



Thèse

2017

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Entérocolite nécrosante : prise en charge à Genève entre 1991 et 2011 et place des scores dans la prise en charge

Arni, Delphine

How to cite

ARNI, Delphine. Entérocolite nécrosante : prise en charge à Genève entre 1991 et 2011 et place des scores dans la prise en charge. Doctoral Thesis, 2017. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:96185

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:96185>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:96185](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:96185)

Section de Médecine Clinique

Département de Pédiatrie

Service de chirurgie pédiatrique

Thèse préparée sous la direction de la Professeure Barbara Wildhaber

**ENTEROCOLITE NECROSANTE
PRISE EN CHARGE A GENEVE ENTRE 1991 - 2011 ET PLACE DES
SCORES DANS LA PRISE EN CHARGE**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Delphine ARNI

De

Genève, GE

Thèse n° 10845

Genève

2017



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE
Secrétariat des étudiants



DOCTORAT EN MEDECINE

Thèse de :

Delphine ARNI

originaire de Genève, Suisse

Intitulée :

**Entérocolite nécrosante prise en charge à Genève entre 1991 –
2011 et place des scores dans la prise en charge**

La Faculté de médecine, sur le préavis du Comité directeur des thèses, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 5 mai 2017

Thèse n° **10845**

Henri Bounameaux

Doyen

N.B. - La thèse doit porter la déclaration précédente et remplir les conditions énumérées dans les "Informations relatives à la présentation des thèses de doctorat à l'Université de Genève".

« Infants with NEC are amongst the most critically ill and most difficult patients to care for in pediatric surgery. »

Prof. Agostino Pierro

REMERCIEMENTS

Aux patients et à leur famille, si courageux face à l'épreuve de la maladie,

A ma famille,

A mes amis.

Je souhaite remercier chaleureusement la Prof. Barbara Wildhaber, pour son accompagnement patient tout au long de ce travail ainsi que le Prof. Peter Rimensberger. Leur aide et leur soutien depuis la préparation de ce travail jusqu'à sa rédaction finale m'ont été précieux.

Un grand merci également aux personnes suivantes, pour leur soutien au fil de ce travail :

Le Dr Oliver Karam qui a été d'une très grande disponibilité et le partage de ses connaissances cliniques et méthodologiques n'ont pas de prix.

La Dre Isabelle Vidal et la Prof. Sylvianne Hanquinet qui m'ont aidée à mieux décrypter certains dossiers complexes et images radiographiques.

Mme Carole Salomon, infirmière à la plateforme de recherche de pédiatrie, pour son aide à la conception de la base de données.

M. Christophe Combescure pour son éclairage statistique.

L'identification des patients au coeur de ce travail n'aurait pas été possible sans les données transmises par le Prof. Michel Berner, les Dr Riccardo Pfister, Raymond Bertrand, Walter Zingg et enfin MM Ferruccio Bettoni et Pierre Conne.

L'équipe des archives du Département de l'Enfant et de l'Adolescent avec en particulier sa responsable, Mme Virginia Lopez Sanchez qui ont mis à ma disposition les dossiers des patients qui m'ont permis de récolter les données nécessaires à constituer la base de données.

M. Andy Aprigio dos Santos en radiologie, qui s'est rendu disponible pour me donner accès aux images radiologiques non numérisées.

Enfin, un immense merci à la Prof. Claire-Anne Siegrist. Elle m'a offert la chance de découvrir l'univers de la recherche clinique et ainsi la possibilité d'y prendre goût !

1. RESUME

L'entérocolite nécrosante (NEC) est la principale urgence chirurgicale néonatale, sa prise en charge est complexe et sa mortalité élevée. L'aide de scores combinant des éléments cliniques, biologiques et radiologiques a été explorée.

Cette étude rétrospective portant sur 20 ans (1991-2011) vise à évaluer la prise en charge de ces patients dans un centre. Trois scores spécifiques aux NEC et décrits dans la littérature ont été appliqués aux patients selon la méthodologie des publications originales afin d'évaluer l'existence d'un accord entre l'évolution clinique prévue par le score et l'*outcome* réel (besoin de chirurgie et mortalité).

Aucun accord entre la prédiction des scores et l'issue réelle de ces patients n'a pu être mis en évidence. Au final cette étude est la première à évaluer ces trois scores dans une autre population que celle des publications originales, mais leur utilité n'a pas pu être soulignée.

Table des matières

1. RESUME	4
2. INTRODUCTION	6
3. CLASSIFICATION DE LA NEC	6
4. EPIDEMIOLOGIE	7
5. PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
6. DIAGNOSTIC	9
6.1. Présentation clinique	9
6.2. Laboratoire.....	10
6.3. Radiologie	10
6.4. Diagnostic différentiel	12
7. PRISE EN CHARGE	12
7.1. Prise en charge conservatrice	12
7.2. Prise en charge chirurgicale	13
8. COMPLICATIONS	16
9. PRESENTATION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	18
10. MATERIEL ET METHODES	18
10.1. <i>NEC-Score</i>	19
10.2. <i>Metabolic Derangement Acuity Score (MDAS)</i>	20
10.3. <i>Detroit-Score</i>	20
10.4. Analyses statistiques	21
11. RESULTATS.....	21
11.1. Caractéristiques de la cohorte	21
11.2. Scores.....	22
12. DISCUSSION	28
13. CONCLUSION.....	29
14. REFERENCES	31
15. ARTICLE.....	35

2. INTRODUCTION

L'entérocolite nécrosante (*necrotizing enterocolitis*, NEC) est une atteinte du tube digestif du nouveau-né touchant principalement les enfants nés prématurément. C'est au cours des années 1960 que cette maladie a réellement été identifiée comme une entité à part entière avant d'être décrite de façon plus précise et systématique. En effet, les nombreux progrès effectués en néonatalogie ont permis à des prématurés, dont le pronostic vital était jusque-là très réservé, de survivre. Le nombre de cas de NEC a alors augmenté et l'intérêt pour la compréhension de cette affection et son traitement ont émergé (1). Depuis, la NEC reste le sujet de nombreux travaux de recherche. Malgré tous ces efforts pour mieux en comprendre l'origine, pour mieux la prévenir ou optimiser son traitement et au final en réduire la mortalité, de nombreuses zones d'ombres persistent compliquant sa prise en charge. L'expérience personnelle des soignants confrontés à la NEC témoigne à travers le monde d'une grande hétérogénéité dans la prise en charge de ces enfants (2).

En l'absence de consensus et dans un but d'analyse de la prise en charge de ces patients et d'amélioration de celle-ci, il nous a semblé essentiel de nous pencher sur notre propre expérience clinique dans la prise en charge des enfants ayant présenté une NEC au cours de vingt années, de 1991 à 2011, aux Hôpitaux Universitaires de Genève. A la recherche d'outils pour optimiser les processus décisionnels, nous avons choisi trois scores de la littérature développés spécifiquement pour des patients présentant une NEC (3–5). Ils ont été calculés individuellement pour chaque patient de notre cohorte selon les méthodologies originales afin d'évaluer l'existence d'un accord entre l'évolution clinique prévue par le score et la réalité. Les *outcomes* étudiés étaient le besoin d'une chirurgie et la survie du patient.

3. CLASSIFICATION DE LA NEC

En 1978, une classification des NEC a été proposée par Martin J. Bell dans le but de simplifier les critères diagnostics et d'uniformiser la prise en charge de ces patients (6). La NEC est alors divisée en 3 stades de la suspicion de NEC (stade I) à la NEC avancée (stade III) en fonction de critères cliniques et radiologiques. Cette classification est toujours mondialement utilisée et elle présente l'avantage de permettre de comparer des populations étudiées avec une définition commune.

La classification de Bell de 1978 a bénéficié d'une modification par Michele Walsh en 1986 qui a voulu affiner cette classification et y a ajouté, entre autres, des signes systémiques et des critères biologiques tels que l'acidose, la thrombocytopénie ou la neutropénie (7). Cette classification est détaillée dans la table ci-dessous (Tableau 1).

Tableau 1 Classification modifiée des entérocolites nécrosantes (NEC) selon Bell, modifiée par Walsh (7).

Stage	Classification	Signes systémiques	Signes digestifs	Signes radiologiques
IA	Suspicion de NEC	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
IB	Suspicion de NEC	Idem à IA	Rectorragies	Idem à IA
IIA	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
IIB	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
IIIA	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
IIIB	NEC avancée – sévèrement malade, avec perforation intestinale	Idem à IIIA	Idem à IIIA	Idem à IIB, pneumopéritoine

4. EPIDEMIOLOGIE

La NEC concerne environ une naissance sur 1000 (8). Chez les nouveau-nés avant la 33^{ème} semaine de gestation, l'incidence augmente à 5.1% (9) et chez les nouveau-nés à très faible poids de naissance (401 à 1500gr), elle atteint 9% (10). Par ailleurs, plus le poids de naissance augmente et l'âge gestationnel est élevé, plus l'incidence des NEC diminue (11). La NEC reste très largement une maladie du nouveau-né prématuré, mais 6 à 13% des cas de NEC se développent chez des nouveau-nés à terme (12).

Une étude de cohorte menée aux Etats-Unis entre 2000 et 2011 sur 22'248 nouveau-nés dont l'âge gestationnel à la naissance était compris entre 22 semaines 0/7 et 28 semaines 6/7 a montré une diminution globale de la mortalité des grands prématurés de 9.6% en comparant les périodes de 2004 à 2007 et de 2008 à 2011 (13). Cette étude importante a également mis en évidence une diminution significative des décès dus aux atteintes respiratoires (immaturité pulmonaire et bronchodysplasie). En revanche, la mortalité secondaire aux NEC a augmenté de façon significative entre 2000-2003 et 2008-2011. Ces résultats corroborent ceux d'une

autre étude de cohorte menée sur 355'806 enfants né entre 2000 et 2009 avec un poids de naissance allant de 501 à 1500 grammes (14). Là aussi, seule la mortalité liée à la NEC était en augmentation contrairement aux autres pathologies de l'enfant prématuré (maladie pulmonaire chronique, hémorragie intra-ventriculaire, sepsis néonatal précoce ou tardif).

Des progrès majeurs ayant été faits dans le domaine de la ventilation, il est vraisemblable que des nouveau-nés décédant au préalable d'immaturité pulmonaire survivent désormais suffisamment longtemps. Ils sont alors à risque de développer une NEC, qui survient rarement durant la première semaine de vie (9). La médecine moderne permet à des enfants de plus en plus jeunes et de plus petits poids de naissance de survivre, hors c'est précisément cette population parmi laquelle la fréquence de la NEC est la plus élevée.

Une récente étude de cohorte nord-américaine portant sur 17'159 cas de NEC avéré (stade de Bell II ou III) chez des nouveau-nés prématurés avec très faible poids de naissance rapporte une mortalité globale de 28% (10). En cas de prise en charge chirurgicale, la mortalité atteint 35% dans cette étude et est significativement plus élevée que dans les cas de prise en charge conservatrice, où elle atteint 21%.

Enfin d'un point de vue général, les nouveau-nés à très faible poids de naissance (inférieur à 1500 grammes) représentent un important surcoût pour la santé. Une étude plus fine de chacune des morbidités de ces patients a permis de montrer qu'en cas de survenue d'une NEC, les frais d'hospitalisation directs vont augmenter de 22'328 \$ US pour les enfants avec NEC avec une prise en charge chirurgicale et de 13'136 \$ US lorsque la prise en charge reste médicale (15).

5. PHYSIOPATHOLOGIE

La NEC est une maladie multifactorielle dont l'étiologie n'est aujourd'hui pas encore entièrement comprise (16), mais des progrès considérables ont tout de même été effectués (17). Ces lacunes dans la compréhension de la NEC sont en partie liées à l'absence de modèle animal qui pourrait directement être utilisé pour étudier la maladie (18).

Une hypothermie, une hypoxie sévère ou encore une infection sont reconnus pour être des facteurs pouvant prédisposer au développement d'une NEC peu de temps après la naissance (18).

Mais le principal facteur de risque pour le développement d'une NEC reste la prématurité avec l'immaturité du tube digestif, c'est à dire aussi bien de la barrière épithéliale du tube digestif que du système immunitaire digestif (19). Ceci prédispose à la translocation de bactéries et d'antigènes ainsi qu'à l'inflammation intestinale (17). La cascade inflammatoire qui en résulte entretient les lésions initiales de la paroi du tube digestif qui devient perméable : un cercle vicieux se met alors en place. Cette perte de fonction de la barrière intestinale aboutit bien souvent à la nécrose de la paroi et à une perforation digestive, le tout pouvant survenir dans un contexte de choc septique, et donc de réaction systémique (17). Au niveau histologique, la NEC est caractérisée par une infiltration de neutrophiles dans la paroi intestinale, un œdème de la sous-muqueuse, des hémorragies et des zones de nécrose de coagulation ainsi qu'une rupture de l'architecture des villosités intestinales.

Lorsque la maladie est plus avancée, une nécrose de toutes les couches de la paroi est donc visible, pouvant mener à la perforation (20).

La colonisation bactérienne du tube digestif semble être un prérequis pour le développement d'une NEC (21). En effet, il n'existe pas de cas rapporté de NEC *in utero*. Aucun organisme spécifique n'a pu être clairement incriminé comme étant la cause du développement d'une NEC, cependant une récente étude prospective analysant les selles de nouveau-nés a montré une augmentation significative de la proportion de *C. perfringens* et de *B. dorei* chez des nouveau-nés développant une NEC (22). Le rôle des anti-histaminique H2, par leur action anti-acide, modifierait la flore du tube digestif et augmenterait la proportion de Proteobactéries qui pourrait prédisposer à la survenue de NEC (23). Dans une autre étude, l'utilisation d'anti-H2 chez les nouveau-nés prématurés a également montré une augmentation du taux des NEC (11). Les antibiotiques donnés précocement après la naissance semblent également augmenter le risque de développer une NEC, un sepsis ou d'entraîner le décès en provoquant une altération de la colonisation bactérienne du tube digestif en diminuant la diversité de la flore (24,25). Enfin, si aucun changement précis dans le microbiote n'a pu être clairement mis en évidence chez les patients présentant une NEC, il semble qu'un déséquilibre général de la colonisation bactérienne du tube digestif pourrait être un élément important dans la genèse d'une NEC (26).

L'inflammation en elle-même, semble tenir un rôle essentiel dans le développement d'une NEC (27). Dans un modèle murin, l'injection de lipopolysaccharides (LPS) provoque des lésions similaires à celles de la NEC en activant des cytokines pro-inflammatoires et modulant la production de monoxyde d'azote par le biais notamment de son récepteur le TLR-4 (28,29).

L'ischémie intestinale tiendrait également un rôle dans la pathogenèse de la NEC (30). Le déséquilibre entre vasoconstriction et vasodilatation intestinales régulées respectivement par l'endotheline-1 (ET-1) et le monoxyde d'azote (NO) (31–33) provoque une altération du transport d'oxygène au niveau du tube digestif (34).

Le lait maternel est clairement reconnu depuis de nombreuses années comme étant un facteur protecteur sur le développement d'une NEC, par opposition au lait de formule (35,36). En revanche aucun schéma d'augmentation de l'alimentation plus ou moins rapide n'a montré de bénéfice concret sur la prévention de la NEC chez les nouveau-nés prématurés (37).

L'effet des probiotiques est plus difficile à mettre en évidence en raison de la grande variété de souches proposées (38). Il semble toutefois qu'il y ait une diminution de l'incidence des NEC et de la mortalité dans les populations recevant des probiotiques (39). Cependant, aucune souche de probiotique, ni dose, ni schéma d'administration n'ont été approuvés pour cette indication par la *Food and Drug Administration* (27). Une certaine prudence reste donc encore nécessaire, un risque accru de sepsis ayant été décrit après l'administration de probiotiques dans cette population pédiatrique vulnérable (40).

6. DIAGNOSTIC

6.1. Présentation clinique

Le diagnostic de NEC est difficile à poser en raison de la difficulté d'établir des critères reconnus universellement (27). Chez un nouveau-né prématuré, la NEC survient en général autour de la première semaine de vie, en moyenne vers 7 jours, plus précocement que chez les nouveau-nés plus proches du terme

(9). Le tableau clinique classique d'un patient développant une NEC comprend une intolérance à l'alimentation entérale avec l'apparition de résidus alimentaires non digérés ou biliaires, d'une distension abdominale, d'un érythème péri-ombilical et de selles sanglantes. A ces signes cliniques peuvent s'ajouter une instabilité hémodynamique globale de l'enfant (tachypnée, apnées, léthargie, instabilité thermique) (18,41,42). Ces signes-ci ne suffisent bien entendu pas à poser le diagnostic et le recours à des examens biologiques et radiologiques est essentiel.

6.2. Laboratoire

Il n'existe, pour le moment, pas un marqueur biologique assez sensible ou spécifique pouvant être utilisé pour poser le diagnostic de NEC (18). Les examens de laboratoire les plus souvent utilisés sont donc ceux pris en compte dans la classification de Bell modifiée : les thrombocytes, les neutrophiles et le pH sanguin (7).

La revue de la littérature retrouve en effet que la formule sanguine est essentielle, en particulier en ce qui concerne les thrombocytes. Une baisse des thrombocytes en-dessous de 100G/l ou une diminution rapide de ceux-ci sont des facteurs de mauvais pronostic chez un nouveau-né (43,44). Comme souvent dans une infection, une leucocytose avec prédominance neutrophilique est présente, cependant une neutropénie secondaire à une migration des neutrophiles dans la cavité péritonéale peut également être observée (41). De même, il semblerait qu'une éosinophilie à la formule puisse être un bon indicateur pour le développement de complications après la NEC (45).

Une revue des marqueurs sanguins potentiellement utile au moment du diagnostic de NEC confirme que les outils existant (CRP, *Platelet-Activating Factor*, *Intestinal-Fatty Acid Binding Protein*) sont surtout révélateurs d'une inflammation systémique, mais ne se sont pas révélés spécifiques (46).

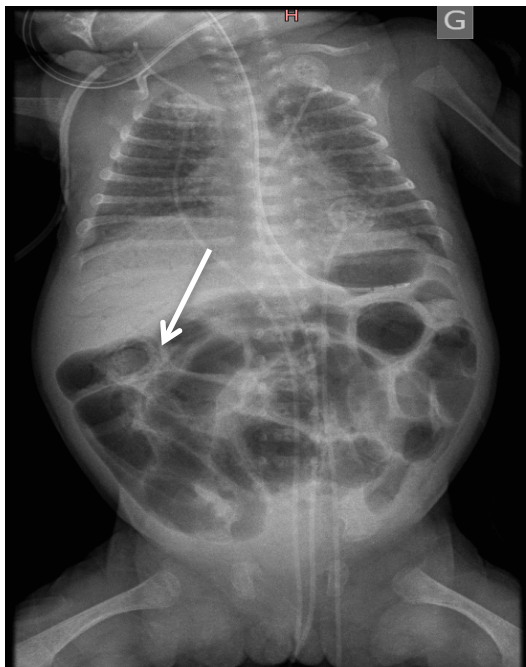
6.3. Radiologie

Des examens radiologiques répétés sont essentiels pour évaluer un patient avec suspicion de NEC afin d'aider à poser le diagnostic puis à suivre l'évolution de la maladie (47,48). Sur une radiographie de l'abdomen, la présence d'une pneumatose intestinale (Illustration 1) et/ou d'une aéroportie (Illustration 2) sont caractéristiques d'une NEC. Un pneumopéritoine est évocateur d'une perforation digestive (Illustrations 3). Des signes plus précoces peuvent également être mis en évidence tels que des anses digestives dilatées, une diminution de l'aération du tube digestif ou des anses visualisées comme remplies de liquide (42). Ces éléments ne sont pas simples à évaluer dans ce contexte et une étude a récemment confirmé l'importance de l'expérience clinique et du travail multidisciplinaire dans l'évaluation de radiographies de l'abdomen (49). L'échographie abdominale couplée au doppler couleur est désormais reconnue comme étant un outil essentiel dans l'évaluation de ces enfants (48,50,51). Elle permet d'évaluer également la viabilité de l'intestin, le péristaltisme, la paroi intestinale avec la présence ou non de pneumatose, et la présence de liquide libre (48). Comme toujours, l'échographie abdominale reste très opérateur-dépendante.

Enfin, une équipe a récemment montré que la spectroscopie proche infrarouge ou *NIRS* au niveau abdominal, reflet de la perfusion digestive, serait plus basse et présenterait une plus grande variabilité chez les patients

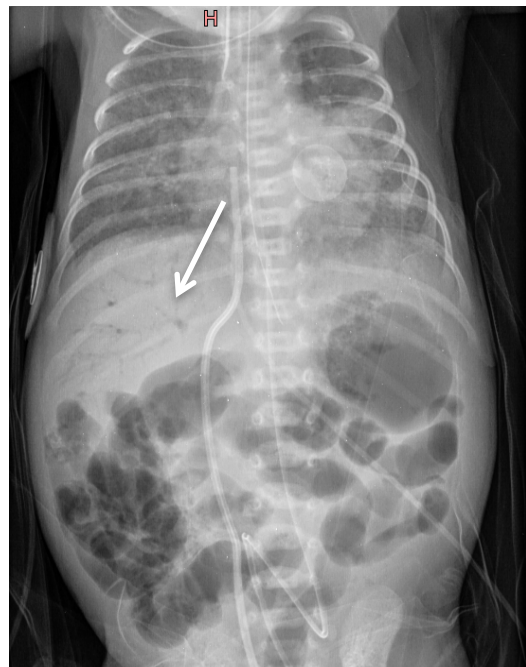
présentant une NEC. Elle pourrait donc servir comme outil de détection précoce des NEC en étudiant l'oxygénation dans de la vascularisation splanchnique (34).

Illustration 1 Pneumatose intestinale avec double-contour de la paroi intestinale (flèche)



Source : Hôpitaux Universitaires de Genève

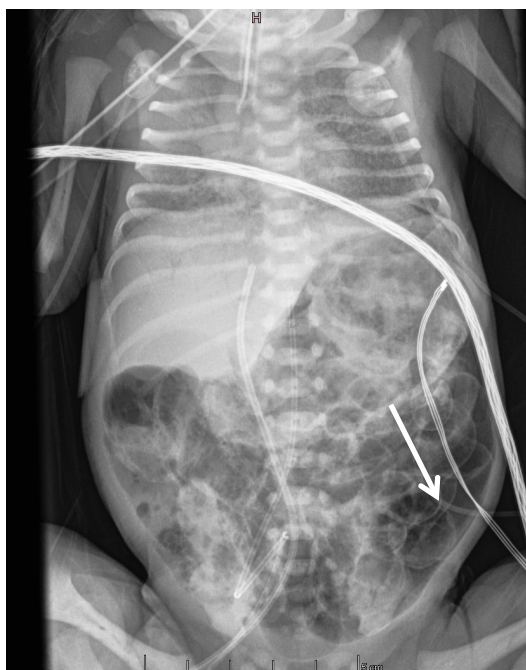
Illustration 2 Aéroportie (flèche)



Source : Hôpitaux Universitaires de Genève

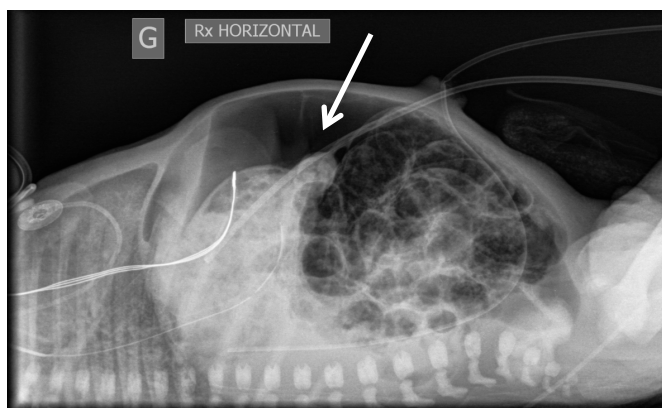
Illustrations 3 A et B Pneumopéritoine (flèches)

A



Source : Hôpitaux Universitaires de Genève

B



Source : Hôpitaux Universitaires de Genève

6.4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de NEC peut être difficile à poser, peu importe le stade de la maladie. Des signes cliniques subtils tels que la labilité thermique, l'augmentation des apnées, des besoins en oxygène, peuvent également être les témoins d'un sepsis débutant, sans NEC associée. D'une façon générale, la NEC est une imitatrice et le diagnostic différentiel doit inclure un volvulus ou une obstruction intestinale (41).

Une ischémie intestinale sur un bas débit cardiaque secondaire à une cardiopathie congénitale provoquera une atteinte de tout l'intestin. Une maladie de Hirschsprung aura tendance à se manifester le plus fréquemment au niveau du colon et concernera plus volontiers des enfants à terme. Enfin, l'intolérance aux protéines de lait de vache peut également avoir une présentation proche dans sa forme entéropathique, mais surviendra préférentiellement chez des nouveau-nés à terme et dans les premières semaines de vie (42).

L'entité qui a le plus longtemps été confondue avec une NEC reste la perforation intestinale focale (52). Si cette pathologie est reconnue rapidement et traitée adéquatement, le pronostic est excellent. Un traitement d'un canal artériel perméable par indométhacine (53) ou l'administration de corticostéroïdes (54) sont des facteurs de risque reconnus pour la perforation intestinale spontanée et doivent être recherchés à l'anamnèse. Le diagnostic est posé lors de la laparotomie exploratrice, il y a donc très vraisemblablement des biais dans de nombreuses études, avec des perforations intestinales focales non identifiées qui ont été considérées comme des NEC lorsque celle-ci ont été traitées de façon conservatrices.

7. PRISE EN CHARGE

7.1. Prise en charge conservatrice

L'étiologie peu claire de la NEC ne permet pas d'avoir des stratégies thérapeutiques spécifiques (55).

La prise en charge des enfants présentant une NEC est globalement uniforme sur le plan médical, même s'il existe une grande hétérogénéité dans la façon de mettre en œuvre concrètement ces traitements (56). La première étape est de mettre l'enfant à jeun dès la suspicion de NEC avec une sonde oro-gastrique en aspiration et une alimentation parentérale (20,41). Une antibiothérapie intraveineuse fait également partie du traitement de première ligne, combinant généralement plusieurs classes d'antibiotiques (20). Cependant il n'y a aucune étude qui a pu montrer jusqu'à ce jour la supériorité d'un traitement ou d'une combinaison de traitements spécifiques. La durée du traitement ne fait pas non plus l'objet d'un consensus (57). Lors de toute cette période, le patient doit aussi bénéficier du soutien hémodynamique et respiratoire nécessaire, le temps de retrouver une stabilité clinique.

De nouvelles stratégies devant être explorées pour limiter la mortalité et la morbidité de cette maladie et une piste proposée pourrait être la thérapie hyperbare qui a montré des résultats encourageant dans un modèle expérimental animal (58) et dans une étude pilote sur 8 nouveau-nés qui ont vu leur état s'améliorer très rapidement après les premières séances en caisson hyperbare (59). Mais tout reste à faire pour en démontrer l'efficacité, la faisabilité et la sécurité de cette thérapeutique chez des patients si vulnérables.

Une surveillance clinique, biologique et radiologique étroite de ces enfants est nécessaire afin d'adapter le traitement et d'envisager un changement de stratégie thérapeutique précoce comme une éventuelle chirurgie.

7.2. Prise en charge chirurgicale

La chirurgie représente la seconde ligne de traitement de la NEC. Elle a pour but de retirer ou exclure (par stomie intestinale en amont) le segment intestinal nécrotique et ainsi contrôler le sepsis à point de départ digestif (60). Lorsqu'une intervention chirurgicale est nécessaire, la littérature a montré que la mortalité de ces patients augmentait par rapport aux enfants pris en charge uniquement médicalement (10). La seule indication opératoire reconnue qui ne souffre d'aucune contestation est la perforation digestive (12,20), mais un pneumopéritoine n'est pas toujours visible à la radiographie en cas de perforation couverte (50). D'autres indications plus vagues ont été proposées, telles qu'une dégradation clinique malgré un traitement médical maximal et optimal, une masse abdominale avec une obstruction intestinale ou un sepsis persistant (12). Certains chirurgiens considèrent également la thrombocytopénie et une augmentation du syndrome inflammatoire biologique, ou l'aéroportie, ou une anse sentinelle aux radiographies répétées comme des indications absolues à une procédure chirurgicale (56). Bien souvent, l'expérience personnelle du chirurgien va finalement compter d'avantage que d'éventuels éléments objectifs dans la décision d'intervenir chirurgicalement (61).

Deux options chirurgicales sont utilisées : le drainage péritonéal (Illustration 4) et la laparotomie exploratrice (Illustrations 5) (27).

En 1977, les premiers cas de prise en charge de NEC par drainage péritonéal sont rapportés dans la littérature (62). Il s'agit d'enfants très malades, chez qui l'instabilité clinique rendrait une anesthésie générale et une laparotomie exploratrice beaucoup trop risquée. Le drainage péritonéal peut alors être effectué au lit du patient, sous anesthésie locale. Il consiste à effectuer une incision abdominale et de placer un drain, le plus souvent en fosse iliaque droite, permettant ainsi l'évacuation d'air, de liquide ou de selles, ainsi que des rinçages. Cette technique permet de stabiliser l'enfant avant une éventuelle laparotomie qui prendrait place dans un second temps, si elle s'avère nécessaire. Une enquête en 2005 a montré que 95% des chirurgiens britanniques utilisent le drainage péritonéal et 42% l'utilisent en première intention chez tous leurs patients présentant une NEC et nécessitant une intervention chirurgicale (56).

Lors d'une laparotomie exploratrice, plusieurs types de procédures peuvent être effectuées. Dans la très large majorité des cas, la prise en charge consiste en une résection intestinale et la confection d'une stomie. On peut également effectuer une anastomose primaire dans certains rares cas, évitant ainsi les complications liées aux stomies (déshydratation, troubles électrolytiques, prolapsus, retard nutritionnel). Cette technique est de plus en plus utilisée par les chirurgiens, même dans des cas de NEC sévères (12). Elle n'a pas montré d'augmentation de la mortalité par rapport aux cas avec confection de stomies, mais aucune étude randomisée n'a encore été publiée sur le sujet (12). Dans les cas d'atteinte étendue du tube digestif (>75% de l'intestin grêle et du colon touché), deux techniques ont été décrites ayant pour objectif toutes deux de préserver le plus possible de longueur du tube digestif et de réaliser une chirurgie très rapide pour ne pas exposer l'enfant à une longue intervention risquée. Il s'agit de la résection intestinale des segments les plus atteints, suivie de la mise en place de clips de part et d'autre de la résection (« clip and drop ») et d'effectuer une deuxième intervention à 48-72h, après stabilisation du patient, pour confectionner les anastomoses digestives et/ou la stomie (63).

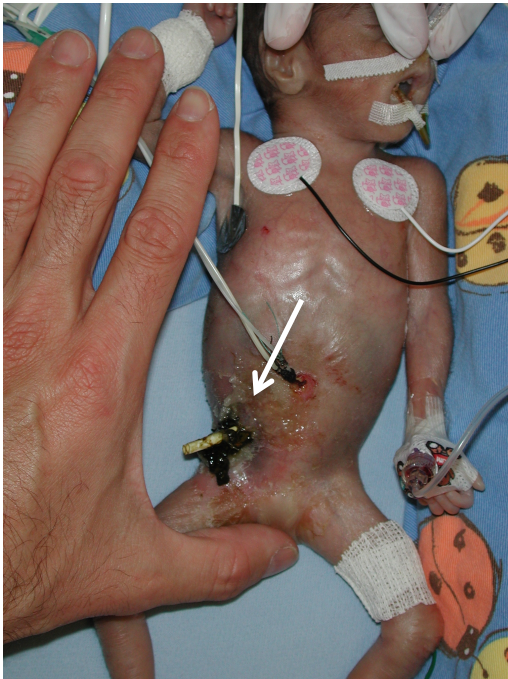
Cette technique rapide est surtout utilisée pour la prise en charge d'enfants instables ou dans des cas de NEC multifocales chez qui la création de stomies multiples serait compliquée (64,65). La seconde technique consiste à confectionner une jéjunostomie proximale de dérivation sans résection intestinale (66). Cette procédure n'est pas sans risque, son indication doit être réservée à des cas très spécifiques. Une seconde laparotomie devra souvent être effectuée 6 à 8 semaines plus tard (12).

La procédure choisie doit bien entendu être adaptée à la situation clinique de l'enfant, à son poids et à l'étendue de la maladie au niveau du tube digestif.

En ce qui concerne le drainage péritonéal et la laparotomie exploratrice, la supériorité d'une méthode par rapport à l'autre n'a pas pu être démontrée jusqu'à présent malgré deux études cliniques randomisées (67,68) et une méta-analyse combinant les résultats des 185 patients concernés par ces deux études (69). Une étude rétrospective sur une très large cohorte nord-américaine, 17'159 cas de NEC II et III chez des patients avec très petit poids de naissance (401-1500 grammes), a cependant montré une augmentation franche de la mortalité chez les enfants qui n'étaient pris en charge qu'avec un drainage péritonéal (10). Ceci peut probablement être expliqué par fait que le drainage péritonéal est souvent pratiqué au lit du patient chez des enfants plus instables cliniquement.

Si la laparotomie reste l'option privilégiée, une revue de la littérature publiée en 2013 s'est intéressée à la place de la laparoscopie dans la NEC (70). Les auteurs ont identifié 44 patients ayant bénéficiés d'une laparoscopie avec ou sans insufflation de gaz et ayant un poids au moment de l'intervention compris entre 500 grammes et 2900 grammes. Il s'agit de séries de cas ou de cas uniques rapportés, mais en aucun cas d'études randomisées. Les auteurs envisagent la laparoscopie comme une aide au diagnostic de NEC, ou afin de faire le point sur l'étendue de la maladie en diminuant le stress opératoire lié à une chirurgie ouverte. Mais la laparoscopie pourrait surtout avoir sa place dans l'identification des cas ne nécessitant pas d'intervention supplémentaire, comme ce fut le cas chez un cinquième des patients de cette série.

Illustration 4 Drainage péritonéal en fosse iliaque droite (flèche)



Photos : Dr G. La Scala

Illustrations 5 A et B Laparotomies exploratrices avec anses digestives ischémiques et nécrotiques

A



Photo : Dr G. La Scala

B

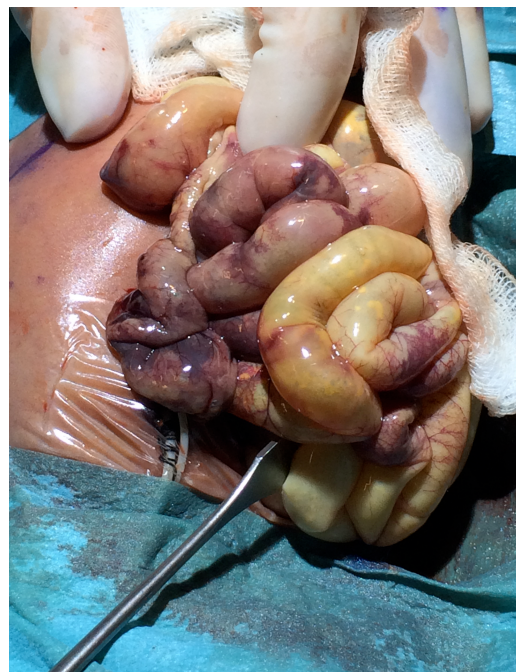


Photo : D. Arni

8. COMPLICATIONS

Hormis une mortalité globale encore élevée (10), la NEC compte d'autres types de complication. Une étude portant sur 51 cas de NEC traités chirurgicalement a montré un taux global de complication compris entre 29% chez les enfants de plus de 28 semaines de gestation et 47% chez ceux de moins de 28 semaines de gestation (71). Le faible effectif de cette série n'a en revanche pas permis de mettre en évidence de différence dans la survenue de complications spécifiques (prolapsus de stomie, sténose, abcès, infection de plaie ou déhiscence). Lorsqu'une stomie est confectionnée pendant la chirurgie initiale, une remise en continuité avec anastomose digestive sera nécessaire. Avant que celle-ci puisse avoir lieu, une opacification du tube digestif est recommandée afin de s'assurer de la perméabilité du segment d'intestin exclu jusqu'ici (72). En effet, la sténose intestinale est une des complications les plus fréquentes de la NEC, elle concerne environ 9 % des patients (73). Une récente étude rétrospective évaluant l'utilité de réaliser une opacification du tube digestif avant une remise en continuité a retrouvé des sténoses exclusivement chez les patients avec un antécédent de NEC (74). Le site de sténose le plus fréquent est le colon et les sténoses surviennent principalement chez des patients ayant été traité de façon conservatrice (75).

Les soignants s'efforcent le plus souvent d'effectuer le rétablissement de continuité avant le retour à domicile de l'enfant, si une complication ne les oblige pas à anticiper l'intervention (retard de croissance lié à un débit de stomie important, effets indésirables de la nutrition parentérale) (75,76). Mais il n'existe toujours pas de réel consensus concernant le moment idéal auquel ce geste devrait avoir lieu et la littérature est plutôt rare comme le rapporte une méta-analyse parue en 2012 (77). Le poids de l'enfant guide souvent les soignants dans le choix du moment idéal pour cette intervention afin de minimiser les complications pouvant survenir après ce geste (obstruction, éventration, lâchage d'anastomose, fistule entéro-cutanée, perforation intestinale, infection de plaie) (78), même s'il semble qu'au final le poids ne soit pas un bon indicateur de la survenue de complications (76).

Selon une étude évaluant l'impact de la localisation de la NEC au niveau du tube digestif sur le pronostic de patients avec une prise en charge chirurgicale a montré que dans les cas d'atteinte au niveau du grêle, la durée de séjour, la mortalité intra-hospitalière et le coût de l'hospitalisation sont plus élevés que dans les cas de NEC touchant le grêle et le colon ou juste le colon (79).

Chez les enfants nés prématurément, le syndrome de grêle court est causé principalement par la NEC et a pour conséquence une insuffisance intestinale (73,80). Dans ce contexte, les enfants sont souvent dépendant à long terme d'une nutrition parentérale, dont les facteurs principaux du pronostic de sevrage sont la présence de la valve iléo-caecale et la longueur de l'intestin grêle restant (81,82).

La NEC a également des conséquences sur le plan neuro-développemental. En effet, une étude portant sur 2948 enfants nés avec un poids de naissance inférieur à 1000 grammes étant toujours en vie entre 18 et 22 mois, dont 245 cas de NEC, a permis de mettre en évidence une augmentation significative du risque de retard neuro-développemental et neuro-sensoriel chez les patients traités chirurgicalement pour une NEC (83). Ceci pourrait être expliqué en partie par un retard de croissance global et en particulier du périmètre crânien chez ces patients. Enfin, cette population d'enfants traités chirurgicalement présente également plus de

leucomalacies périventriculaires et de dysplasies bronchopulmonaires nécessitant des stéroïdes, signe de la gravité de la maladie (83).

9. PRESENTATION ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE

La NEC est donc une maladie complexe, pour laquelle les consensus relatif au processus diagnostique et à la prise en charge manquent et l'*evidence based medicine* est encore rare. Devant la grande variabilité de la prise en charge de ces enfants entre les différents centres hospitaliers (2), il nous a semblé nécessaire de revenir sur notre propre expérience.

Nous avons donc effectué une étude rétrospective ayant pour objectif de décrire la cohorte de patients hospitalisés aux Hôpitaux Universitaires de Genève entre 1991 et 2011 avec un diagnostic de NEC avérée ainsi que leur *outcome*.

Le second objectif de cette étude est d'appliquer des scores de la littérature développés spécifiquement pour des patients présentant une NEC et dans le but d'identifier d'éventuels outils pour optimiser les processus décisionnels (3–5). Ces scores ont été calculés individuellement pour chaque patient de notre cohorte selon la méthodologie originale afin d'évaluer l'existence d'un accord entre l'évolution prévue par le score et la réalité. Les *outcomes* étudiés étaient le besoin d'une chirurgie et la survie du patient.

10. MATERIEL ET METHODES

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés dans le service de Néonatalogie et de Soins Intensifs Pédiatriques des Hôpitaux Universitaires de Genève entre 1991 et 2011, soit sur une période de 20 ans. Nous avons identifié les patients présentant une NEC confirmée (stades II et III de Bell (6,7)) en croisant les données de plusieurs bases de données (service de Néonatalogie et de Soins Intensifs Pédiatriques, service de la facturation selon la Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition, service du contrôle de l'infection, statistique du bloc opératoire). Les patients présentant une suspicion de NEC (stade de Bell I) ou une perforation intestinale spontanée ont été exclus. Nous avons effectué une revue rétrospective des dossiers des patients avec une NEC confirmée.

Nous avons relevé dans les dossiers infirmiers et médicaux des patients inclus les caractéristiques suivantes :

- Données démographiques : âge gestationnel à la naissance, poids de naissance, genre
- Age au moment du diagnostic de NEC
- Stade de la NEC selon la classification de Bell
- Critères cliniques : érythème de la paroi abdominale, masse abdominale palpable, soutien par vasopresseurs
- Valeurs de laboratoires depuis le diagnostic de NEC, jour 0, jour qu'au jour 7 ou jusqu'à une éventuelle chirurgie par laparotomie. La pire valeur des variables suivantes a été relevée: formule sanguine avec hémoglobine, leucocytes, répartition leucocytaire et thrombocytes, natrémie, lactates, pH sanguin
- Présence d'hémocultures positives
- Critères radiologiques de radiographies conventionnelles: pneumopéritoine, aéroportie, anse digestive fixe, pneumatose intestinale

- Procédure chirurgicale : drainage péritonéal, laparotomie
- Décès

Trois scores développés spécifiquement pour les patients présentant une NEC ont été calculés individuellement pour chacun des patients en respectant la méthodologie des publications originales. Il s'agit du *NEC-score* (3), du *Metabolic Derangement Acuity Score (MDAS)* (4) et d'un score développé aux Etats-Unis, à Détroit (*Detroit-score*) (5) (Tableau 2).

Tableau 2 Description des scores. Signification des seuil : ¹ Augmentation du risque de décès si >4 ; ² Intervention chirurgicale à considérer si ≥3 ; ³ Augmentation du risque de nécessité une intervention chirurgicale si ≥3. *Nombre de patients avec toutes les variables nécessaires au calcul des scores dans la cohorte genevoise. I/T rapport neutrophiles immatures sur totaux.

Score	Population	Variables	Seuil	Cohorte genevoise*
<i>NEC score</i>	NEC stade I-III	Age gestationnel Stade de Bell Plaquettes Lactates	Score > 4/8 ¹	N=34
<i>MDAS</i>	NEC sans pneumopéritoine	Hémoculture positive Acidose (pH <7.25) Déviation gauche (I/T >0.2) [†] Hyponatrémie (< 130mmol/l) Thrombocytopenie (< 50G/l) Hypotension (utilisation de vasopresseurs) Leucopénie (< 2G/l)	Score ≥ 3/7 ²	N=39
<i>Detroit score</i>	NEC stade II-III	Erythème abdominal Masse abdominale palpable Hypotension (utilisation de vasopresseurs) Pneumopéritoine Aéroportie Anse intestinale fixe Pneumatose intestinale Acidose (pH <7.25) Hémoculture positive Hyponatrémie (< 130mmol/l) Thrombocytopenie (< 50G/l) Déviation gauche (I/T >0.2) [†] Leucopénie (< 2G/l)	Score ≥ 3/13 ³	N=57

10.1. NEC-Score

Le premier score calculé est le *NEC-score* (3). Il a été développé rétrospectivement à partir des données de 128 patients traités entre 1980 et 2002 pour une NEC (stades de Bell I, II et III) dans un centre tertiaire allemand. Le premier but de cette étude est d'évaluer un potentiel lien entre des valeurs de laboratoire au moment de la décision de traiter l'enfant de façon conservatrice ou de procéder à une intervention chirurgicale, le stade de Bell, le poids de naissance, l'âge gestationnel et la survie. Le deuxième objectif est de déterminer l'existence

d'une association entre ces résultats de laboratoire pré-décisionnel et le type de prise en charge effectuée (conservatrice vs. chirurgicale) ainsi qu'une association entre la prise en charge et la survie.

Les quatre variables prises en compte dans le calcul du score (Tableau 2) sont pondérées de 0 à 2 avec un seuil à 4.5 et un score maximum à 8. Au final, le *NEC-score* a été calculé pour 97 patients dans la publication originale. Il n'a, à notre connaissance, pas été testé sur une autre population à ce jour, que ce soit de façon rétrospective ou prospective.

10.2. Metabolic Derangement Acuity Score (MDAS)

Le deuxième score calculé est le *MDAS* (4). Ce score a également été développé de façon rétrospective sur une cohorte de 35 enfants pris en charge de mars 2005 à juillet 2008 pour une NEC sans mise en évidence de pneumopéritoine. Cette étude analyse la relation entre sept variables (dont 6 variables continues traitées de façon binaire en fonction de seuils définis (Tableau 2)) et la décision de prise en charge conservatrice ou chirurgicale. Ce score n'utilise pas de pondération dans le but de simplifier son utilisation clinique, au lit du malade. Un seuil de 3 a été défini pour considérer une prise en charge chirurgicale. A notre connaissance, ce score a été testé une seule fois dans une autre population de façon rétrospective, sans réellement se révéler convaincant (88).

10.3. Detroit-Score

Enfin le troisième score calculé est le *Detroit-Score* (5). Il s'agit encore d'un score développé de façon rétrospective sur une cohorte de 197 patients référés pour la prise en charge d'une NEC entre 2001 et 2010 dans un centre tertiaire nord-américain. Il a pour objectif d'aider à mieux identifier la nécessité d'intervenir chirurgicalement chez ces enfants. Ce score comprend treize variables cliniques, radiologiques et biologiques. Les variables continues sont également traitées de façon binaire selon des seuils définis, et identiques à ceux rapportés dans le *MDAS* (Tableau 2). Un seuil de 4 a été défini comme étant critique pour envisager une intervention chirurgicale. Ce score n'a pas encore pu être évalué dans une autre population compte tenu de sa récente publication.

Ces scores ont été choisis parmi plusieurs scores existants (84–88) pour deux raisons :

1. Ils ont été conçus spécifiquement pour des patients présentant une entérocolite nécrosante et n'étaient donc pas des scores pré-existants appliqués à cette pathologie
2. Les variables de ces scores sont simples à appliquer au lit du patient et ne nécessitent pas de tests de laboratoire inhabituels. Ils sont donc pratiques à utiliser.

Selon ces scores, les variables sont définies de la façon suivante, avec les mêmes seuils que dans les publications originales :

- Acidose : pH < 7.25
- Hypotension : utilisation de vasopresseurs
- Thrombocytopénie : thrombocytes <50G/l

- Hyponatrémie : Natrémie <130mmol/l
- Leucopénie : leucocytes < 2G/l
- Déviation gauche ou « bandémie » : rapport leucocytes immatures / leucocytes totaux > 0.2

Le MDAS a été calculé uniquement chez les patients ne présentant pas de pneumopéritoine, comme voulu par la publication originale du score.

Les images radiologiques ont été revues par un radiologue.

Les deux *outcomes* étudiés sont premièrement la nécessité d'une intervention chirurgicale (drainage péritonéal ou laparotomie) et la survie du patient.

Les données ont été récoltées puis traitées de façon anonyme.

10.4. Analyses statistiques

Les données descriptives sont rapportées sous forme de médianes et d'écarts interquartiles (IQR) ou de proportions. Le test de Fisher a été utilisé pour la comparaison de variables catégorielles. Pour les variables continues, c'est le test de Mann-Whitney qui a été utilisé. Une différence statistiquement significative a été définie par une valeur $p < 0.05$.

Une mesure de l'accord existant entre les deux *outcomes* et les trois scores dans la cohorte genevoise ainsi que l'analyse d'un accord interscore ont été effectués en utilisant la statistique de Kappa (κ). Ce test statistique est purement descriptif et ne recherche pas à être significatif. L'accord entre deux objets se mesure entre -1 et +1. Une valeur de -1 représente une absence totale d'accord, tandis qu'une valeur de +1 représente un accord parfait (89).

La sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) des scores ont également été calculées.

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Stata 12.0 (StataCorp, College Station, Tx, USA).

Enfin, le protocole de cette étude a été approuvé par la commission cantonale d'éthique de la recherche du canton de Genève, sous le numéro de référence CER 12-146R.

11. RESULTATS

11.1. Caractéristiques de la cohorte

Entre 1991 et 2011, il y a eu 100'172 naissances dans le canton de Genève. Parmi ceux-ci, 72'140 (72%) sont nés aux Hôpitaux Universitaires de Genève, dont 1'349 (1.35%) sont nés avec un poids de naissance inférieur à 1500 grammes et 452 (0.45%) avec un poids de naissance inférieur à 1000 grammes. Au cours de cette période, 57 patients ont présenté une NEC confirmée, stade II ou III. Vingt-six patients ont eu une NEC stade II (46%) et 31 (54%) une NEC stade III. La répartition des cas de NEC au fil des années est représentée dans le tableau 3. Les NEC stade II sont significativement plus nombreuses que les NEC stade III dans la période allant 1991 à

2001 comparativement à celle allant de 2002 à 2011 ($p = .001$). Les enfants nés entre 2002 et 2011 sont significativement plus jeunes ($p = 0.05$) et ont un poids de naissance plus faible ($p = 0.006$). Dans la cohorte genevoise, l'incidence de la NEC chez les bébés avec un poids de naissance inférieur à 1500 grammes est de 3.56%. Les caractéristiques démographiques de la cohorte et de sous-groupes constitués de patients ayant eu une chirurgie ou étant décédés sont présentées dans le tableau 5. Une intervention chirurgicale a été nécessaire chez 26 patients (46%), parmi lesquels 15 (58%) ont eu une laparotomie exploratrice et 11 (42%) ont eu un drainage péritonéal dans un premier temps avant d'avoir dans un deuxième temps une laparotomie exploratrice. Vingt-quatre patients sont décédés (42%). Le tableau 4 montre la répartition des prises en charge conservatrice et chirurgicale selon le stade de la NEC et le taux de survie de ces patients. La comparaison entre les périodes 1991 – 2001 et 2002 – 2011 révèle une absence de différence concernant la façon de prendre en charge ces enfants entre ces deux périodes (conservatrice vs chirurgicale) ($p = 0.2$). Les variables utilisées pour le calcul des scores sont rapportées dans le tableau 6 en fonction des deux *outcomes* étudiés (chirurgie et décès).

11.2. Scores

Le *Detroit-score* (5) a été calculé pour l'ensemble des patients de la cohorte. Le score médian est de 5 (IQR 4 – 7). Le *NEC Score* (3) a pu être calculé pour 34 patients. En effet, la mesure des lactates n'était pas disponible avant 2001. Le score médian est de 7 (IQR 6 – 8). Enfin le *MDAS* (4) a été calculé pour 39 patients, ceux ne présentant pas de pneumopéritoine. Le score médian est de 3 (IQR 1 – 4). Le tableau 7 présente les résultats de la statistique de Kappa décrivant l'accord existant entre la prédiction des 3 scores par rapport aux 2 *outcomes* étudiés (la chirurgie et la mortalité). L'accord (κ) varie entre 0.12 et 0.41 en ce qui concerne la chirurgie et entre 0.04 et 0.27 pour la mortalité. L'analyse de l'accord entre les différents scores varie entre 0.0 et 0.26 (tableau 8). Les résultats du test de κ représentent un très faible accord.

La spécificité varie de 8 à 59% et la VPP entre 40 et 62% (tableau 7).

Tableau 3 Cas de NEC survenus à Genève entre 1991 et 2011 avec la répartition par années des NEC stade II et stade III. Un « effet-temps » significatif ($p < .001$) est mis en évidence concernant les stades des NEC avec davantage de stade II dans les années allant de 1991 à 2001 comparé à la période 2002 à 2011 où plus de NEC stade III sont survenues.

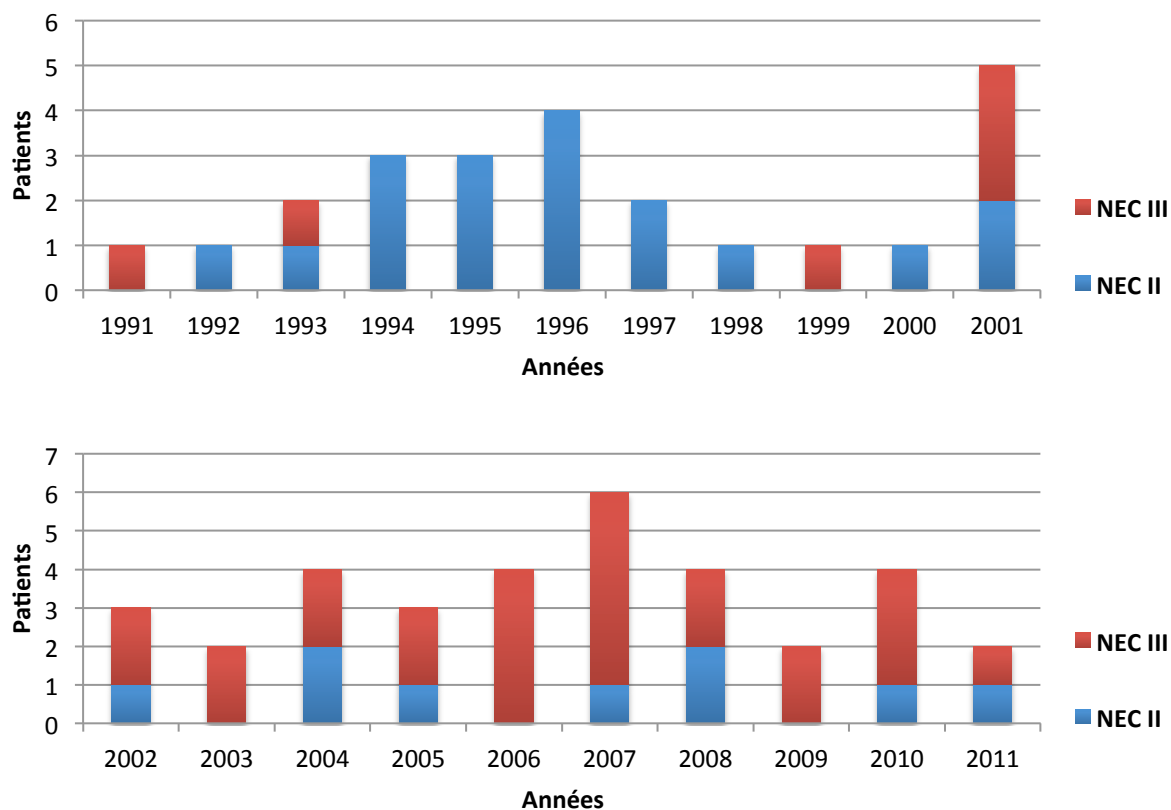


Tableau 4 Prise en charge des cas de NEC stade II et III et la survie de ces patients.

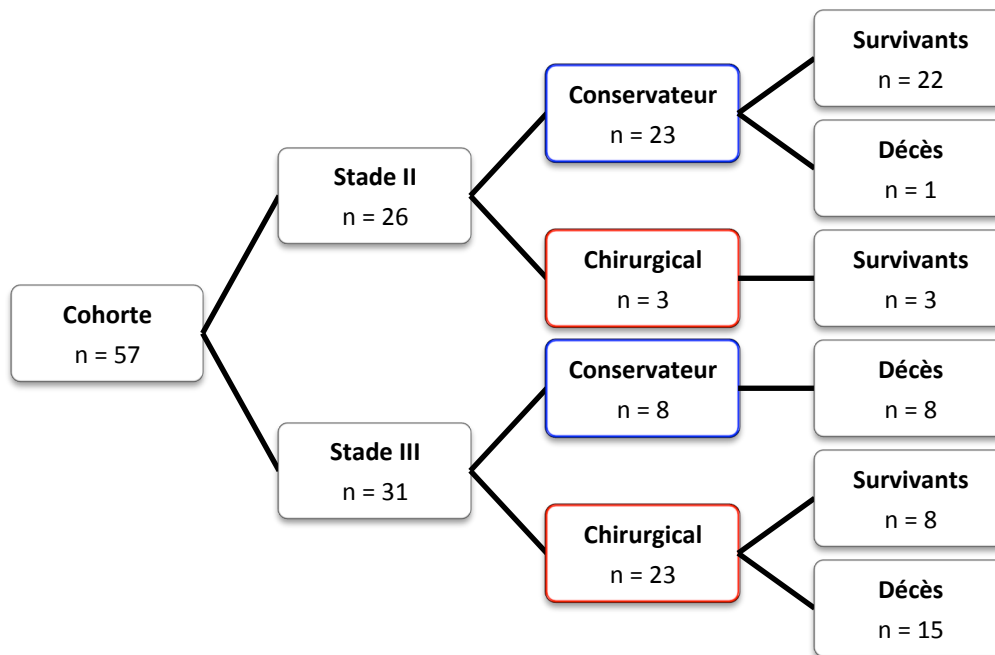


Tableau 5 Données démographiques de la cohorte genevoise. Les résultats sont présentés par soit par la médiane (IQR) ou le nombre de patients concernés (%).

Données démographiques		Patients	Chirurgie		Valeur p	Décès		Valeur p
			Non (n=31)	Oui (n=26)		Non (n=33)	Oui (n=24)	
Age gestationnel	n=57	27 5/7 (25 4/7 – 30 5/7)	27 5/7 (25 6/7 – 30 5/7)	27 4/7 (25 3/7 – 31 0/7)	0.82	29 1/7 (27 3/7 – 31 0/7)	26 4/7 (25 1/7 – 28 2/7)	<0.001
Poids de naissance (gr)	n=57	950 (700 - 1320)	1000 (700 – 1320)	790 (700 – 1380)	0.82	1120 (810 – 1340)	710 (620 – 900)	<0.001
Garçons	n=57	29	14 (45%)	15 (58%)	0.35	17 (52%)	12 (50%)	0.91
Age au diagnostic (jours)	n=57	10 (6 - 23)	10 (6 – 16)	11 (6 – 26)	0.60	10 (6 – 17)	12 (6 – 31)	0.26

Tableau 6 Données descriptives de la cohorte concernant les données démographiques, les observations cliniques, radiologiques et biologiques nécessaires au calcul des scores. Pour le détail des scores, voir Table 2.

Les données sont présentées par la médiane (IQR) ou le nombre de patients concernés (%).

*Données non disponibles pour tous les patients de la cohorte.

Variables des scores		Chirurgie			Décès		
		Non (n=31)	Oui (n=26)	Valeur p	Non (n=33)	Oui (n=24)	Valeur p
Age gestationnel	n=57	27 5/7 (25 6/7 – 30 5/7)	27 4/7 (25 3/7 – 31 0/7)	0.82	29 1/7 (27 3/7 – 31 0/7)	26 4/7 (25 1/7 – 28 2/7)	0.01
Stade de Bell	n=57	2 (n=31)	3 (n=26)	<0.001	2 (n=33)	3 (n=24)	<0.001
Erythème abdominal	n=47*	14 (45%)	15 (57%)	0.55	16 (48%)	13 (54%)	0.36
Masse abdominale palpable	n=28*	4 (13%)	4 (15%)	0.69	8 (24%)	0	0.07
Pneumopéritoine	n=57	4 (13%)	14 (54%)	<0.001	5 (15%)	13 (54%)	<0.001
Aéroportie	n=54*	14 (45%)	12 (46%)	1.00	12 (36%)	14 (58%)	0.27
Anse intestinale fixe	n=37*	5 (16%)	7 (27%)	0.73	8 (24%)	4 (17%)	1.00
Pneumatose intestinale	n=57	28 (90%)	16 (62%)	0.01	27 (82%)	17 (71%)	0.36
Hypotension	n=57	11 (35%)	19 (73%)	0.01	10 (30%)	20 (83%)	<0.001
Acidose	n=56*	19 (61%)	23 (88%)	0.04	23 (70%)	19 (79%)	0.36
Lactates (mmol/l)	n=33*	5.2 (2.3 – 8.3)	6.6 (3.4 – 10.4)	0.2	3.9 (2.8 – 5.8)	7.8 (3.9 – 12.8)	0.04
Hémoculture positive	n=57	8 (26%)	10 (38%)	0.4	10 (30%)	8 (33%)	1.00
Déviation gauche	n=56*	18 (58%)	18 (69%)	0.58	21 (64%)	15 (63%)	1.00
Plaquettes (G/l)	n=56*	103 (75-170)	47.5 (23-90)	<0.001	79 (48-128)	49 (22-110)	0.1
Leucocytes (G/l)	n=56*	6.8 (3.6-11.5)	3.55 (2.5-6.9)	0.08	5.6 (2.7-7.2)	6.6 (2.8-17.9)	0.21
Hyponatrémie (mmol/l)	n=56*	132 (127-137)	128 (125-132)	0.12	131 (127-135)	128 (122-136)	0.14

Tableau 7 Comparaison des différents scores. Seul un faible accord (kappa) est trouvé entre les scores et les deux *outcomes* (chirurgie et décès), ainsi qu'une faible spécificité et une faible valeur prédictive positive (VPP) pour les deux *outcomes* dans les trois scores. VPN : Valeur prédictive négative.

Scores	Outcome	Kappa (95% IC)	Sensibilité (95% IC)	Spécificité (95% IC)	VPP (95% IC)	VPN (95% IC)
<i>NEC-score</i> (n=34)	Chirurgie	0.13 (-0.04 – 0.30)	100% -	12% (0-31)	56% (38-74)	100% -
	Décès	0.04 (-0.16 – 0.24)	95% (85-100)	8% (0-24)	62% (45-80)	50% (0-100)
<i>MDAS</i> (n=39)	Chirurgie	0.41 (0.17 – 0.65)	92% (73-100)	59% (40-79)	50% (27-72)	94% (81-100)
	Décès	0.27 (0.02 – 0.52)	82% (54-100)	54% (33-73)	40% (19-63)	88% (71-100)
<i>Detroit-score</i> (n=57)	Chirurgie	0.12 (0.01 – 0.23)	100% -	13% (0-25)	49% (35-63)	100% -
	Décès	0.10 (0.00 – 0.20)	100% -	12% (0.03-24)	45% (31-59)	100% -

Tableau 8 Accord interscore entre les trois différents scores (kappa). Aucun accord n'existe entre les scores.

Scores	Kappa (95% IC)
<i>Detroit-score</i> versus <i>MDAS</i> (n=39)	0.26 (0.05 – 0.47)
<i>Detroit-score</i> versus <i>NEC-score</i> (n=34)	0.00 -
<i>MDAS</i> versus <i>NEC-score</i> (n=34)	0.17 (-0.09 – 0.43)

12. DISCUSSION

L'accord entre les scores et les *outcomes* cliniques mis en évidence par notre étude est très faible tout comme la spécificité et la valeur prédictive positive des trois scores.

La NEC reste un challenge pour les néonatalogues et les chirurgiens pédiatres. Cette maladie se caractérise par une incidence en augmentation et ce malgré une tendance à la baisse des autres morbidités spécifiques aux nouveau-nés prématurés telles que : le sepsis néonatal précoce et tardif, les pneumopathies chroniques, la rétinopathie sévère du prématuré et les hémorragies intra-ventriculaires sévère (13,14). Il n'existe pas pour le moment de stratégie de prévention réellement efficace, à l'exception de l'allaitement maternel (20) et de l'utilisation de probiotiques (39) et cela reste l'une des principales causes de mortalité des enfants nés prématurément en ayant également un impact médico-économique très important (13,15). La NEC est une maladie complexe, entourée par beaucoup d'incertitudes et dont l'étiologie précise et la prise en charge sont le sujet de débats et pour lesquels les consensus manquent encore (90). La prise en charge repose donc trop fréquemment sur la subjectivité et les expériences personnelles des soignants plutôt que sur l'évidence et l'objectivité (2,16,38).

Heureusement, la classification des NEC selon Bell est utilisée de façon étendue au niveau international et facilite ainsi la comparaison entre les populations étudiées et les différents centres (6,7).

L'utilisation de scores combinant des éléments cliniques et biologiques s'est révélée utile dans différentes situations cliniques afin d'aider à l'évaluation d'une prise en charge, à un processus décisionnel ou à classer une maladie selon sa sévérité. Par exemple, le score d'Apgar utilise cinq signes cliniques objectifs permettant d'évaluer les nouveau-nés à la naissance afin de guider la réanimation néonatale ; il permet également d'effectuer de comparer des groupes d'enfants et des institutions dans des études (91). En cas de suspicion d'appendicite aiguë, le score d'Alavarado est utilisé (92). Il est destiné à aider au processus décisionnel lors d'une suspicion d'appendicite aiguë en permettant de distinguer les patients devant être gardé en observation de ceux nécessitant une intervention chirurgicale au moyen de huit facteurs aisément applicables au lit du patient. Enfin, le score PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) est utilisé comme prédicteur de l'*outcome* de patients admis aux soins intensifs de pédiatrie (93).

En ce qui concerne les NEC, les scores que nous avons évalué se sont révélés utiles dans les publications originales (3–5). Cependant lorsque ces scores ont été calculés pour les patients de la cohorte genevoise présentant une NEC de stade Bell II et III, l'accord entre l'*outcome* prédit et l'*outcome* réel de ces patients s'est révélé très faible. Dans notre cohorte, l'utilité de ces scores ne s'est pas montrée ni convaincante, ni utile en ce qui concerne la prédiction d'une intervention chirurgicale ou de la mortalité. Avec la statistique de kappa, une absence d'accord est représentée par la valeur -1, le 0 correspond à ce qui peut être attendu par chance et un accord parfait correspond à la valeur +1 (89). Les valeurs retrouvées dans notre étude n'ont montré qu'un faible à très faible accord entre les *outcomes* prédits et les *outcomes* réels. Nous n'avons donc pas pu démontré l'utilité de ces scores dans notre cohorte, que cela soit pour l'un ou l'autre des *outcomes*, ceux-ci n'ayant pu être prédits correctement.

Les tests diagnostics ainsi que les scores sont aussi typiquement évalués en décrivant la spécificité, la sensibilité, la VPP et la VPN. Pour être considéré comme utile, on attend d'un score une spécificité et une VPP les plus élevées possibles. Dans notre cohorte, ces deux paramètres n'ont pas atteint de valeur satisfaisante avec une spécificité comprise entre 8% et 59% et une VPP comprise entre 40% et 62%.

Malgré des résultats sans équivoque, nous devons souligner des limitations. L'absence d'accord entre les *outcomes* et les scores dans notre cohorte pourrait être expliquée par plusieurs éléments. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective portant sur l'expérience d'un seul centre avec une population de taille relativement petite. La longue période d'inclusion implique forcément des variations dans la prise en charge de ces patients au cours des années, cependant les variables qui nous intéressent sont identiques au fil des ans et nous comptons peu de données manquantes pour le calcul des scores. De plus, dans la publication originale du *NEC-score* (3), les patients avec une suspicion de NEC (stade de Bell I) ont été inclus ce qui n'était pas le cas dans notre cohorte. En effet, les suspicions de NEC ont été exclues de notre cohorte afin d'éviter tout biais dans l'identification rétrospective de patients sur une période de 20 ans. Cependant, le *NEC-score* n'a pas été développé pour un stade de Bell spécifique, on s'attend donc à ce qu'il soit applicable dans notre population. Cependant, l'incidence des NEC dans notre cohorte reste comparable à celle retrouvée dans le registre du réseau Vermont-Oxford en 2013. Les caractéristiques des patients de notre cohorte sont également comparables à la littérature en ce qui concerne l'âge au diagnostic de la NEC, l'âge gestationnel et le poids de naissance (9). En revanche, le taux de mortalité globale de notre cohorte de 42% est plus élevé que celui rapporté dans une récente étude de cohorte portant sur 17'159 cas de NEC qui atteint 28% (10). Le taux de mortalité élevé pourrait être en partie responsable de l'absence d'accord retrouvée pour l'*outcome* de la mortalité.

Ces considérations peuvent aider à comprendre l'absence d'accord entre les scores et les *outcomes* étudiés dans notre cohorte en revanche, cela n'explique pas l'absence d'accord interscore auquel on aurait pu s'attendre concernant les deux *outcomes* dans une même population. La validité interne de ces scores peut donc être remise en question devant l'absence d'accord interscore. Elle peut être expliquée par une mauvaise discrimination dans le choix des variables sélectionnées pour calculer les scores. Ceci souligne également le manque de validité externe de ces trois scores.

Il n'en demeure pas moins qu'il s'agit de la première étude à évaluer ces trois scores dans une autre population que celle des publications d'origine.

13. CONCLUSION

Cette étude met donc en évidence l'absence d'utilité clinique de ces scores sur les patients de notre cohorte en respectant la méthodologie des publications originales. Nous n'avons pas pu mettre en évidence l'existence d'un accord ni entre les scores et les deux *outcomes* étudiés, ni entre les scores entre eux.

Les scores peuvent assurément être des outils précieux dans la prise en charge des patients et le processus de décision de leur prise en charge. Cependant pour le moment, ceux-ci ne se sont pas révélés utiles dans la

prédiction de l'évolution clinique de ces patients. Des études cliniques prospectives sur ce sujet sont nécessaires et ils nous apporteront certainement plus d'éléments sur la façon de prendre en charge ces enfants présentant une NEC.

14. REFERENCES

1. Raffensberger J. Children's surgery a worldwide history. McFarland & Company. Springer Berlin Heidelberg; 2012.
2. Zani a, Eaton S, Hoellwarth ME, Puri P, Tovar J, Fasching G, et al. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg.* 2015;25:27–33.
3. Kessler U, Mungnirand a, Nelle M, Nimmo a F, Zachariou Z, Berger S. A simple presurgical necrotizing enterocolitis-mortality scoring system. *J Perinatol.* 2006 Dec [cited 2012 Apr 12];26(12):764–8.
4. Tepas JJ, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg.* Elsevier B.V.; 2010 Feb [cited 2012 Apr 12];45(2):310–3; discussion 313–4.
5. Munaco A, Veenstra M, Brownie E, Danielson L, Nagappala K, Klein M. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am surg.* 2015;438–43.
6. Bell M, Ternberg J, Feigin R, Keating J, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978;187:1–7.
7. Walsh MC, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986. p. 179–201.
8. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner C a, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Nov;20(6):498–506.
9. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics.* 2012 Feb [cited 2012 Mar 14];129(2):e298–304.
10. Hull M a., Fisher JG, Gutierrez IM, Jones B a., Kang KH, Kenny M, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: A prospective cohort study. *J Am Coll Surg.* Elsevier Inc; 2014;218(6):1148–55.
11. Guillet R, Stoll BJ, Cotten CM, Gantz M, McDonald S, Poole WK, et al. Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Feb
12. Pierro A. The surgical management of necrotising enterocolitis. *Early Hum Dev.* 2005 Jan [cited 2013 May 29];81(1):79–85.
13. Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, Bell EF, Carlo WA, Laptook AR, et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *NEJM.* 2015;372(4):331–40.
14. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow K a, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics.* 2012 May 21 [cited 2012 May 23];129(6):1019–26.
15. Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP. Cost of Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* Mosby, Inc.; 2013;162(2):243–9.e.1.
16. Obladen M. Necrotizing enterocolitis--150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology.* 2009 Jan [cited 2012 Apr 11];96(4):203–10.
17. Petrosyan M, Guner YS, Williams M, Grishin A, Ford HR. Current concepts regarding the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(4):309–18.
18. Neu J. Necrotizing Enterocolitis : The Mystery Goes On. *Neonatology.* 2014;106(4):289–95.
19. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr.* 1989;115(4):646–51.
20. Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. *Adv Pediatr.* Elsevier Inc; 2013 Jan [cited 2014 Jul 25];60(1):263–79.
21. Neu J. Preterm infant nutrition , gut bacteria , and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(3):285–8.
22. Heida F, van Zoonen A, Hulscher J, te Kiefte B, Wessels R, Kooi E, et al. A necrotizing enterocolitis-associated gut microbiota is already present in the meconium: results of a prospective study. *Clin Infect Dis.* 2016;1:1–29.
23. Gupta RW, Tran L, Norori J, Ferris MJ, Eren AM, Taylor CM, et al. Histamine-2 Receptor Blockers Alter the Fecal Microbiota in Premature Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56(4):397–400.
24. Kuppala VS, Meinen-Derr J, Morrow AL, Schibler KR. Prolonged initial empirical antibiotic treatment is associated with adverse outcomes in premature infants. *J Pediatr.* Mosby, Inc.; 2011 Nov [cited 2014 Jan 27];159(5):720–5.
25. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in

- preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of enterobacter. *J Pediatr*. Elsevier Ltd; 2014;165(1):23–9.
26. Carlisle EM, Morowitz MJ. The intestinal microbiome and necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Jun [cited 2014 Feb 5];25(3):382–7.
 27. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364:255–64.
 28. Gribar SC, Sodhi CP, Richardson WM, Anand RJ, Gittes GK, Branca MF, et al. Reciprocal Expression and Signaling of TLR4 and TLR9 in the Pathogenesis and Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *J Immunol*. 2009;1;182(1):636–46.
 29. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(23):9451–6.
 30. Chen Y, Chang KTE, Lian DWQ, Lu H, Roy S, Lakshmi NK, et al. The role of ischemia in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. Elsevier Inc.; 2016; 51(8) :1255–61.
 31. Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: Where, when, and how. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14(3):152–8.
 32. Watkins DJ, Besner GE. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. Elsevier; 2013 May [cited 2014 Feb 5];22(2):83–7.
 33. Zhang H, Wang F, Feng J. Intestinal microcirculatory dysfunction and neonatal necrotizing. *Chin Med J (Engl)*. 2013;126(9):1771–8.
 34. Patel AK, Lazar D a, Burrin DG, Smith EO, Magliaro TJ, Stark AR, et al. Abdominal Near-Infrared Spectroscopy Measurements Are Lower in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;1–7.
 35. Lucas A, Cole T. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990;336(8730):1519–23.
 36. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010 Apr [cited 2013 May 27];156(4):562–7.e1.
 37. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(10). CD001241.
 38. Caplan M, Frost B. Myth: necrotizing enterocolitis: probiotics will end the disease, and surgical intervention improves the outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. Elsevier Ltd; 2011 Oct [cited 2012 Feb 20];16(5):264–8.
 39. AlFaleh K, Anabrees J. Probiotics for prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;4(4):CD005496.
 40. Lin HC, Hsu CH, Chen HL, Chung MY, Hsu JF, Lien R in, et al. Oral Probiotics Prevent Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics [Internet]*. 2008;122(4):693–700.
 41. Maheshwari A, Schelonka R. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Res Reports Neonatol*. 2011 Aug;39.
 42. Torrazza RM, Li N, Neu J. Decoding the enigma of necrotizing enterocolitis in premature infants. *Pathophysiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;21(1):21–7.
 43. Ververidis M, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Eaton S, Pierro a. The clinical significance of thrombocytopenia in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. 2001 May [cited 2013 May 29];36(5):799–803.
 44. Ragazzi S, Pierro A, Peters M, Fasoli L, Eaton S. Early full blood count and severity of disease in neonates with necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2003;19(5):376–9.
 45. Wahidi L, Sherman J, Miller M, Zaghouani H, Sherman M. Early Persistent Blood Eosinophilia in Necrotizing Enterocolitis Is a Predictor of Late Complications. *Neonatology*. 2015;108:137–42.
 46. Evennett N, Alexander N, Petrov M, Pierro A, Eaton S. A systematic review of serologic tests in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. Elsevier Inc.; 2009 Nov [cited 2012 May 22];44(11):2192–201.
 47. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *Lancet*. 2006;368:1271–83.
 48. Bohnhorst B. Usefulness of abdominal ultrasound in diagnosing necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 Apr 9 [cited 2013 May 29];98(5):446–50.
 49. El-Kady S, Petel D, Baird R. Inter-rater agreement in the evaluation of abdominal radiographs for necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*. Elsevier Inc.; 2014;49(5):733–5.
 50. Faingold R, Daneman A, Tomlinson G, Babyn PS, Manson DE, Mohanta A, et al. Necrotizing enterocolitis: assessment of bowel viability with color doppler US. *Radiology*. 2005;235(2):587–94.
 51. He Y, Zhong Y, Yu J, Cheng C, Wang Z, Li L. Ultrasonography and radiography findings predicted the

- need for surgery in patients with necrotising enterocolitis without pneumoperitoneum. *Acta Paediatr.* 2016;105(4):151–5.
52. Aschner JL, Deluga KS, Metlay L a, Emmens RW, Hendricks-Munoz KD. Spontaneous focal gastrointestinal perforation in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1988 Aug;113(2):364–7.
 53. Alpan G, Eyal F, Vinograd I, Udassin R, Amir G, Mogle P, et al. Localized intestinal perforations after enteral administration of indomethacin in premature infants. *J Pediatr.* 1985;106(2):277–81.
 54. Gordon P, Rutledge J, Sawin R, Thomas S. Early Postnatal Dexamethasone Increases the Risk of Focal Small Bowel Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Perinatol.* 1999;19:573–7.
 55. Terrin G, Scipione A, Curtis M De. Update in Pathogenesis and Prospective in Treatment of Necrotizing Enterocolitis. *Biomed Res Int.* 2014;2014.
 56. Rees CM, Hall NJ, Eaton S, Pierro a. Surgical strategies for necrotising enterocolitis: a survey of practice in the United Kingdom. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Mar [cited 2012 Aug 9];90(2):F152–5.
 57. Shah D, Sinn JKH. Antibiotic regimens for the empirical treatment of newborn infants with necrotising enterocolitis. *Cochrane database Syst Rev.* 2012;8(8):CD007448.
 58. Guven A, Gundogdu G, Uysal B, Cermik H, Kul M, Demirbag S, et al. Hyperbaric oxygen therapy reduces the severity of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *J Pediatr Surg. Elsevier Inc.;* 2009 Mar [cited 2012 Aug 17];44(3):534–40.
 59. Sanchez E. Use of Hyperbaric Oxygenation in Neonatal Patients: A Pilot Study of 8 Patients. *Crit Care Nurs Q.* 2013;36(3):280–9.
 60. Pierro A, Eaton S, Rees CM, De Coppi P, Kiely EM, Peters MJ, et al. Is there a benefit of peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis in newborn infants? *J Pediatr Surg. Elsevier B.V.;* 2010 Nov [cited 2012 Aug 13];45(11):2117–8.
 61. Kosloske A. Indication for operation in necrotizing enterocolitis revisited. *J Pediatr Surg.* 1994;29(5):663–6.
 62. Ein H, Marshall G. Peritoneal Drainage Under Local Anesthesia for Perforations From Necrotizing Enterocolitis. 1977;12(6):963–7.
 63. Vaughan W, Grosfeld J, West K, Scherer III L, Villamizar E, Rescoria F. Avoidance of stomas and delayed anastomosis for bowel necrosis: the “clip and drop-back” technique. *J Pediatr Surg.* 1996;31(4):542–5.
 64. Ron O, Davenport M, Patel S, Kiely E, Pierro A, Hall NJ, et al. Outcomes of the “clip and drop” technique for multifocal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg. Elsevier Inc.;* 2009;44(4):749–54.
 65. Pang KKY, Chao NSY, Wong BPY, Leung MWY, Liu KKW. The clip and drop back technique in the management of multifocal necrotizing enterocolitis: A single centre experience. *Eur J Pediatr Surg.* 2012;22(1):85–90.
 66. Martin BLW, Neblett WW. Early Operation with Intestinal Diversion for Necrotizing Enterocolitis. 1981;16(3):252–5.
 67. Moss RL, Dimmitt R a, Barnhart DC, Sylvester KG, Brown RL, Powell DM, et al. Laparotomy versus peritoneal drainage for necrotizing enterocolitis and perforation. *N Engl J Med.* 2006 May 25;354(21):2225–34.
 68. Rees CM, Eaton S, Kiely EM, Wade AM, McHugh K, Pierro A. Peritoneal drainage or laparotomy for neonatal bowel perforation? A randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2008 Jul [cited 2012 Aug 17];248(1):44–51.
 69. Rao S, Basani L, Simmer K, Samnakay N, Deshpande G. Peritoneal drainage versus laparotomy as initial surgical treatment for perforated necrotizing enterocolitis or spontaneous intestinal perforation in preterm low birth weight infants (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(6). CD006182.
 70. Smith J, Thyoka M. What role does laparoscopy play in the diagnosis and immediate treatment of infants with necrotizing enterocolitis? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013 Apr [cited 2013 May 29];23(4):397–401.
 71. Chwals WJ, Blakely ML, Cheng a, Neville HL, Jaksic T, Cox CS, et al. Surgery-associated complications in necrotizing enterocolitis: A multiinstitutional study. *J Pediatr Surg.* 2001 Nov [cited 2012 Aug 9];36(11):1722–4.
 72. Burnand KM, Zaparackaite I, Lahiri RP, Parsons G, Simon MF, Diane AC, et al. The value of contrast studies in the evaluation of bowel strictures after necrotising enterocolitis. *Pediatr Surg Int.* 2016;32(5):465–70.
 73. Horwitz BJR, Lally KP, Cheu HW, Vazquez WD, Antonio S. Complications after surgical intervention for necrotizing enterocolitis: A multicenter review. *J Pediatr Surg.* 1995;30(7):994–9.
 74. Grant CN, Golden JM, Anselmo DM. Routine contrast enema is not required for all infants prior to ostomy reversal: A 10-year single-center experience. *J Pediatr Surg. Elsevier Inc.;* 2016;12–5.

75. Coran A, Adzick N, Krummel T, Laber J, Shamberger R, Caldamone A. *Pediatric Surgery*, 7th Edition. 2012.
76. Talbot LJ, Sinyard RD, Rialon KL, Englum BR, Tracy ET, Rice HE, et al. Influence of weight at enterostomy reversal on surgical outcomes in infants after emergent neonatal stoma creation. *J Pediatr Surg*. 2017;52(1):35–9.
77. Struijs M-C, Sloots CEJ, Hop WCJ, Tibboel D, Wijnen RMH. The timing of ostomy closure in infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review. *Pediatr Surg Int*. 2012 ;28:667-672
78. O'Connor A, Sawin RS. High morbidity of enterostomy and its closure in premature infants with necrotizing enterocolitis. *Arch Surg*. 1998;133(8):875-880
79. Zhang Y, Ortega G, Camp M, Osen H, Chang DC, Abdullah F. Necrotizing enterocolitis requiring surgery: outcomes by intestinal location of disease in 4371 infants. *J Pediatr Surg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2011 Aug [cited 2011 Sep 26];46(8):1475–81.
80. Petty JK, Ziegler MM. Operative strategies for necrotizing enterocolitis: The prevention and treatment of short-bowel syndrome. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14(3):191–8.
81. Khan FA, Squires RH, Litman HJ, Balint J, Carter BA, Fisher JG, et al. Predictors of Enteral Autonomy in Children with Intestinal Failure: A Multicenter Cohort Study. 2015;
82. Petit L-M, Girard D, Ganousse-Mazeron S, Talbotec C, Pigneur B, Elie C, et al. Weaning Off Prognosis Factors of Home Parenteral Nutrition for Children with Primary Digestive Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62(3):462–8.
83. Hintz SR. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):696–703.
84. Ibáñez V, Couselo M, Marijuán V, Vila JJ, García-Sala C. Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis? *Pediatr Surg Int*. 2012 ;28(3)271-6.
85. Bonnard A, Zamakhshary M, Ein S, Moore A, Kim PCW. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE II) in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500 g? *J Pediatr Surg*. 2008 Jun [cited 2012 Feb 20];43(6):1170–4.
86. Sho S, Neal MD, Sperry J, Hackam DJ. A novel scoring system to predict the development of necrotizing enterocolitis totalis in premature infants. *J Pediatr Surg*. Elsevier Inc.; 2014;49(7):1053–6.
87. Ji J, Ling XB, Zhao Y, Hu Z, Zheng X, Xu Z, et al. A Data-Driven Algorithm Integrating Clinical and Laboratory Features for the Diagnosis and Prognosis of Necrotizing Enterocolitis. 2014;9(2).
88. Fox JR, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD. Early Detection Tool of Intestinal Dysfunction : Impact on Necrotizing Enterocolitis Severity. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):927–32.
89. Viera AJ, Garrett JM. Understanding Interobserver Agreement : The Kappa Statistic. *Fam Med*. 2005;37(May):360–3.
90. Downard CD, Renaud E, St. Peter SD, Abdullah F, Islam S, Saito JM, et al. Treatment of necrotizing enterocolitis: An American pediatric surgical association outcomes and clinical trials committee systematic review. *J Pediatr Surg*, 2012;47(11):2111–22.
91. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. 1953;32(4):260–7.
92. Alvarado a. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med*. 1986;15(5):557–64.
93. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med*. 2013;41(7):1761–73.

15. ARTICLE

Are Scores Reliable in Predicting the Need for Surgery and Mortality in Necrotizing Enterocolitis?

Delphine Arni¹ Oliver Karam² Isabelle Vidal¹ Peter C. Rimensberger² Sylviane Hanquinet³
Barbara E. Wildhaber¹

¹ Division of Pediatric Surgery, Geneva University Hospitals, University Center of Pediatric Surgery of Western Switzerland, Geneva, Switzerland

² Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

³ Unit of Pediatric Radiology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

Address for correspondence Prof. Barbara E. Wildhaber, MD, Division of Pediatric Surgery, Geneva University Hospitals, rue Willy Donzé 6, 1211 Geneva, Switzerland (e-mail: barbara.wildhaber@hcuge.ch).

Eur J Pediatr Surg

Abstract

Background Management of children with necrotizing enterocolitis (NEC) remains challenging. Various scores try to facilitate therapeutic decision-making. We aim to assess the agreement of three scores intending to predict the need for surgery and/or mortality in our patient cohort, and analyze agreement between the different scores.

Methods This study is a retrospective analysis of patients with NEC Bell's stage II and III, managed in a single institution (1991–2011). Three existing scores (Metabolic Derangement Acuity score, NEC score, Detroit score) were calculated individually for each patient. The agreement between predicted outcome by scores and real outcome was evaluated with kappa statistic.

Results Of 57 children, 46% presented with NEC stage II, 54% with stage III, 46% were treated with surgery, 54% conservatively, and survival was 58%. The kappa indexes for “need for surgery” were 0.41, 0.13, and 0.12 and kappa indexes for “mortality” were 0.27, 0.04, and 0.1 for the Metabolic Derangement Acuity score, the NEC score, and the Detroit score, respectively.

Conclusion In our cohort, the agreement between the predicted outcomes by scores and the real need for surgery and/or mortality was poor. There was a lack of clinical usefulness of the tested scores. We must continue to better identify parameters to help guide the management of these patients.

Keywords

- ▶ necrotizing enterocolitis
- ▶ score
- ▶ agreement
- ▶ kappa statistic

Introduction

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a major cause of neonatal morbidity and mortality^{1,2} and frequent among preterm infants with an overall incidence of 5.1% in infants less than 33 weeks of gestation.³ Patient care needs to be multidisciplinary involving neonatologists and pediatric surgeons. Management is always medical, and surgical in selected cases.

Initial treatment is not debated and relies on a series of medical measures (e.g., nil per os, bowel decompression, and broad spectrum antibiotics) with a close monitoring of clinical, laboratory, and radiological course.⁴ In advanced stages of NEC presenting with obvious bowel perforation with pneumoperitoneum on X-ray, surgery (peritoneal drainage and/or laparotomy) is indicated; pneumoperitoneum is the only commonly accepted indication for a surgical

received
June 27, 2016
accepted
August 15, 2016

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1593382>.
ISSN 0939-7248.

intervention.⁵ However, in the presence of a deteriorating condition of the NEC baby, without evident radiological signs of perforation, no real consensus exists concerning indication, ideal timing, or type of procedure, such as peritoneal drainage or laparotomy with or without enterostoma.⁶ Personal experience of the medical and surgical teams has always been an important factor in this decision-making process and doubts about the right decision-making often endure. This uncertainty for clinical decision-making has inspired a variety of algorithms including scores, all of them combining various clinical variables, radiological signs, and laboratory tests, in the hope to facilitate therapeutic decision-making and/or predict mortality.^{7–14} However, except for one,¹⁰ no study has been published to evaluate the reliability of these scores. In this present analysis, we aim to assess the agreement of existing scores predicting the need for surgery and/or mortality in our patients, compared with real outcome, and analyze if there is agreement between the different scores.

Methods

We included all consecutive patients admitted in the Neonatal Intensive Care Unit of the University Children's Hospital of Geneva, a tertiary hospital, between 1991 and 2011. We identified patients presenting with proven NEC (Bell's stage II and III^{15,16}) cross-linking various databases (Neonatal Intensive Care Unit database, billing services according to International Classification of Disease, 10th version, Infectious Disease Control Unit, and statistics of the operating room). Children presenting with suspected NEC (Bell's stage I) or spontaneous

intestinal perforation were excluded. The charts of patients with proven NEC were then reviewed retrospectively.

Patients' characteristics were collected as follows: demographic data (gestational age at birth, birth weight, gender); age at NEC diagnosis; Bell's stage; clinical criteria (abdominal erythema, palpable abdominal mass, vasopressor support); laboratory values from diagnosis, day 0, until day 7, or until laparotomy (the worst values for the following tests were collected: complete blood count, leucocytes count, immature and total neutrophil count, platelet count, natremia, lactate, blood pH); positive blood culture; and radiological criteria on abdominal X-ray (pneumoperitoneum, portal venous gas, fixed bowel loop, pneumatosis intestinalis), surgical procedure (laparotomy, peritoneal drainage) and survival.

Three scores were individually calculated for every patient according to the methodology of the original publications: the NEC score,⁷ the *Metabolic Derangement Acuity Score (MDAS)*,⁸ and a score developed in Detroit (*Detroit score*)¹⁴ (see scores' description in [Table 1](#)). The NEC score analyzes the relation between its four criteria and the survival and the management of the patients, that is, need for surgery. The MDAS aims to analyze the relation between the chosen criteria and the medical or surgical management of the patients and their survival. The *Detroit score* aims to predict the need for acute surgical intervention based on the sum of the indicators. These three scores were chosen among other existing ones,^{9–13} because they were developed specifically for patients presenting with NEC and were not pre-existing scores applied to this pathology and because the variables were easy for a clinical application at the bedside of the patient, thus appropriate for practical use,

Table 1 Description of scores

Score	Population	Items	Cutoff ^a	Geneva cohort ^a
NEC score ⁷	NEC stage I–III	Gestational age Bell stage Platelets Lactate	Score > 4/8 ¹	N = 34
MDAS ⁸	NEC without evidence of free air	Positive blood culture Acidosis (pH < 7.25) Bandemia (I/T > 0.2) Hyponatremia (<130 mmol/L) Thrombocytopenia (< 50 g/L) Hypotension (use of any pressor) Leucopenia (<2g/L)	Score ≥ 3/7 ²	N = 39
Detroit score ¹⁴	NEC stage II–III	Abdominal erythema Palpable abdominal mass Hypotension (use of any pressor) Pneumoperitoneum Portal venous gas Fixed bowel loop Pneumatosis intestinalis Acidosis (pH <7.25) Positive blood culture Hyponatremia (< 130mmol/l) Thrombocytopenia (< 50G/l) Bandemia (I/T >0.2) Leucopenia (< 2G/l)	Score ≥ 3/13 ³	N = 57

Notes: Meaning of cutoff: ¹higher risk of mortality if >4; ²consider an operative intervention if ≥3; ³increased need for surgical intervention if ≥3.
^aN patients with all necessary values allowed for calculation of the respective score. I/T, ratio of immature to total neutrophils.

with no need for unusual laboratory tests. According to these scores, variables were categorized as follows: acidosis if pH <7.25, hypotension if use of any pressors, thrombocytopenia if platelets <50 g/L, hyponatremia if natremia <130 mmol/L, leucopenia if leucocytes count <2 g/L, bandemia if ratio of immature-to-total neutrophil count >0.2. Laboratory data were categorized with the same thresholds as in the original publications. MDAS was calculated only for patients without radiologic evidence of free air, as per the score's instructions. Board-certified pediatric radiologist reviewed radiological images. Outcomes were either the need of a surgical procedure (peritoneal drainage or laparotomy) or mortality.

Statistics: Descriptive data were reported as median $\pm$ interquartile range (IQR) or proportions. Fischer exact test was used to compare categorical data and Mann-Whitney for continuous variables. All tests were two-sided and a p value of <0.05 was considered statistically significant. Agreement between the two parameters (need for surgery, death) and the three scores in our cohort as well as the interscore agreement for both outcomes were evaluated with kappa statistic, a descriptive statistical test not aimed to seek for significance, but to measure agreement between two variables within a range between -1 and $+1$. A value of $+1$ represents the perfect agreement, where a negative value means less than chance of agreement.¹⁷ Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of scores were calculated in our cohort. All statistical analyzes were performed with Stata 12.0 (Stata-Corp, College Station, Texas, United States).

Our institutional research and ethics board approved this study (CER12–146R).

Results

Patient Characteristics

Between 1991 and 2011, a total of 100,172 infants were born in our region. Of these, 72,140 (72%) were born in our institution. Among them 1,349 (1.35%) were born with a birth weight of <1 500 g, and 452 (0.45%) with <1 000 g. Over this period, 57 patients presented in our institution with a NEC of Bell stage II or III. Twenty-six patients (46%) had a NEC II and 31 (54%) had a NEC III. The incidence of NEC for patients born with a birth weight of <1,500 g was 3.56%. Demographic

data for the entire cohort, and split for patients needing surgery or those who died, are summarized in **Table 2**. Surgery was performed on 26 patients (46%); among them, 15 (58%) had a laparotomy and 11 (42%) had a peritoneal drainage in the first place with a subsequent laparotomy on all of them. Twenty-four patients (42%) died.

Variables used to calculate the scores are reported in **Table 3** according to the two analyzed outcomes (need for surgery and death).

Scores

The *Detroit score*¹⁴ was calculated for the entire cohort. The median score was 5 (IQR 4–7). The *NEC score*⁷ was calculated for 34 patients (as lactate was only measured as from 2001 in our institution). The median score was 7 (IQR 6–8). The *MDAS*⁸ was calculated for 39 patients (without radiologic evidence of free air). The median score was 3 (IQR 1–4).

Table 4 shows the agreement (kappa value) between each of the scores and the two outcomes (need for surgery and mortality). Agreement for the need for surgery varied from 0.12 to 0.41 and from 0.04 to 0.27 for mortality. Interscore agreement varied from 0.0 to 0.26 (**Table 5**). All these kappa values represent either no agreement or a slight one. Specificity varied from 8 to 59% and PPV from 40 to 62% (**Table 4**).

Discussion

Our study shows a poor agreement between the predictive outcomes by scores and the real clinical outcomes in our patients, as well as a poor specificity and PPV for the three scores, when applied in our cohort.

NEC remains a challenge for neonatologists and pediatric surgeons. It is characterized by an increasing incidence, despite a general decreasing trend in major neonatal morbidities (early or late infection, chronic lung disease, severe retinopathy of prematurity, severe intraventricular hemorrhage).^{2,18} There is a lack of efficient prevention strategies, with the exception of breast milk feeding,⁴ and it is one of the leading causes of death in premature infants with an extreme economic impact on hospital costs.^{2,19} NEC is a complex disease surrounded by uncertainties and debates particularly concerning its precise etiology as well as the lack of treatment strategies. Thus, treatment decisions rely too often on

Table 2 Demographic data of the study cohort

Demographic characteristics		All patients	Surgery		p Value	Death		p Value
			No ($n = 31$)	Yes ($n = 26$)		No ($n = 33$)	Yes ($n = 24$)	
Male	$n = 57$	29	14 (45%)	15 (58%)	0.35	17 (52%)	12 (50%)	0.91
Gestational age	$n = 57$	27 ^{5/7} (25 ^{4/7} –30 ^{5/7})	27 ^{5/7} (25 ^{6/7} –30 ^{5/7})	27 ^{4/7} (25 ^{3/7} –31 ^{0/7})	0.82	29 ^{1/7} (27 ^{3/7} –31 ^{0/7})	26 ^{4/7} (25 ^{1/7} –28 ^{2/7})	<0.001
Birth weight (g)	$n = 57$	950 (700–1,320)	1000 (700–1320)	790 (700–1,380)	0.82	1,120 (810–1,340)	710 (620–900)	<0.001
Age at diagnosis (days)	$n = 57$	10 (6–23)	10 (6–16)	11 (6–26)	0.60	10 (6–17)	12 (6–31)	0.26

Note: Data are presented as median (IQR) or numbers (%).

Table 3 Descriptive data of the cohort regarding demographic data, clinical observations, radiographic findings, and laboratory values used to calculate the scores

Score items		Need for surgery		p-Value	Death		p-Value
		No (n = 31)	Yes (n = 26)		No (n = 33)	Yes (n = 24)	
Gestational age	n = 57	27 ^{5/7} (25 ^{6/7} –30 ^{5/7})	27 ^{4/7} (25 ^{3/7} –31 ^{0/7})	0.82	29 ^{1/7} (27 ^{3/7} –31 ^{0/7})	26 ^{4/7} (25 ^{1/7} –28 ^{2/7})	0.01
Bell stage	n = 57	2 (n = 31)	3 (n = 26)	<0.001	2 (n = 33)	3 (n = 24)	<0.001
Abdominal erythema	n = 47 ^a	14 (45%)	15 (57%)	0.55	16 (48%)	13 (54%)	0.36
Palpable abdominal mass	n = 28 ^a	4 (13%)	4 (15%)	0.69	8 (24%)	0	0.07
Pneumoperitoneum	n = 57	4 (13%)	14 (54%)	<0.001	5 (15%)	13 (54%)	<0.001
Portal venous gas	n = 54 ^a	14 (45%)	12 (46%)	1.00	12 (36%)	14 (58%)	0.27
Fixed bowel loop	n = 37 ^a	5 (16%)	7 (27%)	0.73	8 (24%)	4 (17%)	1.00
Pneumatosis intestinalis	n = 57	28 (90%)	16 (62%)	0.01	27 (82%)	17 (71%)	0.36
Hypotension	n = 57	11 (35%)	19 (73%)	0.01	10 (30%)	20 (83%)	<0.001
Acidosis	n = 56 ^a	19 (61%)	23 (88%)	0.04	23 (70%)	19 (79%)	0.36
Lactates (mmol/L)	n = 33 ^a	5.2 (2.3–8.3)	6.6 (3.4–10.4)	0.2	3.9 (2.8–5.8)	7.8 (3.9–12.8)	0.04
Positive blood cultures	n = 57	8 (26%)	10 (38%)	0.4	10 (30%)	8 (33%)	1.00
Bandemia	N = 56 ^a	18 (58%)	18 (69%)	0.58	21 (64%)	15 (63%)	1.00
Platelets (g/L)	n = 56 ^a	103 (75–170)	47.5 (23–90)	<0.001	79 (48–128)	49 (22–110)	0.1
Leucocytes (g/L)	n = 56 ^a	6.8 (3.6–11.5)	3.55 (2.5–6.9)	0.08	5.6 (2.7–7.2)	6.6 (2.8–17.9)	0.21
Hyponatremia (mmol/L)	n = 56 ^a	132 (127–137)	128 (125–132)	0.12	131 (127–135)	128 (122–136)	0.14

Notes: For score items' definition, see ►Table 1. Data are presented as median (IQR) or numbers (%).

^aData were not available for the whole cohort.

Table 4 Comparison of different scores

Scores	Outcome	Kappa (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
NEC score (n = 34)	Need for surgery	0.13 (–0.04 to 0.30)	100% –	12% (0–31)	56% (38–74)	100% –
	Mortality	0.04 (–0.16 to 0.24)	95% (85–100)	8% (0–24)	62% (45–80)	50% (0–100)
MDAS (n = 39)	Need for surgery	0.41 (0.17 to 0.65)	92% (73–100)	59% (40–79)	50% (27–72)	94% (81–100)
	Mortality	0.27 (0.02–0.52)	82% (54–100)	54% (33–73)	40% (19–63)	88% (71–100)
Detroit score (n = 57)	Need for surgery	0.12 (0.01–0.23)	100% –	13% (0–25)	49% (35–63)	100% –
	Mortality	0.10 (0.00–0.20)	100% –	12% (0.03–24)	45% (31–59)	100% –

Abbreviations: NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value.

Notes: There is a slight agreement between the two outcomes, that is, need for surgery and mortality (kappa value), and low specificity and PPV for the two outcomes of the three scores.

subjective personal experience rather than on objective clinical evidence.^{6,20,21} However, the existing classification of NEC after Bell, used worldwide, facilitates comparison between study populations and centers.^{15,16}

Scores, combining data from clinical assessment and laboratory values, have been proven helpful in various clinical situations to evaluate a treatment, to facilitate management decision or to classify the severity of a disease. The Apgar score, for

Table 5 Interscore agreement between the different scores (kappa value)

Scores	Kappa (95% CI)
Detroit score vs. MDAS (n = 39)	0.26 (0.05–0.47)
Detroit score vs. NEC score (n = 34)	0.00 –
MDAS vs. NEC score (n = 34)	0.17 (–0.09 to 0.43)

Note: There was a poor agreement between the scores.

example, uses five objective clinical signs to evaluate newborn infants at birth guiding resuscitation and allowing comparisons in studies between groups of infants and institutions.²² The Alvarado score is used in the context of suspicion for appendicitis.²³ It is meant to help decision-making by differentiating patients requiring observation from the one needing surgery using eight predictive factors easily applicable at the bedside. The PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) score is used to predict outcomes of critically ill children admitted to pediatric intensive care units.²⁴

The scores we used had proved to be helpful in their original publications.^{7,8,14} However, when calculated for our patients presenting with NEC Bell's stage II and III, the agreement between predicted outcome by the score and the real outcome was poor. In kappa statistic, a value of +1 means perfect agreement, 0 is equal with what can be expected by chance, and –1 means complete lack of agreement.¹⁷ Kappa values found in our study showed only a slight to very slight agreement. We must conclude that in our cohort, the utility of these scores could not be demonstrated, neither for the need for surgery nor for prediction of mortality, as these outcomes could not be properly predicted.

Diagnostic tests as well as scores are also typically evaluated describing their specificity, sensitivity, PPV, and NPV. To be considered meaningful, a score should have the highest possible specificity and PPV. In our study, none of them did reach satisfying results with variations from 8 to 59% for specificity and from 40 to 62% for PPV.

We consider different explanations for the slight agreement found between scores and outcomes in our cohort.

First, the relatively small number of patients might have influenced our results, as a limitation of this study. However, in the *NEC score's* original publication,⁷ 128 patients were included, comprising NEC patients with Bell's stage I, which was not the case in our study. We decided to exclude NEC Bell's stage I to avoid potential bias in the identification of these patients with *suspected* NEC (i.e., Bell's stage I) over a 20-year period. However, the *NEC score* was not designed for a specific Bell stage and thus could be expected to be valid with our included patients.

Second, our study is a retrospective single-center review of NEC cases. The long inclusion period implies variability in clinical practice over the years, even though the variables remained the same and there are no missing data allowing

the calculation of scores in our patients. Further, NEC incidence of our cohort is comparable to the one found in the recent Vermont-Oxford Network in 2013.³ Patients' characteristics reported in the literature are also comparable to our cohort's in terms of median age at NEC diagnosis, gestational age, and birth weight.³ However, the overall mortality in our cohort reached 42%, which is higher than the mortality of 28% reported in a recent cohort study on 17,159 NEC cases.¹ Our increased mortality rate might be partially responsible for the lack of agreement found on this outcome.

These considerations might help understand the lack of agreement found between the different scores and the tested outcomes in our cohort; however this does not explain the absence of interscore agreement; that is, the different scores showed no agreement between them regarding the two outcomes in the same population. Given this lack of interscore agreement, the internal validity of these scores is challenged. It might be caused by discrimination in the selected variables. This also emphasizes the lack of external validity of none of the scores. Of note, this is the first study evaluating these three scores in another population than the original studies.

In conclusion, our study shows a lack of clinical usefulness of the tested scores in our cohort.

We found only a slight agreement between scores and outcomes and an absence of interscore agreement. These scores might help in the decision-making process, but are not reliable predictors for the need for surgery and to predict mortality. Therefore, there seems to be a need for better understanding of the disease and better description of its clinical features. Until a biological marker is discovered, large observational studies are needed to better determine the risk factors associated with unfavorable outcome.

Conflict of Interest

None.

References

- Hull MA, Fisher JG, Gutierrez IM, et al. Mortality and management of surgical necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates: a prospective cohort study. *J Am Coll Surg* 2014; 218(6):1148–1155
- Patel RM, Kandefer S, Walsh MC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med* 2015;372(4):331–340
- Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK; Canadian Neonatal Network. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129(2):e298–e304
- Papillon S, Castle SL, Gayer CP, Ford HR. Necrotizing enterocolitis: contemporary management and outcomes. *Adv Pediatr* 2013; 60(1):263–279
- Pierro A, Hall N. Surgical treatments of infants with necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003;8(3):223–232
- Zani A, Eaton S, Puri P, et al; EUPSA Network. International survey on the management of necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2015;25(1):27–33

- 7 Kessler U, Mungnirandr A, Nelle M, Nimmo AF, Zachariou Z, Berger S. A simple presurgical necrotizing enterocolitis-mortality scoring system. *J Perinatol* 2006;26(12):764–768
- 8 Tepas JJ III, Sharma R, Leaphart CL, Celso BG, Pieper P, Esquivia-Lee V. Timing of surgical intervention in necrotizing enterocolitis can be determined by trajectory of metabolic derangement. *J Pediatr Surg* 2010;45(2):310–313, discussion 313–314
- 9 Bonnard A, Zamakhshary M, Ein S, Moore A, Kim PCW. The use of the score for neonatal acute physiology-perinatal extension (SNAPPE II) in perforated necrotizing enterocolitis: could it guide therapy in newborns less than 1500 g? *J Pediatr Surg* 2008;43(6):1170–1174
- 10 Ibáñez V, Couselo M, Marijuán V, Vila JJ, García-Sala C. Could clinical scores guide the surgical treatment of necrotizing enterocolitis? *Pediatr Surg Int* 2012;28(3):271–276
- 11 Sho S, Neal MD, Sperry J, Hackam DJ. A novel scoring system to predict the development of necrotizing enterocolitis totalis in premature infants. *J Pediatr Surg* 2014;49(7):1053–1056
- 12 Ji J, Ling XB, Zhao Y, et al. A data-driven algorithm integrating clinical and laboratory features for the diagnosis and prognosis of necrotizing enterocolitis. *PLoS ONE* 2014;9(2):e89860
- 13 Fox JR, Thacker LR, Hendricks-Muñoz KD. Early detection tool of intestinal dysfunction: impact on necrotizing enterocolitis severity. *Am J Perinatol* 2015;32(10):927–932
- 14 Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg* 2015;81(5):438–443
- 15 Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1):1–7
- 16 Walsh MC, Kliegman R. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;179–201
- 17 Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med* 2005;37(5):360–363
- 18 Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129(6):1019–1026
- 19 Johnson TJ, Patel AL, Jegier BJ, Engstrom JL, Meier PP. Cost of morbidities in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2013;162(2):243–49.e1
- 20 Obladen M. Necrotizing enterocolitis—150 years of fruitless search for the cause. *Neonatology* 2009;96(4):203–210
- 21 Caplan M, Frost B. Myth: necrotizing enterocolitis: probiotics will end the disease, and surgical intervention improves the outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(5):264–268
- 22 Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anest Anal* 1953;32(4):260–267
- 23 Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986;15(5):557–564
- 24 Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP). PELOD-2: an update of the Pediatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013;41(7):1761–1773