Yes" if systemic corticosteroids were used after birth to treat or prevent morbidities other than CLD or BPD. Inhaled corticosteroids are not considered systemic corticosteroids. Thus, if an infant received inhaled corticosteroids but did not receive systemic corticosteroids after birth to treat morbidities other CLD or BPD the answer to Other postnatal steroids is "No". Type and reason for the application of other steroids will be retrospectively collected if a study should be performed on this question.

**DEATH**

If child has deceased fill out this section otherwise continue with "FIRST DISCHARGE"

**94. Date (or day) of death / 95. Hours after birth**

If informed consent received: date [day / month / year] of death

Else: day of life (date of death – date of birth + 1)

add time [hrs] of death after birth (if death has occurred within 24 hrs)

(Electronic import: use day of life)

**96. Decision to stop intensive care**

- **primary non-intervention** no life saving measures applied
- **after redirection of care** life saving measures were attempted and subsequently aborted
- **death without redirection of care** (e.g. if child dies unexpectedly during full application of intensive care measures – i.e. intubation, etc.; or if parents insist on intensive care measures until child dies.)

**FIRST DISCHARGE**

To be filled in case of death, discharge to home or transfer to another hospital.

**97. Date (or day) of first discharge**

if informed consent received: dd/mm/yyyy

Else: day = date of discharge – date of birth + 1

(Electronic import: use day of life)

Discharge from hospital, not clinic / unit

**98. - 99. Discharge to**

Indicates the type of discharge: home, hospital (please specify) or death.

**100. Weight at discharge** ..... in grams

**101. Head circumference at discharge** ..... in cm and mm (e.g. 34.5 cm)

**102. Body length at discharge** ..... in cm and mm (e.g. 46.5 cm)

**103. Enteral feeding at discharge**

Indicates whether child receives 1) human milk only, 2) formula only, 3) human milk in comb. w. fortifier or formula or 4) no enteral feeding (only parenteral)

Complete this item based on enteral feedings received during the 24-hour period prior to discharge, transfer or death. E.g. if a child received parenteral feeding shortly before death but had human milk within the last 24 h, the correct answer would be human milk only as the child received human milk as only enteral feeding.

**READMISSION**

Item 104 is to be filled in only if child was readmitted to your hospital without intermediated discharge home.

**104. Date of readmission**

if informed consent received: dd/mm/yyyy

Else: day = date of readmission – date of birth + 1

(Electronic import: use day of life)  
Readmission to hospital, not clinic / unit

**105. Reason for readmission:**

Answer only one response indicating the primary reason for transfer.

Answer "**Growth/Discharge Planning**" if an infant is readmitted for continuing care in preparation for eventual discharge home. This category will include "back transfers" to your hospital because it is closer to the parents' home.

Answer "**Medical/Diagnostic Services**" if the infant is readmitted to receive medical care or diagnostic tests which are not available at the transferring hospital.

Answer "**Surgery**" if an infant is readmitted to have surgery even if surgery is not actually performed after the transfer.

Answer "**Other**" if the reason for transfer does not meet any of the above criteria.

Note: if child readmitted within 28 days of birth, please ensure that all above values are updated as if child was not discharged from your clinic previously

**FINAL DISCHARGE HOME**

Items 106. – 110. to be filled in ONLY if child was first transferred to another hospital (item 98.-99.). Otherwise leave empty and jump to item 111.

**106. Date of discharge home** if informed consent received: dd/mm/yyyy  
Else: day = date of final discharge – date of birth + 1  
(Electronic import: use day of life)  
(not required for electronic data submission)  
Discharge from hospital, not clinic / unit

**107. Weight at discharge home** ..... in grams

**108. Head circumference at discharge home** ..... in cm and mm (e.g. 34.5 cm)

**109. Body length at discharge home** ..... in cm and mm (e.g. 46.5 cm)

**110. Enteral feeding at final discharge home**

Indicates whether child receives 1) human milk only, 2) formula only, 3) human milk in comb. w. fortifier or formula or 4) no enteral feeding (only parenteral)

---

**111. Home monitoring** Is child monitored at home after discharge?

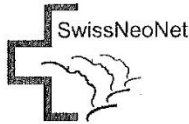
**112. Home O2** Does child still need oxygen after discharge?

**113. Comments** any important observation made that did not fit into any of the above fields.

If you have any questions please contact:

Mark Adams, Klinik für Neonatologie, UniversitätsSpital, 8091 Zürich, Tel. 044 556 30 34,  
Email: mark.adams@usz.ch

Thank you for your help.



SNN ID :  
(Internal use) .....

**MINIMAL NEONATAL DATA SET 2017**

Inclusion criteria: • **born 22 - 31 6/7 gestational weeks or BW < 1501g\***

- \* children born with birth weight < 1501g must have reached at least 22 0/7 weeks GA.
- Small numerals are guidelines for electronic recording and represent 1) the order of tab-separated data-fields and 2) suggested entry codes for multiple choices.
- For definitions and specifications see MNDS Definitions at <http://www.neonet.unibe.ch/indexmanual.htm>.

**PATIENT DATA**

- 1/2. Hospital .....
- 3. Parental Consent (not required prior 2015)
  - <sub>1</sub> Informed consent received (date of birth and patient number will be transferred)
  - <sub>2</sub> Patient informed (patient number will be transferred)
  - <sub>3</sub> Anonymized data transfer (should only be used if parents could not be informed or vetoed collection)
- 4. Date of birth ..... (if no consent: 5. Year of birth)
- 6. Patient number .....
- 7. Sex                    <sub>1</sub> female      <sub>2</sub> male
- 8. Place of birth .....
- 9. Date (or day) of admission ..... (Admission of child, not mother)
- 10. Location of birth      <sub>1</sub> inborn      <sub>2</sub> outborn
- 11. Gestational age ..... weeks    12. .... days
- 13. Birth weight / birth length ..... grams    39. .... cm
- 14. Number of infants in this birth .....      15. Order of births ..... (A, B, C, ...)
- 16. Location of follow up .....

**SOCIO ECONOMIC STATUS**

- 17. Education of mother / SES score mother ..... / 18. ....
- 19. Current occupation father / SES score father ..... / 20. ....
- 21. Language at home .....      22. Nationality .....

**MINIMAL NEONATAL DATASET**

**Perinatal Information**

- 23. Chorioamnionitis                    <sub>0</sub> no    <sub>1</sub> clinical    <sub>2</sub> histological    <sub>3</sub> both
- 24. Maternal hypertension            <sub>0</sub> no  
    <sub>1</sub> without edema and/or proteinuria  
    <sub>2</sub> w. edema/proteinuria (preeclampsia, HELLP)
- 25. Prenatal Steroids                    <sub>0</sub> no  
    <sub>1</sub> unknown  
    <sub>2</sub> incomplete (at least 1 dose)  
    <sub>3</sub> complete (at least 2 doses with 24h in between,  
    last dose > 24h before birth – or equivalent)



- 26. Antenatal MgSO4  0 none  1 for neuroprotection  2 for other reason
- 27. Umbilical artery pH .....
- 28. Apgar score at 1, 5 and 10 min 28. .... / 29. .... / 30. ....
- 31. Delivery room oxygen  0 no  1 yes
- 32. Delivery room bag/mask  0 no  1 yes
- 33. Delivery room CPAP  0 no  1 yes
- 34. Delivery room endotracheal intub.  0 no  1 yes
- 35. Delivery room epinephrine/adrenal.  0 no  1 yes
- 36. Delivery room cardiac compression  0 no  1 yes
- 37. Caesarean section  0 no  1 yes
- 38. Head circumference ..... cm and mm (e.g. 25.6)

**Diagnoses**

- 40. Temperature at admission to NICU ..... °C (within 1<sup>st</sup> hour)
- 41. Congenital malformation  1 none or minor  2 major
- 42. Specify major congenital malform. ....
- 43. Died in delivery room  2 no  1 yes (-> continue with item 88)
- 44. Respiratory Distress  1 none (or less than 2h)  3 meconium aspiration syndrome  4 infectious pneumopathy  5 other or unknown cause (incl. hyaline memb. dis.)  
(if symptoms recorded twice 15-30 min. apart, respiratory rate > 60/min, cyanosis in room air, inspiratory retractions, expiratory grunting, nasal flaring)
- 45. Pneumothorax  1 absent  2 present
- 46. Patent ductus arteriosus  1 absent  2 present (symptomatic, requiring any medication or surgery)
- 47. Persistent pulmonary hypertension  1 absent  2 present
- 48. Inhaled Nitric Oxide  0 no  1 yes
- 49. Probiotics used  0 no  1 yes  9 unknown
- 50. Probiotics product .....
- 51. Necrotising enterocolitis  1 absent  2 suspected  3 proven (positive x-ray)
- 52. NEC treatment if proven  0 none  1 medical only  2 surgery
- 53. Focal gastrointestinal perforation  1 absent  2 present (separate from NEC)
- 54. Sepsis  1 absent  2 culture-negative  3 proven  
Culture-neg. = at least one period of antibiotics >= 5 days, Proven = at least 1 positive culture  
If proven: Episode 1 55. Date (or day) ..... 56. Culture .....  
Episode 2 57. Date (or day) ..... 58. Culture .....  
Episode 3 59. Date (or day) ..... 60. Culture .....
- 61. Maximum ROP stage during hosp. .... (Enter "X" if exam. was intended but could not be perf.)
- 62. Eye examination not required  1
- 63. ROP intervention  0 none  1 laser-/kryotherapy  2 Bevacizumab (Avastin) or other anti - VEGF

**Treatment**

64. Surfactant  **1 not given**  **2 given** -> specify  
 Details if given at 65. .... h 66. .... min after birth (1<sup>st</sup> course), 67. .... courses
68. Days of oxygen ..... (min. 12h per day, >21% FiO<sub>2</sub>, prior to reaching 36 w. GA or discharge home – whichever comes first)
69. Days of mech. Ventilation ..... (> 12h/day)
70. High frequency (oscillation) ventilation used  **0 no**  **1 yes** (as a form of mech. vent.)
71. Days of CPAP ..... (> 12h/day)
72. Non invasive ventilation (bi-level CPAP)  **0 no**  **1 yes** (NIPPV)
73. Days of High Flow ..... (> 12h/day and >one liter/minute)
74. Assessment at 36 0/7 weeks GA: (recommended lower limit for SaO<sub>2</sub> 88%)  
 74. supplemental oxygen:  **0 no**  **1 yes**  
 if yes, 75. average FiO<sub>2</sub>:  **0 <30%**  **1 ≥30%**  
 76. CPAP  **0 no**  **1 yes, indication:** 77.  **1 apnoe**  
 **2 impaired lung function**  
 78.  **3 other:** .....
79. mechanical vent.  **0 no**  **1 yes, indication:** 80.  **1 apnoe**  
 **2 impaired lung function**  
 81.  **3 other:** .....
- if CPAP for apnea of prematurity, consider room air challenge to determine O<sub>2</sub> requirement (FiO<sub>2</sub> to maintain SaO<sub>2</sub> > 88%)
82. Systemic steroids for lung  **0 no**  **1 yes** (for dev./established CLD or BPD)
83. Other systemic postnatal steroids  **0 no**  **1 yes,** (non-pulmonary)
84. Surgery  
**Cardiac surgery** 84.  **0 none/minor**  **1 yes** 85. specify: .....  
**Other surgery** 86.  **0 none/minor**  **1 yes** 87. specify: .....  
 (herniotomy is considered 'other' surgery)

**Cerebral Ultrasound** (Please render severest finding ever detected on either side postnatal. Possibly available worse results from other, more sensitive imaging procedures such as CT, MRI or PET should NOT be included.)

88. Final diagnosis of cerebral ultrasound  **1 normal**  **2 abnormal**  **3 not done**
89. Haemorrhage  **1 subependymal**  
 **2 intraventricular without distention**  
 **3 intraventricular with distention**  
 **4 intraparenchymatous**
90. Ventricular dilatation  **1 > 97<sup>th</sup> percentile** (see nomogram)  
 **2 > 4mm above 97<sup>th</sup> percentile**
91. Leucomalacia  **1 echogenic** (duration > 7 days)  
 **2 cystic**
92. Other US abnormality  **0 no**  **1 yes** 93. specify: .....  
 (incl. prenatally occurred abnormalities other than birth defects)

**Death**

94. Date (or day) of death .....
95. Hours after birth (if within 24h) .....
96. Decision to stop intensive care  **1 primary non-intervention**  
 **2 after redirection of care**  
 **3 death without redirection of care**

**Primary Discharge** (fill in also in case of death)

97. Date (or day) of discharge .....
98. Discharge to  **1 home**  
 **2 other hospital: 99.** .....  
 **3 died**
100. Weight at discharge ..... **grams**
101. Head circumference at discharge ..... **cm**
102. Length at discharge ..... **cm**
103. Enteral feeding at discharge  **1 human milk only**  
 **2 formula only**  
 **3 human milk in comb. w. fortifier or formula**  
 **4 none (only parenteral feeding)**

**Readmission** (fill in only if child readmitted to your hospital before discharged home)

104. Date (or day) of readmission .....
105. Reason for readmission  **1 growth/discharge planning**  **3 surgery**  
 **2 medical/diagnostic services**  **4 other**

(if child readmitted within 28 days of birth, please ensure that all above values are updated as if child was not discharged from your clinic previously)

**Final Discharge Home** (Fill in only if previously discharged to other hospital – else continue with 111. Home monitoring)

106. Date (or day) of final discharge home .....
107. Weight at final discharge home ..... **grams**
108. Head circumference at final discharge home ..... **cm**
109. Length at final discharge home ..... **cm**
110. Enteral feeding at final discharge home  **1 human milk only**  
 **2 formula only**  
 **3 human milk in comb. w. fortifier or formula**  
 **4 none (only parenteral feeding)**
111. Home monitoring  **0 no**  **1 yes**
112. Home O<sub>2</sub>  **0 no**  **1 yes**
113. Comments (for all items 1-113):

Please enter the completed datasets at  
<https://www.neonet.unibe.ch>

Annexe 4 : Analyse univariée

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	dependent.variable	independent.variable	number.of.observations	coefficient	odds.ratio	2.5%	97.5%	p-value	significativity
2	NEC	Groupe	1406	(Intercept)	0.030150753765	0.01817098855	0.0466729437	1.63544377916628e-48	
3				Groupe2	1.242555235334	0.58913168224	2.5514003675	0.557434660683755	
4				Groupe3	1.445520581095	0.73910195267	2.8272113055	0.27766488457742	
5	NEC	Age.gestationnel.naissance	1406	(Intercept)	9923.230306164	272.056458901	419890.52247	8.26671984694088e-07	
6				Age.gestationnel.naissance	0.643297184444	0.56041850828	0.7324879255	9.2833739712258e-11	≤0.001
7	NEC	Poids.de.naissance	1406	(Intercept)	0.738731989955	0.28142001229	1.9106383240	0.534318298762988	
8				Poids.de.naissance	0.997134904906	0.99611883693	0.9980895422	1.15289758904971e-08	≤0.001
9	NEC	Sexe	1405	(Intercept)	0.040785498485	0.02708956674	0.0586639271	1.05837647453824e-59	
10				SexeH	0.777244102896	0.43442295636	1.3760513450	0.388625681031589	
11	NEC	Score.APGAR.1.min	1403	(Intercept)	0.070435721680	0.03806902806	0.1225125537	4.26854285986115e-19	
12				Score.APGAR.1.min	0.882453566441	0.79513797705	0.9792482610	0.0181072358763883	≤0.05
13	NEC	Score.APGAR.5.min	1403	(Intercept)	0.155126728737	0.05080119093	0.4093085000	0.000425560416854775	
14				Score.APGAR.5.min	0.829062069635	0.72876882487	0.9542585300	0.00612969498035829	≤0.01
15	NEC	Score.APGAR.10.min	1403	(Intercept)	0.319918209700	0.08222056895	1.0288606255	0.0728838089971085	
16				Score.APGAR.10.min	0.776104901946	0.67490856869	0.9078048025	0.000687912074246752	≤0.001
17	NEC	CPAP	1406	(Intercept)	0.028409090910	0.01009447139	0.0620553357	4.09383148392311e-15	
18				CPAP	1.311430990635	0.56285193265	3.8274331695	0.571229993283232	
19	NEC	VI	1406	(Intercept)	0.004530011325	0.00140388373	0.0105537335	4.78488596082464e-27	
20				VI	20.95727848090	8.44755326667	69.872662881	6.75483863701382e-09	≤0.001
21	NEC	Annee.hospitalisation	1406	(Intercept)	3.690129273634	1.28858182335	1.9368478122	0.0109482163343389	
22				Annee.hospitalisation	1.128731259640	1.02812301057	1.2430178220	0.0120442083284902	≤0.05
23	NEC	Lait.maternel	1406	(Intercept)	0.025000000000	0.00615937168	0.0661078870	2.7722217347991e-10	
24				Lait.maternel	1.487469684194	0.53401584193	6.1901780961	0.51056234979595	
25	NEC	Surfactant	1406	(Intercept)	0.022619047658	0.01385154120	0.0345678785	5.79589872744106e-60	
26				Surfactant	2.565407712154	1.44097732220	4.6787863210	0.00159701903063524	≤0.01
27	NEC	Corticoides.antenatal	1403	(Intercept)	0.036036036036	0.01104845321	0.0857204116	6.58310224315558e-11	
28				Corticoides.antenatalPartiel	1.460526315788	0.37624068737	6.0466070040	0.580396624562569	
29				Corticoides.antenatalComple	0.966898954704	0.38097759209	3.2641478395	0.94971342159637	
30	NEC	ATB	1405	(Intercept)	0.012711864406	0.00503264181	0.0259248305	2.27399376507148e-26	
31				ATB	3.826546003008	1.74549804838	10.081968377	0.00226345746009903	≤0.01
32	NEC	IPP	1406	(Intercept)	0.034226190476	0.02515243957	0.0453353897	5.5597065853806e-112	
33				IPP	6.742474916380	1.50887885008	21.801682057	0.00371858618799163	≤0.01
34	NEC	BDP	1406	(Intercept)	0.024288107216	0.01642253266	0.0344005705	4.22713108718529e-87	
35				BDP	5.051829910400	2.75788542379	9.0881494347	8.50496780670875e-08	≤0.001
36	NEC	BPD.severe	1406	(Intercept)	0.034431137724	0.02530238605	0.0456083195	9.16925829786868e-112	
37				BPD.severe	4.149068322977	0.95616504068	12.590377818	0.0250802263672385	≤0.05
38	NEC	HIV	1406	(Intercept)	0.028105167725	0.01925258669	0.0394082915	1.18965870382403e-85	
39				HIV1	2.616223908795	1.19472908034	5.2757658027	0.0102997151859705	≤0.05
40				HIV2	2.823860726955	0.93945253216	6.9211248975	0.0375054723118293	≤0.05
41				HIV3	1.270737327125	0.07018050647	6.2641380106	0.816732955323676	
42				HIV4	2.635603345156	0.41376270158	9.3501423484	0.199354196741864	
43	NEC	CA	1406	(Intercept)	0.025641025640	0.01707265257	0.0367636084	7.96682568874509e-79	
44				CA	2.822368420396	1.57107664827	5.0187007380	0.00042639166256828	≤0.001
45	NEC	LP	1406	(Intercept)	0.034976152623	0.02551498998	0.0466150277	5.87005018142724e-106	
46				LPEchogenique	2.102272727272	0.71056635861	5.0111294095	0.127931106384444	
47				LPCystique	6.720186908741	2.83418412012	779559425.15	0.984041171993156	
48	NEC	Type.accouchement	1404	(Intercept)	0.049562682215	0.02928662701	0.0780440467	1.16544363696921e-33	
49				Type.accouchementCesarienne	0.637991164848	0.35437814976	1.1884300091	0.142631678239896	

Annexe 5 : Analyse multivariée

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	dependent.variable	independent.variables	number.of.observations	coefficient	odds ratio	2.5 %	97.5 %	p-value	significativity
2	NEC	Groupe	1406	(Intercept)	0.0301507	0.0181709	0.0466729	1.63544377916628e-48	
3				Groupe2	1.2425552	0.5891316	2.5514003	0.557434660683755	
4				Groupe3	1.4455205	0.7391019	2.8272113	0.27766488457742	
5	NEC	Groupe + Age.gestationnel.naissance	1406	(Intercept)	8258.6747	216.54494	363789.76	1.79660239563309e-06	
6				Groupe2	1.1518397	0.5385103	2.4009568	0.708260248149752	
7				Groupe3	1.2529688	0.6294603	2.4912515	0.517295111104698	
8				Age.gestationnel.naissance	0.6449075	0.5616098	0.7345371	1.31495008869079e-10	≤0.001
9	NEC	Groupe + Poids.de.naissance	1406	(Intercept)	0.6952562	0.2352164	2.0016567	0.50467862233292	
10				Groupe2	0.9901093	0.4629818	2.0607446	0.978985900762647	
11				Groupe3	1.1577113	0.5835914	2.2936773	0.672536794255414	
12				Poids.de.naissance	0.9971481	0.9961267	0.9981090	1.63623405613737e-08	≤0.001
13	NEC	Groupe + Sexe	1405	(Intercept)	0.0340853	0.0191810	0.0565008	8.06817499542537e-35	
14				Groupe2	1.2357365	0.5856427	2.5384906	0.567701563351702	
15				Groupe3	1.4453335	0.7388772	2.8273403	0.277962508985962	
16				SexeH	0.7782377	0.4347746	1.3784840	0.391436527507451	
17	NEC	Groupe + Score.APGAR.1.min	1403	(Intercept)	0.0582760	0.0284622	0.1114915	2.71518773765918e-16	
18				Groupe2	1.3062971	0.6177930	2.6903434	0.472139890877984	
19				Groupe3	1.4583058	0.7445229	2.8565722	0.267450910811384	
20				Score.APGAR.1.min	0.8813525	0.7943689	0.9777001	0.0166555469375424	≤0.05
21	NEC	Groupe + Score.APGAR.5.min	1403	(Intercept)	0.1296114	0.0413261	0.3565046	0.00018515326936931	
22				Groupe2	1.3278275	0.6272876	2.7385422	0.446260404911848	
23				Groupe3	1.5197940	0.7748524	2.9818641	0.219622017316185	
24				Score.APGAR.5.min	0.8254457	0.7262440	0.9487785	0.00464359661956305	≤0.01
25	NEC	Groupe + Score.APGAR.10.min	1403	(Intercept)	0.2673797	0.0675058	0.8911361	0.042467824430744	
26				Groupe2	1.3172524	0.6220307	2.7183560	0.459496659011476	
27				Groupe3	1.5206655	0.7740806	2.9885474	0.220113006667323	
28				Score.APGAR.10.min	0.7732188	0.6726677	0.9031545	0.000526520909407743	≤0.001
29	NEC	Groupe + CPAP	1406	(Intercept)	0.0240795	0.0081043	0.0566133	2.02767799809391e-14	
30				Groupe2	1.2353742	0.5855459	2.5374544	0.568171428240569	
31				Groupe3	1.4385605	0.7353522	2.8142831	0.284193653574897	
32				CPAP	1.2939392	0.5548227	3.7784330	0.590730947308046	
33	NEC	Groupe + VI	1406	(Intercept)	0.0039245	0.0011544	0.0098867	4.27210892200391e-25	
34				Groupe2	1.1373071	0.5310022	2.3741636	0.733934160371295	
35				Groupe3	1.3954135	0.7019203	2.7743546	0.338294335688808	
36				VI	20.889832	8.4176075	69.660903	7.06755128585663e-09	≤0.001