



Place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique : une étude rétrospective, monocentrique sur 117 patients

Julie Starck

► To cite this version:

Julie Starck. Place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique : une étude rétrospective, monocentrique sur 117 patients. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01221689

HAL Id: dumas-01221689

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01221689>

Submitted on 28 Oct 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N°37

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique :
une étude rétrospective, monocentrique sur 117 patients

Présentée et soutenue publiquement
le 19 mai 2015

Par

Julie STARCK

Née le 18 septembre 1982 à Saint-Cloud (92)

Dirigée par M. Le Docteur Laurent Dupic, PH

Jury :

M. Le Professeur Sylvain Renolleau, PU-PH Président
M. Le Professeur Martin Chalumeau, PU-PH Membre
M. Le Professeur Jean-Marc Tréluyer, PU-PH Membre
M. Le Docteur Mehdi Oualha, PH Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Sylvain RENOLLEAU,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, et surtout celui de m'accueillir dans votre service à partir de novembre.

J'espère être digne de la confiance que vous m'accordez.

A Monsieur le Docteur Laurent DUPIC,

Directeur de thèse, de mémoire de DES, de Master 2 mais encore bien plus...

Merci de la confiance que tu m'as accordée.

Merci pour ton écoute attentive et toute ta bienveillance.

Merci pour tes conseils avisés et tes encouragements.

J'ai hâte de retravailler avec toi dans le service.

A Monsieur le Professeur Martin CHALUMEAU,

Après mes deux passages comme externe dans le service de Pédiatrie Générale à Saint-Vincent de Paul, mon envie de faire de la pédiatrie s'est confirmée.

Votre rigueur, votre passion pour ce métier et la grande qualité de votre enseignement m'ont accompagnée tout au long de mon internat.

Merci infiniment d'avoir accepté de participer à ce jury.

Veuillez trouver, dans ce travail, le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Marc TRELUYER,

Merci pour tes précieux conseils quant à l'élaboration de mes projets de thèse et de mémoire.

Merci de m'avoir mise en contact avec Nelly BRIAND. Sans elle, ce travail n'aurait pas pu aboutir.

J'ai maintenant hâte de te faire les transmissions pour la garde, non plus en tant qu'interne, mais en tant que collègue.

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A Monsieur le Docteur Mehdi OUALHA,

Je me souviens encore de mes premiers pas dans le service, alors que tu y étais chef. Je me suis alors dit : « un jour, je veux travailler avec lui ». Alors bien sûr, il faudra que je patiente encore un an, le temps que tu reviennes de Nouvelle-Zélande.

Ta passion pour la réanimation, ta rigueur, ta gentillesse et ta disponibilité sont un exemple pour moi.

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury.

A tous mes chefs de service,

Dr FOUCAUD, Dr DANAN, Pr SIDI et Pr BONNET, Pr BARUCHEL, Pr BILLETTE de VILLEMEUR, Pr HUBERT, Pr SALOMON, Pr MUNICH.

Et à mes Séniors et Chefs tout au long de l'internat,

Jeanne AMIEL, Anne-Sophie ARBUES, Fanny BAJOLLE, Damien BONNET, Karim BOUCHIREB, Younes BOUDJEMLINE, Olivia BOYER, Benoît BRETON, , Anne CAILHO, Roseline CAUMES, Oussama CHARARA, Marina CHARBIT, Valérie CORMIER-DAIRE, Jean-Hugues DALLE, Gilles DASSIEU, Fabrice DECOBERT, Marie-Aliette DOMMMERGUES, Frédérique DUQUESNES, Xavier DURREMEYER, Laurence HEIDET, Arnaud ISAPOF, Franck ISERIN, Diala KHRAICHE, Saoussen KRID, Ines LAYOUNI, Thierry LEBLANC, Daphné LEHALLE, Stanislas LYONNET, Jérôme LEBIDOIS, Alice MALTRET, Kim MAINCENT, Michèle MEYER, Marie-Laure MOUTARD, Chantal PEIGNE, Mathilde PLANCHON, Sophie PIERREPONT, Jérôme RAMBAUD, Marlène RIO, Diana RODRIGUEZ, Diane SCHAAL, Elisa SERROR, Isabelle VAN AERSCHOT, Elodie ZANA.

C'est dans vos services que je me suis formée. Un internat riche et passionnant, aussi bien sur le plan médical qu'humain. Un immense merci.

A l'équipe de la Réa « Hubert »,

A Laure DE SAINT-BLANQUAT,

*J'ai un souvenir très précis de mon séjour comme « super-externe » avec toi comme sénior. Déjà à l'époque je m'étais dit : « un jour, je veux ressembler à cette femme, accomplie sur le plan professionnel et personnel ». Tu restes mon modèle.
Merci pour ta gentillesse, ton écoute et tes conseils.*

A Fabrice LESAGE,

*J'ai toujours beaucoup appris à tes côtés. Ton enseignement est précieux et je vais encore avoir besoin de tes conseils.
J'ai hâte de retravailler avec toi.
J'espère être digne de la confiance que tu m'accordes.*

A Sandrine JEAN,

*Et oui, pour moi tu fais toujours partie de la Réa Hubert ;-)
Merci pour tout ce que tu m'as appris. Je regrette qu'on ne puisse pas travailler ensemble maintenant que tu as « migré » à Trousseau. J'espère que nos chemins se croiseront à nouveau.*

A Anne ARMENGAUD,

J'ai connu tes six premiers mois en tant que chef de clinique en Réa. Je me souviens avoir été impressionnée. Maintenant que je vais devoir faire « le grand saut », je penserai à toi et à tes précieux conseils. Bon vent en Suisse.

A ma famille,

A Julien,

*Merci pour ton soutien sans faille pendant ces longues années d'études.
Tu es la plus belle chose qui me soit jamais arrivée.
Tu es ma joie au quotidien, ma force, mon pilier dans les moments difficiles.
J'aime ce que nous partageons. J'aime ce que nous avons construit.
D'ici quelques semaines, notre petite famille va s'agrandir, s'enrichir, pour notre plus grand bonheur. J'ai hâte.*

A Eleni,

Tu illumines nos vies depuis 4 ans déjà. Je serai probablement moins présente à partir de novembre mais promis, je garderai du temps pour m'occuper de toi.

A mes parents,

*Ces quelques lignes ne suffiront pas pour vous témoigner toute ma gratitude.
Un immense merci pour tout ce que vous m'avez transmis, pour votre soutien et votre disponibilité sans faille. Merci pour votre Amour, en tant que parents et grands-parents à présent.*

A ma p'tite sœur Anne,

Je ne trouve même pas les mots pour te dire combien je tiens à toi.

A mon grand père, « pépé de Lyon »,

Tu aurais tant aimé être présent pour ce moment. Mais je sais que d'en haut, tu veilles sur moi. Tu me manques tant.

A mes deux grand mères,

Merci de tout l'amour que vous m'avez apporté.

Aux familles HANQUEZ et LE PROVOT,

Sans vous, l'enfance n'aurait pas eu le même goût. J'y suis enfin arrivée !

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueillie parmi vous à bras ouverts. Merci pour vos précieuses attentions à mon encontre et votre soutien.

Et enfin, à mes amis,

A Steph,

C'est sur les bancs de la P1 que nous nous sommes rencontrées. Et depuis nos chemins ne se sont jamais séparés. Notre amitié est facile, presque innée. Tu es un de mes piliers. Merci de cette si belle amitié.

A mon amie d'enfance, Jeanne,

Je suis très impressionnée par ce que tu as accompli. Même si les circonstances font que nous ne nous voyons pas très souvent, tu es toujours dans mon cœur.

A Delphine et Iptissem,

Des bancs de la fac à maintenant, vous êtes des amies chères.

A Morgane,

Ta bonne humeur est contagieuse, ta passion pour le métier et ta compétence ont fait de toi ma co-interne préférée. Rendez-vous en garde : toi à l'USC, moi en Réa !

A Céline,

Du Togo aux sous colles, tu as toujours été à mes côtés. Merci de cette belle amitié.

A Carole,

Quelle bonne idée d'avoir demandé un inter-CHU à Necker, ça m'a permis de faire une très belle rencontre, tant sur le plan professionnel qu'humain.

A La « 2C family »,

J'étais l'éternelle étudiante du groupe, c'est terminé !

Merci pour tous ces beaux moments que nous partageons à chaque fois que nous nous retrouvons. Bloc Amour !

TABLE DES MATIERES

1. LISTE DES ABREVIATIONS	8
2. INTRODUCTION	9
2.1 EPIDEMIOLOGIE DU SEPSIS SEVERE ET DU CHOC SEPTIQUE	11
2.2 ETAT DES CONNAISSANCES SUR L'UTILISATION DES DIFFERENTS AGENTS CATECHOLAMINERGIQUES DANS LE CHOC SEPTIQUE	13
2.2.1 LA DOBUTAMINE	14
2.2.2 LA DOPAMINE	14
2.2.3 LA NORADRENALINE	15
2.2.4 L'ADRENALINE	15
3. MATERIEL ET METHODES	19
3.1 DESIGN DE L'ETUDE	19
3.2 DONNEES RECUEILLIES	20
3.2.1 POUR LES MOTIFS DE PRESCRIPTION DE L'ADRENALINE PAR VOIE INTRAVEINEUSE	20
3.2.2 POUR L'UTILISATION DES AMINES DANS LE CHOC SEPTIQUE	20
3.3 OBJECTIFS DE L'ETUDE	23
3.4 ANALYSE STATISTIQUE	24
4. RESULTATS	25
4.1 MOTIFS DE PRESCRIPTION DE L'ADRENALINE INTRAVEINEUSE	25
4.2 DESCRIPTION GLOBALE DE LA COHORTE DE CHOC SEPTIQUE	27
4.2.1 SELECTION DE LA POPULATION D'ETUDE	27
4.2.2 DESCRIPTION GENERALE DE LA COHORTE DE CHOC SEPTIQUE	29
4.2.2.1 Caractéristiques générales de la population	29
4.2.2.2 Caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques du choc septique	32
4.2.2.3 Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique du choc septique	34
4.2.2.4 Devenir global des 117 patients de la cohorte	37
4.3 DESCRIPTION DE LA PLACE DE L'ADRENALINE DANS NOTRE POPULATION	37
4.3.1 DESCRIPTION DES CONDITIONS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES AU MOMENT DE L'INTRODUCTION DE L'ADRENALINE	37
4.3.1.1 Eléments cliniques et biologiques au moment de l'introduction de l'adrénaline	37
4.3.1.2 Traitement en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline	38

4.3.2 DESCRIPTION DE LA PRESCRIPTION DE L'ADRENALINE POUR LES 49 PATIENTS DU GROUPE « AVEC ADRENALINE » ET DE LEUR DEVENIR	40
4.3.2.1 Modalités de prescription de l'adrénaline	40
4.3.2.2 Devenir des patients du groupe « avec adrénaline »	42
4.3.3 COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES DEUX GROUPES DE PATIENTS « SANS » ET « AVEC ADRENALINE »	43
4.3.3.1 Description des caractéristiques de chaque groupe	43
4.3.3.2 Résultats de l'analyse statistique univariée	46
4.3.3.3 Résultats de l'analyse statistique multivariée	47
5. DISCUSSION	49
5.1 UNE COHORTE COMPLETE DE 117 CHOCS SEPTIQUES CERTES, PARTICULIERE	50
5.2 ECLAIRAGES APPORTES SUR LES MODALITES DE PRESCRIPTION DE L'ADRENALINE	51
5.3 UNE SURMORTALITE DES PATIENTS TRAITES AVEC ADRENALINE, COMMENT L'EXPLIQUER ?	54
5.3.1 CETTE SURMORTALITE EST-ELLE LIEE AUX PATIENTS EN EUX-MEMES ?	55
5.3.2 CETTE SURMORTALITE EST-ELLE LIEE A UN RETARD DANS L'INITIATION DU TRAITEMENT PAR ADRENALINE ?	56
5.3.3 CETTE SURMORTALITE EST-ELLE LIEE A L'ADRENALINE EN ELLE-MEME ?	58
5.4 LIMITES DE L'ETUDE	58
6. CONCLUSION	60
7. ANNEXES	62
8. REFERENCES	71

1. LISTE DES ABREVIATIONS

SSC : Surviving Sepsis Campaign

ACCM : American College of Critical care Medicine

PAM : Pression Artérielle Moyenne

TRC : Temps de Recoloration Cutané

Vs : versus

RR : Risque Relatif

IC : Intervalle de Confiance

DIM : Département d'Information Médicale

CRH : Compte Rendu d'Hospitalisation

LATA : Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives

PELOD 2 : PEdiatric Logistic Organ Dysfunction -2 Score

FC : Fréquence Cardiaque

CRRT : Continuous Renal Replacement Therapy, en français thérapie d'épuration extra-rénale continue

ACR : Arrêt Cardio-Respiratoire

PIM 3 : Pediatric Index of Mortality - 3

SCID : Syndrome d'Immunodéficience Combiné Sévère

IQR : Interquartile Range

GB : Globules Blancs

ORa : Odds Ratio adjusted

ORc : Odds Ratio crude

ECMO : Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, en français ventilation en pression continue positive

2. INTRODUCTION

Le sepsis sévère et le choc septique sont des sujets très étudiés, sur lesquels il existe de nombreuses publications. Ce sont des entités maintenant parfaitement définies avec, en pédiatrie, une Conférence de Consensus Internationale de référence datant de 2005 (1), (**Annexe 1 et 2**). Par ailleurs, ces dernières années, de nombreuses recommandations thérapeutiques internationales ont été publiées :

- chez l'adulte, bien sûr, avec les Surviving Sepsis Campaign (SSC) successives de 2004 (2), 2008 (3) et 2012 (4) ;
- mais aussi en pédiatrie avec, non seulement le versant pédiatrique de ces SSC, mais aussi d'autres recommandations spécifiques comme celles de l'American College of Critical care Medicine (ACCM) (5–7).

Toutes ces recommandations insistent avant tout sur les signes cliniques de reconnaissance précoce du sepsis, avant même l'installation de l'état de choc, et la prise en charge des six premières heures dites les « golden hours », en particulier sur :

- la nécessité de mise en place rapide d'une voie d'abord efficace (intraveineuse ou intra-osseuse) pour permettre un remplissage vasculaire rapide et suffisant (par bolus de 20 mL/kg jusqu'à 60 mL/kg) ;
- l'administration précoce (dans les 15 premières minutes suivant le diagnostic) d'une antibiothérapie intraveineuse probabiliste adaptée au contexte clinique ;
- puis l'administration de traitements catécholaminergiques inotropes et/ou vasopresseurs.

Ces thérapeutiques sont à chaque fois guidées par des objectifs à atteindre, on parle d'Early Goal Directed Therapy ou EGDT. Ces objectifs sont :

- d'une part cliniques : restauration d'une fréquence cardiaque et d'une pression artérielle moyenne (PAM) normales pour l'âge, normalisation du temps de recoloration cutané (TRC) > 2 secondes et obtention d'une diurèse > 0,5ml/kg/h ;
- d'autre part paracliniques : l'obtention d'une ScVO₂ < 70% (nécessitant la mise en place d'un cathéter veineux central capable de la monitorer) et d'un index cardiaque entre 3,3 et 6,0 l/min/m².

Initialement, plusieurs publications ont prouvé que la large diffusion et la bonne application de ces recommandations thérapeutiques en terme de remplissage vasculaire et d'antibiothérapie précoce avaient permis une réduction significative de la morbidité et de la mortalité du sepsis sévère et du choc septique chez l'adulte, comme chez l'enfant (8–10).

D'autres études ont montré que l'application de ces recommandations, pour ce qui est de la prise en charge en réanimation, était limitée, notamment par le caractère invasif du monitoring de la ScVO₂ (11–13). Sur les vingt quatre derniers mois, trois études prospectives menées chez l'adulte : aux Etats-Unis sur 1 341 patients (14), en Australie et Nouvelle-Zélande sur 1 600 patients (15) et en Angleterre sur 1 260 patients (16), ont même démontré que l'application stricte de l'EGDT n'apportait pas de bénéfice en terme de mortalité par rapport à un protocole de prise en charge habituel n'incluant pas les objectifs paracliniques suggérés par les recommandations de la SSC.

Toujours est-il que le sepsis sévère et le choc septique restent, à ce jour, un problème majeur de santé publique et ce, même dans nos pays industrialisés.

Au-delà de la prise en charge initiale aux urgences ayant fait ses preuves avec le remplissage vasculaire et l'antibiothérapie précoce, la pierre angulaire de la prise en charge du choc septique est l'utilisation de traitements catécholaminergiques (inotropes et/ou vasopresseurs). Or, comme nous allons le développer ci-dessous, si l'utilisation de la dobutamine, de la dopamine et de la noradrénaline se fonde sur des études pédiatriques, celle de l'adrénaline ne repose sur aucune étude spécifiquement pédiatrique, d'où l'intérêt de ce travail.

2.1 Epidémiologie du sepsis sévère et du choc septique

Chez l'adulte, les références épidémiologiques sont nombreuses :

- Kumar et al. (17) ont par exemple montré que si le nombre d'hospitalisations pour sepsis sévère n'a cessé d'augmenter entre 2000 et 2007 (passant de 143 pour 100 000 patients en 2000 à 343 pour 100 000 patients en 2007), le taux de mortalité lié à ces affections n'a fait, lui, que diminuer passant de 39% à 27% (**Figure 1**) ;
- une méta-analyse récente par Stevenson et al. (18) sur 36 études épidémiologiques sur le sepsis sévère et le choc septique de l'adulte entre 1993 et 2009, montre la même tendance avec une diminution du taux de mortalité à 28 jours de 3,0% annuellement, passant de 46,9% dans les années 1991-1995 à 29% dans les années 2006-2009.

En pédiatrie, d'après Watson et al. aux Etats-Unis en 1995, le sepsis sévère et le choc septique représentaient la 2^{ème} cause de mortalité chez l'enfant entre 1 et 14 ans, après les accidents (19). Dans un article plus récent, Hartman et al. ont estimé que, nationalement aux Etats Unis sur l'année 2005, le sepsis sévère et le choc septique avaient été responsables de 75 255 hospitalisations, dont 6 800 décès, représentant un coût de 4,8 milliards de dollars, soit pas moins de 16% du coût total des hospitalisations pédiatriques aux Etats-Unis cette même année (20). En terme de mortalité, si des publications datant des années 1980 rapportaient des taux de mortalité du sepsis sévère et du choc septique supérieurs à 50%, les publications plus récentes rapportent, elles, des taux de mortalité moins élevés. En 1995, 2000 et 2005 dans sept états des Etats-Unis par exemple, Hartman et al. ((20), **Tableau I**) rapportent respectivement 9 675, 12 089 et 17 542 hospitalisations pour sepsis sévère avec des taux de mortalité de 10,3%, 8,8% et 8,6%. En Europe, les études les plus récentes décrivent des taux de mortalité entre 11,4 et 24,3% (21,22). Il n'existe pas de données épidémiologiques françaises récentes.

Figure 1. Evolution de la fréquence des admissions pour sepsis sévère et du taux de mortalité entre 2000 et 2007 aux Etats-Unis.

Nationwide trends of severe sepsis in the 21st Century (2000-2007). Kumar et al., *Chest* 2011 (17)

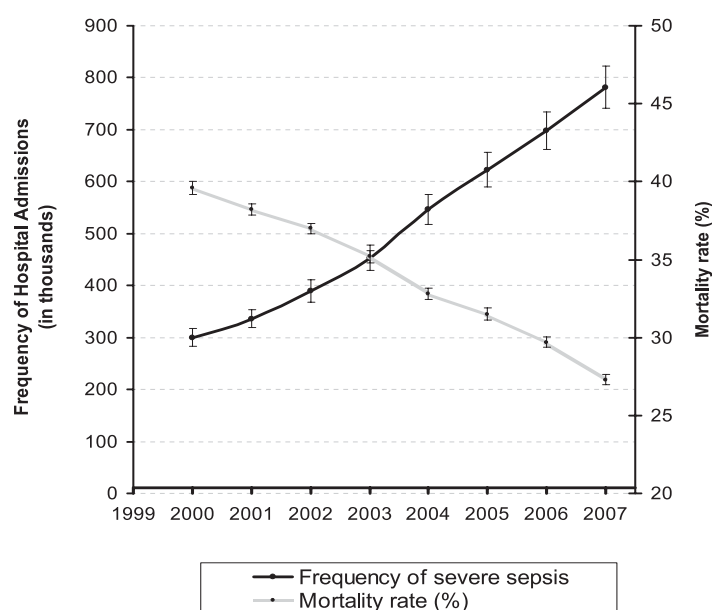


Tableau I. Evolution de la prévalence et de la mortalité du sepsis sévère dans sept états des Etats-Unis entre 1995 et 2005, d'après l'article :

Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. Hartman et al., *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 686-693 (20)

Variable	1995	2000	2005
Cas de sepsis sévère dans les 7 états (n)	9 675	12 089	17 542
Estimation nationale du nombre de cas de sepsis sévère (n)	42 370	53 410	75 255
Prévalence du sepsis sévère (pour 1 000 habitants)	0,56	0,63	0,89
Taux de mortalité (%)	10,3	8,8	8,9

Par ailleurs, si on ne considère que le choc septique, en excluant les cas de sepsis sévère, les taux de mortalité restent encore très élevés : 40 à 60% de mortalité chez des patients adultes en choc septique d'après Annane et al. (23), 10 à 50% chez l'enfant (5,7,21,24). Des progrès thérapeutiques restent donc nécessaires. Or, au-delà de la prise en charge initiale maintenant bien codifiée et largement appliquée que nous venons d'évoquer, la pierre angulaire de la prise en charge du choc septique est l'utilisation d'agents catécholaminergiques (inotropes et/ou vasopresseurs), dans le but de restaurer une pression artérielle normale et de permettre une perfusion adéquate des différents organes vitaux. Parmi les molécules disponibles, les agents les plus utilisés sont la dopamine, la noradrénaline (ou norépinephrine), l'adrénaline (ou épinéphrine) et la dobutamine.

2.2 Etat des connaissances sur l'utilisation des différents agents catécholaminergiques dans le choc septique

Chez l'adulte, de nombreuses recommandations existent avec des algorithmes précis d'utilisation des amines dans le choc septique. Pour appuyer ces recommandations, plusieurs études prospectives, multicentriques, randomisées, en double aveugle ont été menées sur de larges échantillons de patients. Mais, comme l'ont démontré Leone et al. à partir d'un questionnaire envoyé à 433 services français, les pratiques concernant le support catécholaminergique utilisé en première intention restent très hétérogènes, dépendantes de chaque protocole de service et de l'expérience individuelle des praticiens en charge des patients (25).

En pédiatrie, il existe des recommandations comme celles de l'ACCM (5,7) sur le type de support catécholaminergique à utiliser, avec des algorithmes décisionnels précis (voir **Annexe 3**).

Intéressons nous plus précisément aux différentes molécules existantes.

2.2.1 La dobutamine

La place de la dobutamine est assez bien définie, chez l'adulte comme chez l'enfant : elle est utilisée en cas d'altération de la fonction cardiaque à l'échographie (baisse du débit cardiaque) et élévation des résistances vasculaires systémiques (recommandation de grade C de la SSC 2012 (4)).

2.2.2 La dopamine

En pédiatrie, la dopamine reste l'amine de première intention dans les chocs « froids » (c'est-à-dire dans la majorité des chocs septiques de l'enfant), d'après les recommandations de la SSC 2012 (4) (grade C) et de l'ACCM 2007 (7) (recommandation de niveau III). Dans l'étude de Lampin et al. (26) par exemple, sur 144 enfants traités pour un choc septique, la dopamine est effectivement utilisée en première intention chez 80 enfants soit 56% des cas.

Cependant, plusieurs études récentes ont montré une nette tendance à remplacer la dopamine par la noradrénaline comme drogue vasoactive de premier choix (27,11). Il existe deux types d'explications à cette tendance :

- la première est qu'il semble y avoir plus d'effets secondaires avec la dopamine qu'avec la noradrénaline. De Backer et al. (28) ont en effet montré chez l'adulte, sur une étude randomisée dopamine versus noradrénaline dans le traitement du choc (cardiogénique, hypovolémique ou septique), que le nombre d'arythmies était plus important avec la dopamine qu'avec la noradrénaline : 207 arythmies (24,1%) vs 102 (12,4%), $p < 0,001$;
- la deuxième est que la pharmacocinétique de la dopamine est âge dépendante avec une clairance de la dopamine deux fois plus rapide chez les enfants âgés de moins de 2 ans que chez les enfants plus grands, expliquant que les doses nécessaires soient plus importantes chez les plus jeunes (29).

2.2.3 La noradrénaline

Si l'utilisation de la noradrénaline a été très étudiée chez l'adulte où elle semble être aussi efficace que la dopamine avec moins d'effets secondaires (28), il n'existe qu'une seule étude pédiatrique réalisée par Lampin et al. (26). Celle-ci étudie de façon rétrospective, sur 144 patients entre 2000 et 2010, l'utilisation de la noradrénaline dans le choc septique en terme de doses utilisées, de voies d'administration et de complications. Ils ont ainsi montré que les doses nécessaires pour restaurer une PAM conforme aux objectifs pour l'âge étaient supérieures à celles suggérées dans les recommandations internationales et que l'administration par voie intraveineuse périphérique ou intra-osseuse était possible sans effet secondaire notable.

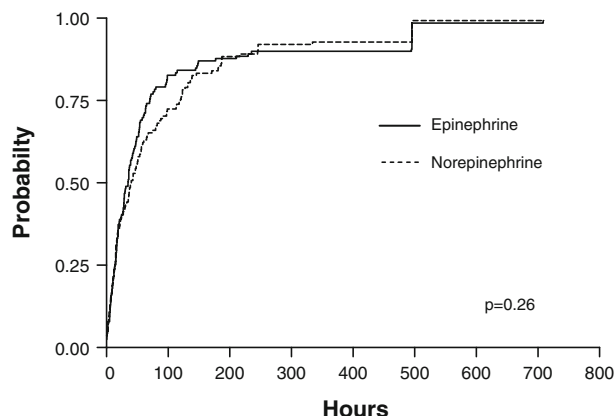
2.2.4 L'adrénaline

En ce qui concerne l'adrénaline, plusieurs études existent chez l'adulte. Nous citerons ici deux études majeures car multicentriques, randomisées, en double aveugle.

La première, celle de Myburgh et al. (30), compare sur 280 patients (dont 158 patients en choc septique) de 4 services de réanimation universitaires australiens, l'utilisation de la noradrénaline versus l'adrénaline en première intention. Le critère de jugement principal était le temps nécessaire à la restauration d'une PAM normale sans traitement vasopresseur pendant plus de 24h. Il y avait, par ailleurs, deux critères de jugement secondaires : les taux de mortalité à 28 et 90 jours. Les résultats, pour les patients en choc septique, ne montrent pas de différence significative en terme de temps nécessaire pour la restauration d'une PAM normale (RR 0,81 ; IC 95% (0,59-1,12) ; $p = 0,18$), ni en terme de taux de mortalité à 28 ou 90 jours. En revanche, les auteurs ont noté des effets secondaires de type tachycardie, acidose lactique, augmentation des besoins en insuline plus fréquents chez les patients traités avec adrénaline. Dans 12,9% des cas, ceux-ci ont même entraîné l'interruption du traitement par adrénaline. Ces principaux résultats sont présentés dans la **Figure 2** ci-dessous.

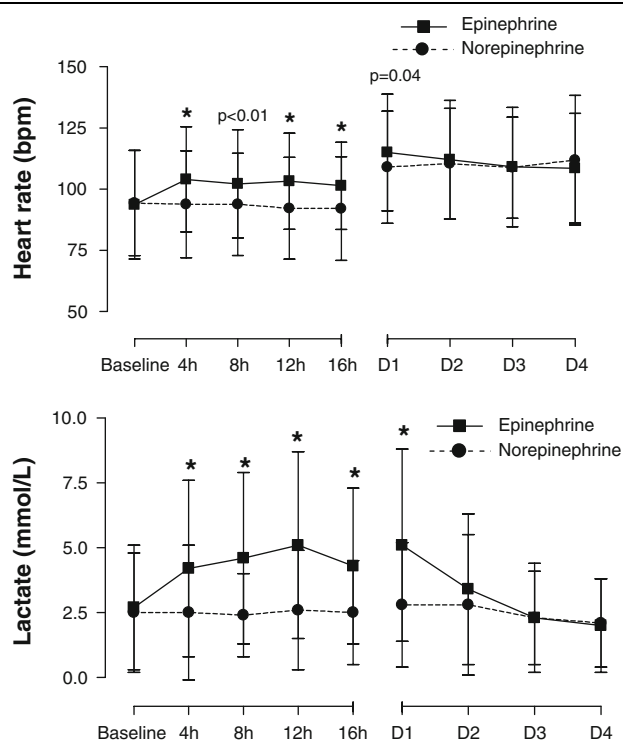
Figure 2. Principaux résultats extraits de l'article : A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. Myburgh et al., *Intensive Care Med* (2008) 34:2226-2234 (30)

A - Courbes de Kaplan-Meier estimant la probabilité d'atteindre l'objectif de pression artérielle moyenne en fonction du temps entre épinéphrine (adrénaline) et norépinéphrine (noradrénaline).

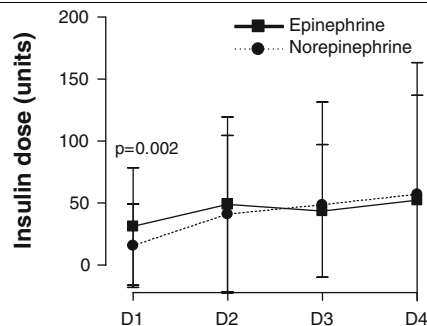


B - Comparaison des effets de l'épinéphrine (adrénaline) et de la norépinéphrine (noradrénaline) sur la fréquence cardiaque et le taux de lactates sanguins au début de la prise en charge (baseline), pendant les 16 premières heures de traitement (1h-16h), et au moment des doses journalières maximales atteintes durant les 4 premiers jours (D1 à D4).

* $p<0,001$



C - Comparaison des effets de l'épinéphrine (adrénaline) et de la norépinéphrine (noradrénaline) sur les doses journalières d'insuline utilisées pendant les 4 premiers jours de traitement (D1 à D4).



La deuxième étude majeure est celle d'Annane et al. (23). Elle compare, sur 330 patients en choc septique de 19 services de réanimation français, l'association noradrénaline/dobutamine versus l'adrénaline seule avec, comme objectif thérapeutique, le maintien d'une PAM supérieure à 70 mmHg et, comme critère de jugement principal, la mortalité toute cause confondue à 28 jours. Cette étude montre une mortalité à 28 jours (J28) de 40% dans le groupe noradrénaline/dobutamine versus 34% dans le groupe adrénaline seule (RR 0,86 ; IC 95% (0,65-1,14); $p = 0,31$). Il n'y a pas non plus de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne les critères de jugements secondaires, à savoir le taux de mortalité à la sortie de réanimation, à 90 jours, ou à la sortie de l'hôpital ; le délai d'obtention d'une PAM normale et la durée de traitement par amine. A noter, que le taux d'effets secondaires gênants était identique dans les deux groupes.

En pédiatrie, les recommandations internationales de l'ACCM préconisent l'administration d'adrénaline (voir **Annexe 3**) :

- en première intention (au choix avec la dopamine) dans les chocs réfractaires à un remplissage vasculaire bien conduit. Les recommandations les plus récentes, datant de 2007, insistent même sur la nécessité de débiter le traitement inotrope (dopamine ou adrénaline) sans attendre la mise en place d'une voie centrale, en l'administrant par voie intraveineuse ou intra-osseuse si nécessaire;
- en deuxième intention dans les chocs froids résistants à la dopamine et dans les chocs chauds résistants à la noradrénaline.

Cependant, si on regarde les références sur lesquelles ces recommandations sont fondées, on trouve une étude menée chez l'adulte (31), trois études sur une population néonatale (32–34) mais aucune spécifiquement pédiatrique. Or, l'extrapolation des ces références adultes et néonatales semble contestable sachant que profil hémodynamique du choc septique pédiatrique est différent, non seulement de celui de l'adulte (7,35), mais aussi de celui du nouveau né de moins d'un mois (35).

En effet, le choc septique de l'adulte est le plus souvent un choc « chaud » ou « hyperdynamique » se manifestant par une dysfonction myocardique avec baisse du débit cardiaque entraînant, comme système de compensation, une baisse des résistances vasculaires et donc une hypotension artérielle. Le choc septique de l'enfant, lui, est d'une part très hypovolémique (ce qui explique la bonne réponse de la majorité des patients à un remplissage vasculaire suffisant), mais aussi le plus souvent « froid » (extrémités fraîches, TRC allongé supérieur à 2 secondes, pouls mal perçus) avec une augmentation des résistances vasculaires. En effet, les enfants ont une réserve cardiaque limitée par rapport à celle d'un adulte. Le

rythme cardiaque de base d'un adulte étant à 70 battements par minute, un doublement de la fréquence cardiaque de 70 à 140 par minute peut être facilement toléré et utilisé pour maintenir un débit cardiaque efficace. A contrario, chez l'enfant, la fréquence cardiaque ne peut être multipliée par deux (passant par exemple chez un enfant de 2 ans de 120 à 240 par minute), puisque cela ne laisserait pas assez de temps pour le remplissage diastolique. Ainsi, le mécanisme de compensation à la baisse du débit cardiaque est, de façon prédominante, la vasoconstriction périphérique chez un enfant. Or cette vasoconstriction, si elle persiste, devient délétère, aggravant la baisse du débit cardiaque et conduisant donc à une défaillance myocardique voire au décès.

Quant au choc septique du nouveau-né, il est souvent compliqué d'un défaut de transition entre la circulation foetale et la circulation néonatale avec notamment l'installation fréquente d'une hypertension artérielle pulmonaire néonatale qui doit être traitée par des thérapeutiques très spécifiques telles que le monoxyde d'azote.

Forts de ces constations, nous avons décidé de décrire les pratiques de notre service concernant l'utilisation de l'adrénaline dans le choc septique de l'enfant en menant l'étude suivante. En effet, une meilleure connaissance de son utilisation, de son efficacité et de ses effets secondaires éventuels pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique de nos patients en choc septique.

3. MATERIEL ET METHODES

3.1 Design de l'étude

Cette étude a été menée dans le service de réanimation et de surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital universitaire Necker Enfants Malades à Paris. Il s'agit d'une étude monocentrique, observationnelle, rétrospective, de tous les patients (âgés de 28 jours à 18 ans) traités pour un choc septique (communautaire ou nosocomial) sur une période de 5 ans, entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013.

La base informatique du DIM (Département d'Information Médicale) a été interrogée pour identifier tous les patients codés pour un diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique, que ce soit à l'admission en réanimation ou durant leur séjour en réanimation pour un motif d'admission différent. Les critères d'inclusion définis étaient les suivants :

- un âge entre 28 jours et 18 ans. Les nouveau-nés de moins de 28 jours ont été volontairement non inclus dans cette étude, car il s'agit d'une population très spécifique, différente de celle des enfants, en terme de physiopathologie, de comorbidité sous-jacente ou de stratégie thérapeutique. Les patients de plus de 18 ans ont également été exclus, puisqu'il s'agit d'une étude pédiatrique ;
- la prise en charge, à l'admission ou durant le séjour en réanimation, d'un choc septique, défini selon les critères de la Conférence de Consensus Internationale de Barcelone de 2005 (1) tels qu'ils sont montrés dans l'**Annexe 1**. Les cas de sepsis sévère ont été exclus, puisque, par définition, ils ne requièrent pas l'utilisation d'amines.

Afin de mieux apprécier la place de la prescription de l'adrénaline dans le choc septique par rapport aux autres motifs d'administration de l'adrénaline par voie intraveineuse dans notre service, la base informatique du DIM a également été interrogée pour connaître tous les patients ayant reçu de l'adrénaline par voie intraveineuse, quel qu'en soit le motif initial de prescription, sur la même période d'étude entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013.

3.2 Données recueillies

3.2.1 Pour les motifs de prescription de l'adrénaline par voie intraveineuse

Pour l'ensemble des patients ayant reçu de l'adrénaline par voie intraveineuse durant leur séjour en réanimation pédiatrique, le compte rendu d'hospitalisation (CRH) a été relu afin de déterminer le motif initial de prescription. Aucune autre information n'a été recueillie en dehors de celle-ci.

3.2.2 Pour l'utilisation des amines dans le choc septique

De façon rétrospective, les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et infirmiers, des feuilles de surveillance infirmières et des pancartes médicales journalières ainsi que des résultats biologiques informatisés.

Pour chaque patient, les informations générales suivantes ont été recueillies :

- âge ;
- sexe ;
- poids ;
- motif d'admission initial : dysfonction respiratoire, cardiaque, neurologique, hépatique ou rénale, sepsis ou choc septique, désordre métabolique, transplantation ou prise en charge post opératoire ;
- existence ou non d'une pathologie chronique préexistante sous-jacente et, si oui, de quel type. A noter que l'immunodépression était définie comme primaire (sur un déficit congénital de type Syndrome d'Immunodéficience Combiné Sévère) ou secondaire (post-chimiothérapie ou post-greffe de moelle osseuse, liée à un traitement anti-rejet dans le cadre d'une transplantation ou encore à un traitement par corticoïdes au long terme) ;
- la mortalité globale à 28 jours, la mortalité à 28 jours toutes causes confondues et celle directement liée au choc septique ;
- l'existence ou non de séquelles à la sortie de réanimation en précisant : le type de séquelle(s) et si celle(s)-ci pouvai(en)t être directement reliée(s) au choc septique ou pas ;
- l'existence ou non d'une décision collégiale de Limitation ou d'Arrêt des Thérapeutiques Actives (LATA), en précisant si celle-ci était liée au choc septique ou pas.

Concernant le choc septique lui-même, les variables suivantes ont été recueillies :

- le score de gravité pédiatrique : PELOD-2 (36), calculé au moment du diagnostic de choc septique (voir grille de calcul en **Annexe 4**) ;
- le type de choc : communautaire ou nosocomial (acquis en réanimation ou dans un autre service hospitalier) ;
- le site de l'infection ;
- l'existence ou l'absence de documentation microbiologique ainsi que le type de germe incriminé en cas de documentation microbiologique ;
- le nombre et type de dysfonctions d'organe au moment du diagnostic de choc (en suivant les critères de définition de la Conférence de Consensus de 2005 (1) montrés en **Annexe 2**) ;
- quelques éléments cliniques majeurs au moment du diagnostic de choc : fréquence cardiaque (FC), pression artérielle moyenne (PAM), température ;
- quelques paramètres biologiques fondamentaux, toujours au moment du diagnostic de choc : l'existence d'une hyperleucocytose ou d'une leucopénie pour l'âge (d'après les définitions de la Conférence de Consensus de 2005 (1) en **Annexe 1**), le taux de plaquettes, le taux de lactate sanguin initial (ou lactates H0) et la CRP. Le taux de lactate sanguin à 24 heures (H24) du diagnostic de choc était également recueilli afin de pouvoir calculer, pour chaque patient, la clairance des lactates à 24 heures (clairance des lactates H24), selon la formule utilisée dans les publications adultes à ce sujet, à savoir :
$$[(\text{taux de lactate}_{\text{initial}} - \text{taux lactate}_{\text{H24}}) / \text{taux lactate}_{\text{H24}}] \times 100 (\%) (37-40).$$

En terme de traitement du choc septique, en dehors des amines utilisées, le recueil de données incluait :

- le type de ventilation : ventilation spontanée ou besoin de ventilation mécanique, invasive ou non invasive ;
- l'éventuel recours à une thérapie d'épuration extra-rénale continue (CRRT) ;
- le volume de remplissage vasculaire initial administré, exprimé en mL/kg.

Pour ce qui est de la description de l'utilisation des amines, en particulier de l'adrénaline, les données suivantes ont été recueillies :

- le(s) type(s) d'amine(s) utilisé(s), permettant de définir le nombre d'amines utilisées chez un même patient sur toute la durée de la prise en charge du choc septique ;
- pour chaque type d'amine utilisé : le rang d'utilisation (première, deuxième, troisième ou quatrième intention), la posologie initiale et la posologie maximale utilisée exprimées en microgrammes par kilo et par minute ($\mu\text{g/kg/min}$), la durée d'administration exprimée en heures (h) ;
- pour l'adrénaline spécifiquement, étaient également précisés : le motif de prescription (arrêt cardio-respiratoire (ACR), dysfonction myocardique constatée à l'échographie cardiaque ou hypotension artérielle persistante), la FC, la PAM, le pH et le taux de lactate sanguin l'existence ou non d'un support ventilatoire mécanique, le recours éventuel à une CRRT ainsi que la posologie des autres amines déjà utilisées au moment de l'introduction de l'adrénaline.

3.3 Objectifs de l'étude

Dans un premier temps, l'objectif de cette étude était de décrire nos pratiques d'utilisation de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique en terme de : rang d'administration, motif de prescription initial, situation clinique et biologique au moment de l'introduction, dose initiale, dose maximale atteinte, délai entre le diagnostic de choc et la mise en place du traitement par adrénaline, durée d'administration et effets secondaires éventuels. Puis, de décrire le devenir de ces patients traités par adrénaline en terme de mortalité à 28 jours et de séquelles éventuelles à la sortie de réanimation.

Dans un deuxième temps, l'objectif était de comparer les deux groupes préalablement définis : le groupe de 68 patients traités sans adrénaline et le groupe de 49 patients traités avec adrénaline sur 11 paramètres sociodémographiques, cliniques et biologiques préalablement définis :

- l'âge et les groupes d'âge ;
- le sexe ;
- l'existence ou non d'une pathologie chronique préexistante, en particulier une pathologie hépatique, immunologique ou une immunodépression ;
- le type de choc : communautaire ou nosocomial ;
- le score de gravité au moment du diagnostic de choc septique (PELOD-2) (36) ;
- le nombre de dysfonctions d'organe au moment du diagnostic de choc septique ;
- le type de germe incriminé ;
- le taux de lactate initial et la clairance des lactates à H24 ;
- la nécessité ou non d'une thérapie d'épuration extra-rénale continue ;
- le taux de mortalité à 28 jours.

Le but de cette comparaison était de déterminer si certains paramètres permettaient de distinguer les deux groupes et si cela pouvait nous apporter des éclairages quant à nos pratiques de prescription de l'adrénaline dans le service.

3.4 Analyse statistique

Nous avons, tout d'abord, réalisé une description de la population complète et de chacun des deux groupes préalablement définis. Les variables quantitatives sont exprimées en médiane (Interquartile range (IQR) c'est-à-dire l'écart entre le 1^{er} et le 3^{ème} quartile), les variables qualitatives en pourcentage (%).

Ensuite, nous avons réalisé une comparaison entre les deux groupes (« sans adrénaline » et « avec adrénaline ») sur un certain nombre de caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques (décrites ci-dessus), en analyse univariée en utilisant le test du χ^2 pour comparer les pourcentages et le Student ou le Wilcoxon rank-sum test pour comparer les variables continues.

Enfin, nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique, en ajustant sur l'âge, le sexe des enfants et sur les variables non corrélées avec une valeur de p inférieure à 0,20 en analyse univariée.

Ces analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS (version 9.3; SAS Institute, Cary, North Carolina). La significativité statistique a été définie par une valeur de $p < 0,05$.

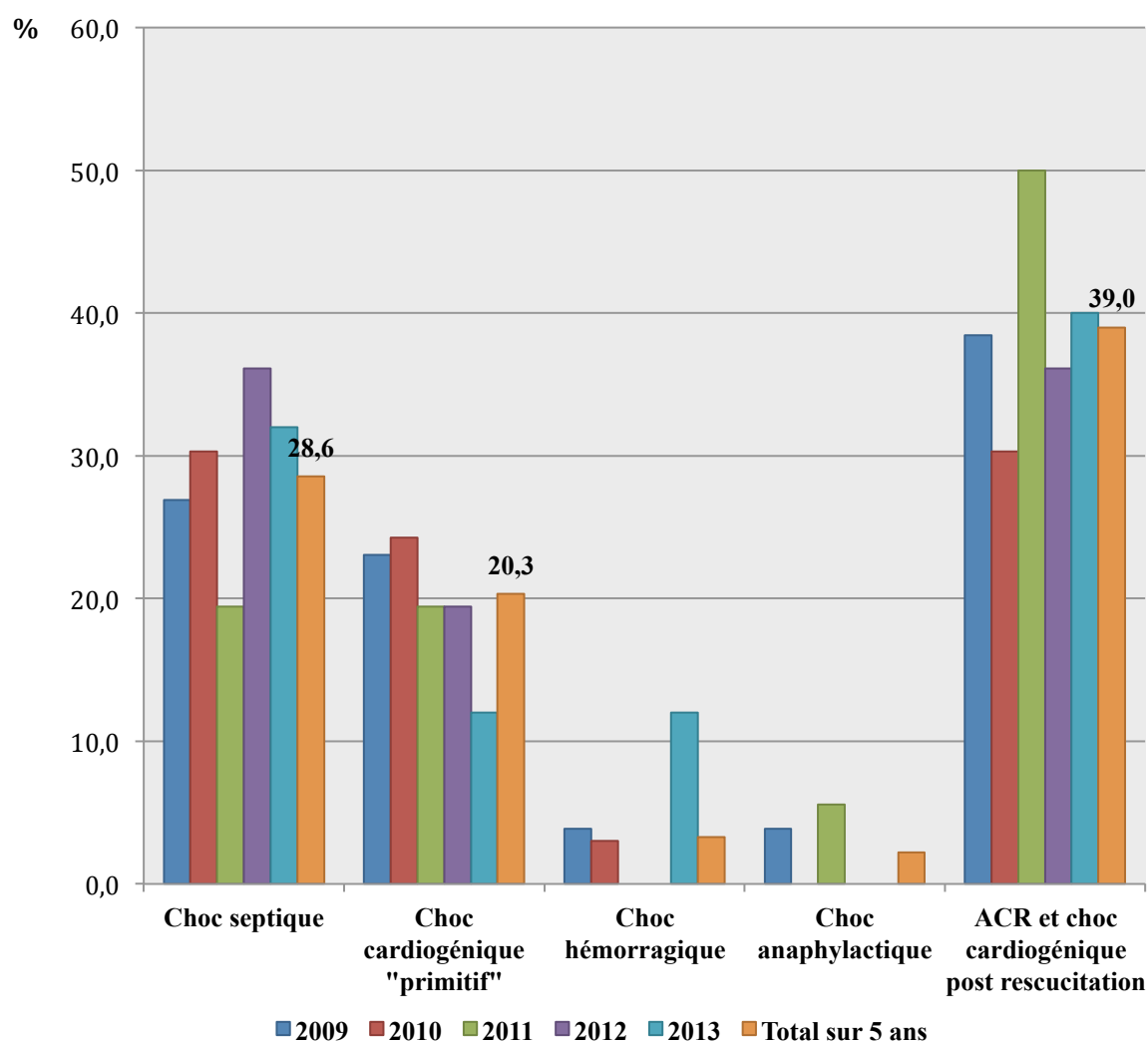
4. RESULTATS

4.1 Motifs de prescription de l'adrénaline intraveineuse

Sur les 3 558 patients hospitalisés dans notre service entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013, 182 patients ont reçu de l'adrénaline par voie intraveineuse.

La répartition des différents motifs de prescription par année d'étude est résumée dans la **Figure 3**. Parmi les différents motifs de prescription recensés, il est à noter que le choc septique arrive en deuxième position par ordre de fréquence avec, sur la période d'étude de 5 ans, 52 patients soit 28,6%, juste après l'arrêt cardio-respiratoire (ACR) et le choc cardiogénique post-ressuscitation avec 71 patients, soit 39,0%. Le choc cardiogénique dit « primitif », c'est à dire non lié à une ressuscitation post – ACR, constitue le troisième motif le plus fréquent avec 37 patients soit 20,3%. Viennent ensuite : le choc hémorragique (3,3%), le choc anaphylactique (2,2%), le choc hypovolémique autre qu'hémorragique (sur déshydratation aiguë par exemple ; 1,1%), l'intoxication involontaire (1,1%) ou encore le choc distributif post-opératoire (1,1%).

Figure 3. Principaux motifs de prescription de l'adrénaline intraveineuse dans le service de réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital Necker entre le 1er janvier 2009 et le 31 décembre 2013.



4.2 Description globale de la cohorte de choc septique

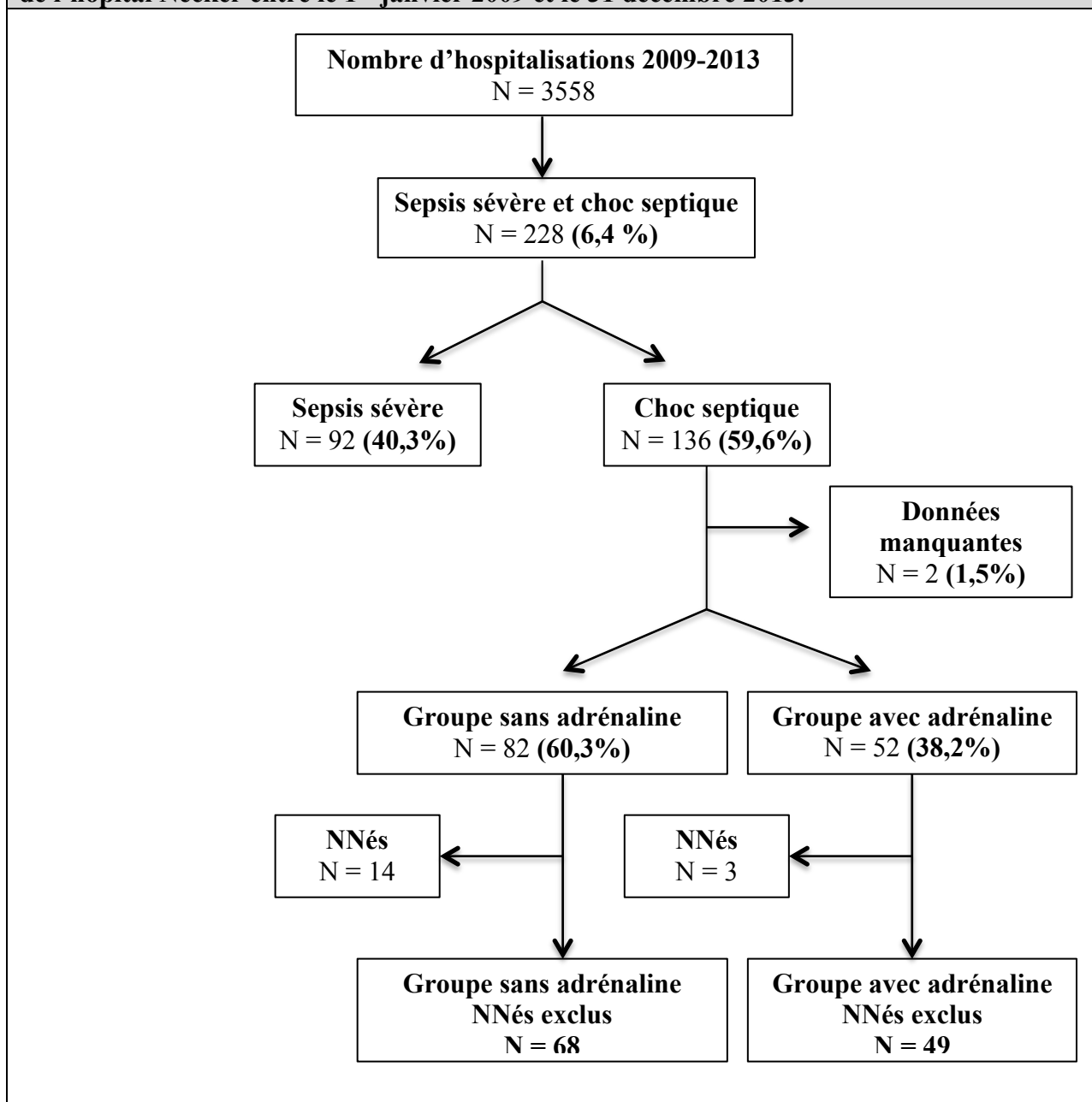
4.2.1 Sélection de la population d'étude

Entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013, 228 patients sur un total de 3 558 hospitalisations (soit 6,4%) ont été traités (à l'admission en réanimation ou durant leur hospitalisation pour un autre motif) pour un sepsis sévère ou un choc septique. Parmi ces 228 patients, 136 (57,1%) répondaient aux critères de définition du choc septique de la Conférence de Consensus Pédiatrique de 2005 (1).

Dans cette cohorte de 136 patients traités pour un choc septique, 2 patients ont été exclus par manque de données. Les 134 patients restants ont ensuite été divisés en deux groupes : un premier groupe de 82 patients (60,3%) traités sans adrénaline (dont 14 nouveau-nés) ; et un deuxième groupe de 52 patients (38,2%) traités avec adrénaline (dont 3 nouveau-nés).

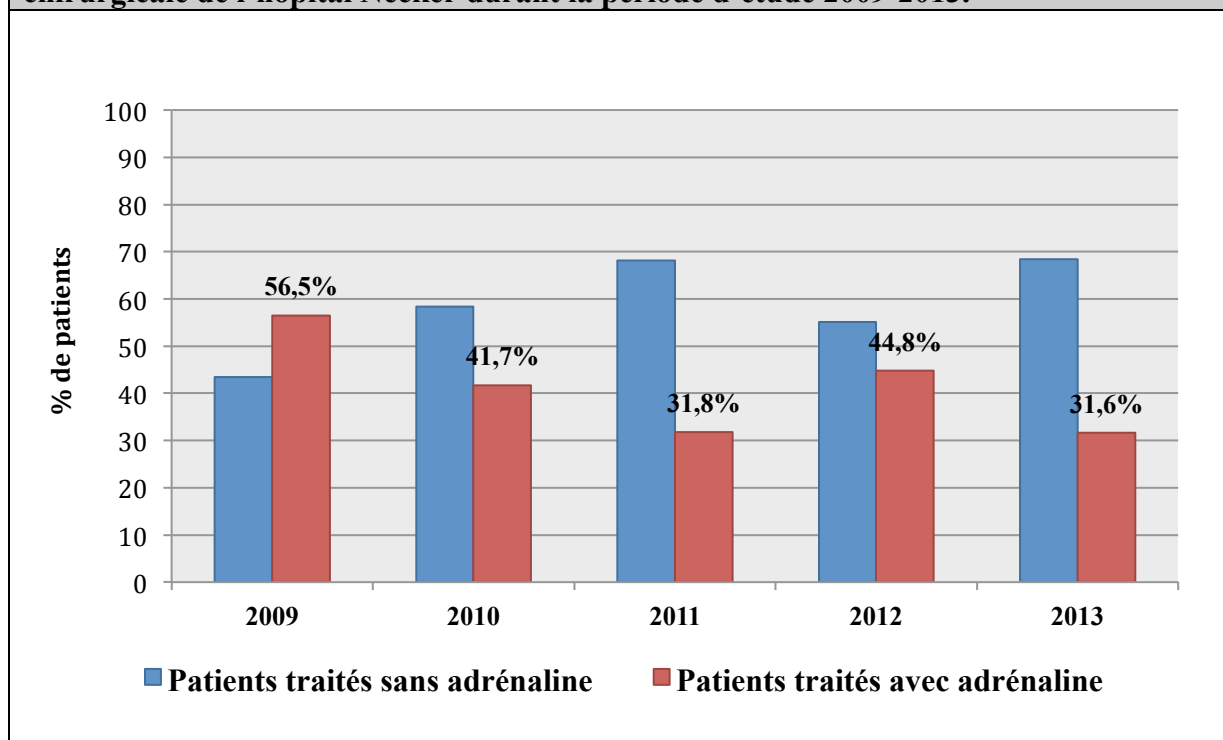
Au final, en excluant les nouveau-nés, la population d'étude portait sur 117 patients : 68 (58,1%) traités sans adrénaline et 49 (41,9%) traités avec adrénaline (voir **Figure 4**). Comme le montre la **Figure 5**, même si la proportion de patients traités avec adrénaline a franchement diminué passant de 56,5% en 2009 à 31,6% en 2013, cette proportion est relativement stable entre 2010 et 2013.

Figure 4. Diagramme de sélection de la population d'étude : 117 patients traités pour un choc septique dans le service de réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital Necker entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013.



N, nombre ; NNés, Nouveau-Nés.

Figure 5. Proportion annuelle de chocs septiques traités avec adrénaline au cours de leur prise en charge dans le service de réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital Necker durant la période d'étude 2009-2013.



4.2.2 Description générale de la cohorte de choc septique

4.2.2.1 Caractéristiques générales de la population (**Tableau II**)

L'âge médian des 117 patients inclus était de 2,15 ans (IQR [0,57-9,48] ans), la répartition par classes d'âge est détaillée dans le **Tableau II**. La majorité des patients étaient de sexe féminin avec un sexe ratio (M/F) de 0,89.

Plus de la moitié des patients (n = 60 ; 51,3%) avaient un diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique à l'admission en réanimation. Les 57 autres patients avaient développé un choc septique au cours de leur hospitalisation en réanimation pour un autre motif, par ordre de fréquence : défaillance respiratoire (n = 32), transplantation hépatique (n = 10), défaillance cardio-circulatoire (n = 9), défaillance neurologique (n = 5).

Plus de la moitié des chocs septiques étaient nosocomiaux (n = 70 ; 59,8%), acquis en réanimation (n = 27) ou dans un autre service hospitalier (n = 43).

La très large majorité des patients (n = 92 ; 78,6%) avaient une pathologie chronique sous-jacente préexistante de type pathologie onco-hématologique (n = 37) ; pathologie digestive chronique (transplantation hépatique secondaire à une atresie des voies biliaires dans la majorité des cas ; n = 29) ; pathologie cardiaque chronique (n = 15) ; pathologie neurologique chronique (n = 9) ; pathologie respiratoire chronique (n = 5) ou encore une ancienne prématurité (n = 3).

Un peu moins de la moitié des patients (n = 54 ; 46,1%) étaient immunodéprimés :

- que ce soit une immunodépression secondaire : post chimiothérapie (n = 7), post greffe de moelle osseuse (n = 17) pour SCID (n = 4) ou pour Lymphohistiocytose familiale chronique (n = 4) le plus souvent, post transplantation d'organe (foie, intestin grêle ou rein ; n = 19) ou liée à une corticothérapie prolongée (n = 1) ;
- ou que ce soit une immunodépression congénitale (n = 10) : granulomatose septique chronique (n = 3), Syndrome d'Activation Macrophagique sur Lymphohistiocytose familiale (n = 2), Ostéopétrose (n = 1), Syndrome de Wiskott Aldrich (n = 1) ou déficit immunitaire non étiqueté (n = 3).

Tableau II. Caractéristiques générales de la cohorte de 117 patients traités pour un choc septique dans le service de réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital Necker entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013.

Variables	N	%
Population totale	117	100
Age (années)		
1 mois - 1 an	57	4,7
2 - 5 ans	23	19,7
6 - 12 ans	21	17,9
>= 13 ans	16	13,7
Sexe		
Masculin	55	47
Féminin	62	53
Comorbidité sous-jacente (a)		
Tous types confondus	92	78,6
Immunodépression	54	46,2
Pathologie onco-hématologique	37	31,6
Pathologie digestive chronique	29	24,8
Cardiopathie	15	12,8
Pathologie neurologique	9	7,7
Pathologie respiratoire chronique	5	4,3
Ancienne prématurité	2	1,7
Type de choc septique		
Nosocomial	70	59,8
Communautaire	47	40,2

N, nombre; %, pourcentage; (a) Les patients pouvaient avoir plus d'une comorbidité sous-jacente.

4.2.2.2 Caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques du choc septique (Tableau III)

Sur le plan clinique au moment du diagnostic de choc septique : la médiane de la PAM était de 44 mmHg (IQR [36-51] mmHg); celle de la FC était de 155/min (IQR [130-230] /min).

La médiane du score de gravité type PELOD-2 calculé au moment du diagnostic de choc était de 7 (IQR [4-9]). Quant au nombre de dysfonctions d'organe selon les critères de la Conférence de Consensus de 2005 ((1), **Annexe 2**) : plus de la moitié des patients (n = 61) en avaient plus de trois, 7 seulement n'en avaient qu'une seule. Tous présentaient une dysfonction cardio-vasculaire par définition étant donné que nous n'avons inclus que les patients en choc septique, 79 patients avaient une dysfonction rénale, 49 une dysfonction hépatique, 37 une dysfonction hématologique.

Biologiquement, la médiane du taux de lactate sanguin initial était de 2,85 mmol/l (IQR [1,90-5,41] mmol/l); celle du nombre de GB et du nombre de plaquettes étaient respectivement de 9 400 /mm³ (IQR [4 100-17 500] /mm³) et de 117 000 /mm³ (IQR [57 000-240 000] /mm³). La médiane de la clairance des lactates à H24 était de 31,3 % (IQR [-17,65-58,77] %).

Le site initial de l'infection a été retrouvé dans 84 cas (71,8%). Les infections d'origine respiratoire (pneumopathies communautaires ou acquises sous ventilation, bronchiolites) représentaient environ un tiers (n = 33) des étiologies, suivi des septicémies sur cathéter central (n = 14), des infections d'origine abdominale (n = 8), des infections cutanées (n = 5), des purpura fulminans (n = 4), des infections urinaires (n = 4), des méningites (n = 2) et des infections osseuses (n = 2).

L'infection était documentée sur le plan microbiologique pour 69 patients (59%). Dans l'ordre, les bactéries les plus souvent incriminées étaient les suivantes : *Pseudomonas aeruginosa* (n = 13), *Staphylococcus aureus* (n = 10), *Enterobacter cloacae* (n = 10), *Klebsiella pneumoniae* (n = 7), *Neisseria meningitidis* (n = 5) et *Streptococcus pneumoniae* (n = 5), *Escherichia coli* (n = 3). Dans 8 cas, un virus a été identifié (Virus Respiratoire Syncytial (VRS), Adénovirus). Il n'y avait qu'un seul cas d'infection fongique par *Candida albicans*.

Tableau III. Caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques du choc septique, pour la cohorte de 117 patients.

Variables	Médiane	IQR
PAM au moment du diagnostic de CS (mmHg)	44	36-51
FC au moment du diagnostic de CS (/min)	155	130 - 230
PELOD-2 initial	7	4-9
Taux de lactate initial (mmol/l)	2,85	1,90-5,41
Nombre de GB initial (/mm3)	9 400	4 100-17 500
Nombre de plaquettes initial (/mm3)	117 000	57 000-240 000
Clairance des lactates à H24 (%)	31,3	-17,65-58,77
Variables	N	%
Nombre de dysfonctions d'organe		
2	12	10,3
3	37	31,6
4	32	27,4
5	22	18,8
6	7	6
Site de l'infection		
Respiratoire	33	28,2
Liée au KTC	14	12
Abdominal	8	6,8
Cutané	5	4,3
Purpura fulminans	4	3,4
Urinaire	4	3,4
Méningite	2	1,7
Osseux	2	1,7
Non retrouvé	33	28,2
Documentation microbiologique		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	10	8,5
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	8,5
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7	6
<i>Neisseria meningitidis</i>	5	4,3
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	4,3
<i>Escherichia coli</i>	3	2,6
Virus	8	6,8
<i>Candida albicans</i>	1	0,9
Non documenté	48	41

IQR, Interquartile Range; PAM, Pression Artérielle Moyenne; FC, Fréquence Cardiaque; CS, choc septique ; GB, Globules Blancs; N, nombre ; %, pourcentage.

4.2.2.3 Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique du choc septique (Tableau IV)

En termes de prise en charge thérapeutique précoce, la médiane du volume de remplissage vasculaire initial, avant l'introduction de tout traitement catécholaminergique, était de 40 mL/kg (IQR [13,43-66,7] mL/kg).

Pour ce qui est du support catécholaminergique utilisé, presque la moitié des patients (n = 57) n'ont reçu qu'un seul type d'amine vasoactive ou inotrope ; 38 patients en ont nécessité deux, 20 patients en ont nécessité trois et 2 patients n'en ont nécessité qu'une seule.

Plus en détail (**Figure 6**), sans aborder le sujet de l'adrénaline qui sera développé plus bas :

- la noradrénaline était l'amine la plus souvent utilisée (n = 96), en première intention chez plus de la moitié des patients (n = 61), avec une dose initiale médiane de 0,20 µg/kg/min (IQR [0,10-0,30] µg/kg/min) et une dose maximale médiane de 0,84 µg/kg/min (IQR [0,41-2] µg/kg/min) ;
- la dopamine a été utilisée chez 29 patients, presque toujours en première intention et chez les patients les plus jeunes, avec une posologie initiale médiane de 10 µg/kg/min (IQR [5-10] µg/kg/min) et une dose maximale médiane de 17,5 µg/kg/min (IQR [10,63–20] µg/kg/min) ;
- enfin, la dobutamine a été administrée à 29 patients. Elle a été administrée en première, deuxième ou troisième intention pour respectivement 12, 16 et 1 patients, avec une posologie initiale médiane de 10 µg/kg/min (IQR [5-10] µg/kg/min) et une dose maximale médiane de 15 µg/kg/min (IQR [10–20] µg/kg/min).

Un support ventilatoire invasif ou non invasif a été nécessaire pour 99 patients : une ventilation invasive a été instaurée en raison de l'état de choc septique chez 75 patients, 22 patients étaient déjà intubés et ventilés pour un autre motif ; un recours à une ventilation non-invasive de type CPAP a été nécessaire pour 2 patients. Parmi les 18 patients restants, 11 ont nécessité une oxygénothérapie nasale, 7 sont restés en ventilation spontanée en air ambiant pendant toute la durée du choc septique.

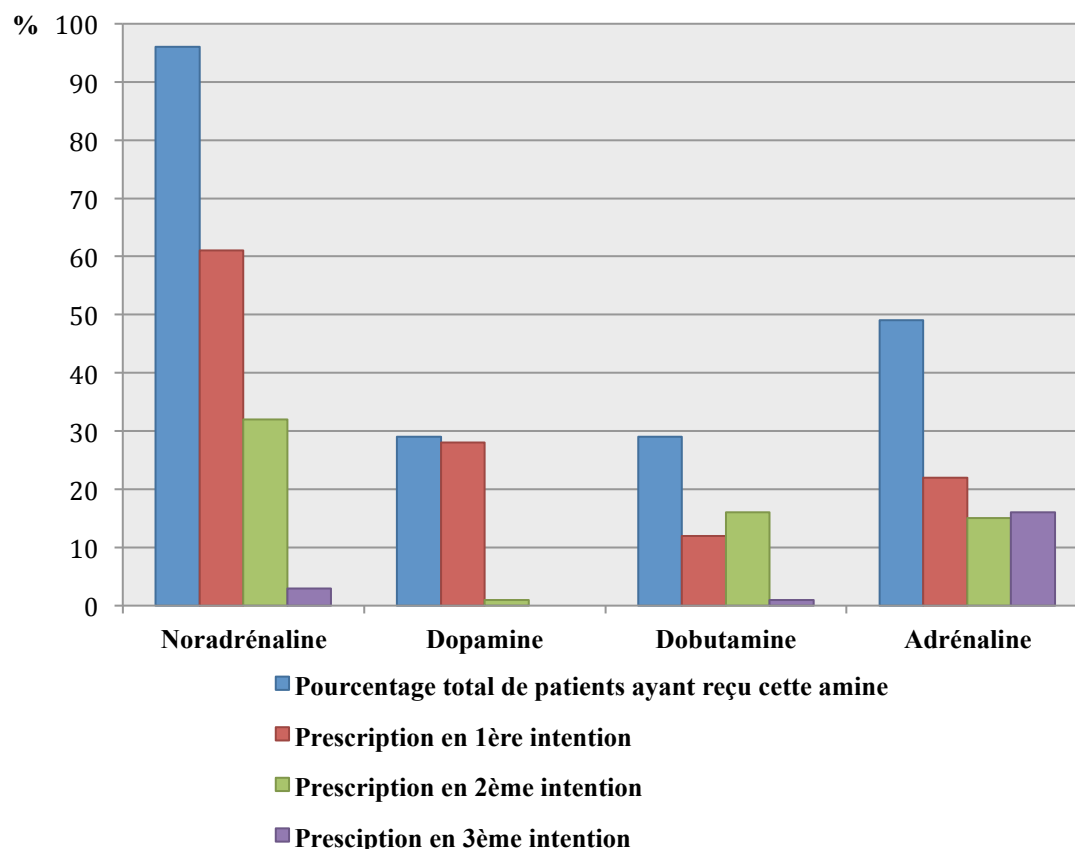
La mise en place d'une technique d'épuration extra-rénale continue a été nécessaire dans 20 cas : pour acidose persistante avec pH inférieur à 7,20 (n = 3), pour anurie ou surcharge volémique avec répercussion pulmonaire (n = 10) ou pour cause mixte (anurie et/ou hyperkaliémie et/ou acidose persistante ; n = 7).

Tableau IV. Caractéristiques de la prise en charge thérapeutique du choc septique pour la cohorte de 117 patients.		
Variables	N	%
Volume de remplissage initial (mL/kg)		
médiane 40 mL/kg (IQR [13,43-66,7] mL/kg)		
>= 60	38	32,5
20 - 60	35	29,9
< 20	32	27,3
Nombre d'agents inotropes ou vasopresseur utilisés		
1	57	48,7
2	38	32,5
3	20	17,1
4	2	1,7
Type d'agent inotrope ou vasopresseur utilisé		
Noradrénaline	96	82,1
Dopamine	29	24,8
Dobutamine	29	24,8
Adrénaline	47	40,2
Ventilation		
Invasive	99	84,6
Non invasive	2	1,7
CRRT	20	17,1

N, nombre; % pourcentage; IQR, Interquartile Range; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

Figure 6. Caractéristiques du support catécholaminergique utilisé pour l'ensemble de la cohorte de 117 patients traités pour un choc septique dans le service de réanimation et surveillance continue médico-chirurgicale de l'hôpital Necker entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2013.

A- Différents types de traitements catécholaminergiques utilisés et leur rang de prescription



B – Posologies médianes de chaque type d'amine, en dehors de l'adrénaline

	N	Dose initiale (µg/kg/min)		Dose maximale (µg/kg/min)	
		Médiane	IQR	Médiane	IQR
Noradrénaline	85	0,2	0,1-0,3	0,84	0,41-2
Dopamine	28	10	5-10	17,5	10,63-20
Dobutamine	27	10	5-10	15	10-20

N, effectif ; IQR, Interquartile Range.

4.2.2.4 Devenir global des 117 patients de la cohorte

La médiane de la durée d'hospitalisation en réanimation pour l'ensemble des 117 patients de la cohorte était de 6 jours (IQR [2-21] jours).

Le taux de mortalité à 28 jours pour les 117 patients était de 35,9%, sachant que tous ces décès (n = 42) sont directement liés au choc septique, que ce soit par échappement thérapeutique ou par décision de LATA (n = 19) devant la gravité des conséquences du choc septique sur une pathologie sous-jacente déjà gravissime.

Parmi les 75 survivants, 12 patients présentaient des séquelles au moment de la sortie d'hospitalisation : d'ordre neurologique (n = 6) ; rénal (n = 2) ou cutané (n = 3). Un patient présentait à la fois une séquelle rénale de type insuffisance rénale hémodialysée et des séquelles orthopédiques lourdes (amputation de la jambe droite et du pied gauche sur nécrose cutanée complète des extrémités) dans le cadre d'un purpura fulminans.

4.3 Description de la place de l'adrénaline dans notre population

4.3.1 Description des conditions cliniques, biologiques et thérapeutiques au moment de l'introduction de l'adrénaline

4.3.1.1 Eléments cliniques et biologiques au moment de l'introduction de l'adrénaline (Tableau V)

Sur le plan clinique : la médiane de la FC était de 139 /min (IQR [47-162] /min) ; celle de la PAM était de 36,5 mmHg (IQR [25-49] mmHg).

Sur le plan biologique : la médiane du pH était inférieure à 7,20 (7,14 ; IQR [6,96-7,12]) ; celle du taux de lactate sanguin était de 4,80 mmol/l (IQR [3,0-10,90] mmol/l).

Tableau V. Description des paramètres cliniques et biologiques au moment de l'introduction de l'adrénaline pour les 49 patients du groupe « avec adrénaline ».			
Variables	N	Médiane	IQR
Fréquence cardiaque (/min)	29	139	47-162
Pression artérielle moyenne (mmHg)	33	36,5	25-49
pH	37	7,1	6,96-7,12
Taux de lactate sanguin (mmol/l)	38	4,80	3,0-10,90

N, effectif ; IQR, Interquartile Range.

4.3.1.2 Traitement en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline **(Figure 7)**

Concernant le type de traitement catécholaminergique déjà en place au moment de l'introduction de l'adrénaline : la majorité des patients étaient sous noradrénaline en monothérapie (n = 16/49). Les autres associations d'amines possibles étaient les suivantes par ordre de fréquence : bithérapie par noradrénaline et dobutamine (n = 10/49) ; par noradrénaline et dopamine (n = 2/49) ; par dobutamine et dopamine (n = 2 /49) ; 2 patients étaient sous dobutamine en monothérapie. Mais il est important de noter que 34,7% des patients n'avaient aucune amine en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline. Ces patients correspondent aux 17 patients ayant reçu de l'adrénaline en première intention pour des motifs que nous allons préciser plus bas.

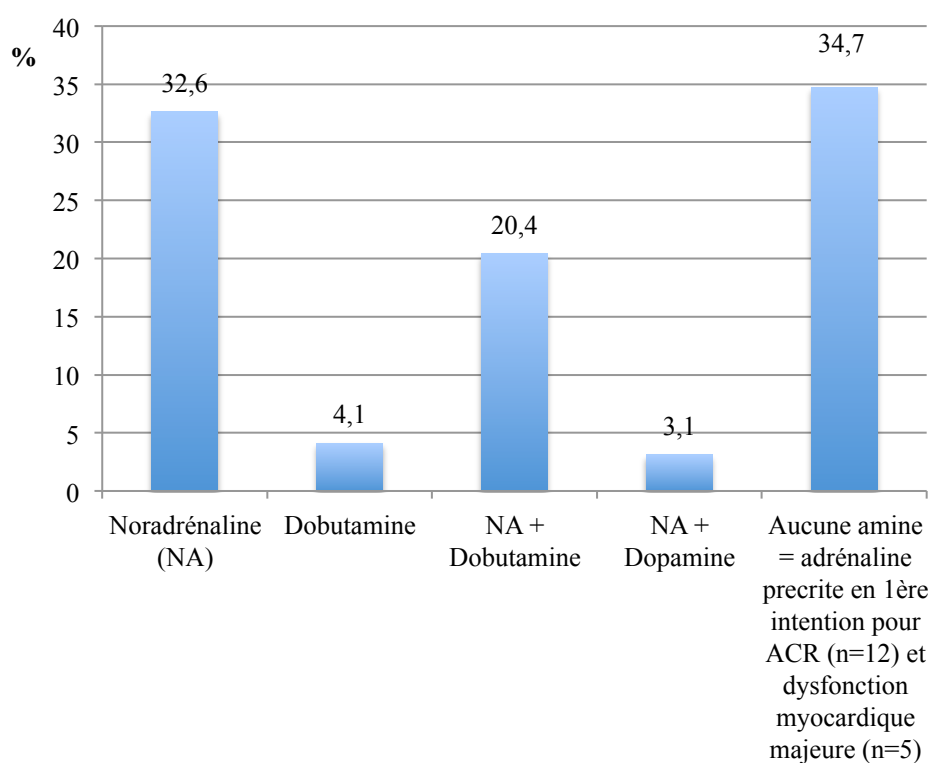
Les posologies de noradrénaline, dopamine et dobutamine (médiane, 1^{er} et 3^{ème} quartile), recueillies au moment de l'introduction de l'adrénaline, sont décrites dans la **Figure 7** ci-dessous.

En terme de traitements de support, la très large majorité des patients étaient déjà intubés et ventilés au moment de l'introduction de l'adrénaline (n = 10). Quant au nombre de patients sous thérapie d'épuration extra-rénale continue, il était de 6 avant l'initiation de l'adrénaline.

Figure 7. Description du type de traitement catécholaminergique en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline pour les 49 patients du groupe « avec adrénaline ».

A-

Type de traitement catécholaminergique en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline



B-

Posologie des différentes amines déjà en cours au moment de l'introduction de l'adrénaline

Variables	N	Médiane	IQR
Noradrénaline (µg/kg/min)	22	1	0,3-2,0
Dopamine (µg/kg/min)	3	15,0	10,0-20,0
Dobutamine (µg/kg/min)	11	10,0	5,0-15,0

ACR, Arrêt Cardio-Respiratoire ; n, nombre ; N, effectif ; IQR, Interquartile Range.

4.3.2 Description de la prescription de l'adrénaline pour les 49 patients du groupe « avec adrénaline » et de leur devenir

4.3.2.1 Modalités de prescription de l'adrénaline

Tout d'abord, il faut noter que parmi les 49 patients ayant reçu de l'adrénaline au cours de la prise en charge de leur choc septique, 5 n'ont pas reçu d'adrénaline intraveineuse continue. Ces 5 patients n'ont en effet reçu que des doses unitaires de 10 µg/kg/min d'adrénaline intraveineuse, dans le cadre d'un arrêt cardio-respiratoire compliquant le choc septique au cours de son évolution. Ces 5 patients ont cependant été conservés dans l'analyse statistique, sauf pour les variables ne pouvant pas leur être applicables comme les doses initiales et maximales d'adrénaline prescrites.

L'adrénaline a été prescrite dans notre population à parts quasiment égales entre première, deuxième et troisième intention : 34,7% ; 30,6% ; 32,7% respectivement (voir **Figure 6**).

Les trois motifs de prescription retrouvés de l'adrénaline (première, deuxième et troisième intentions confondues), sont décrits dans la **Figure 8**. La dysfonction myocardique documentée par la réalisation d'une échographie cardiaque et l'arrêt cardio-respiratoire sont les deux motifs majeurs avec 36,7% et 30,6% des patients respectivement. Vient ensuite l'hypotension artérielle persistante ou choc réfractaire avec 12 patients, soit 24,5%.

Pour ce qui est du sous-groupe de patients ayant reçu de l'adrénaline en première intention (n = 17 ; 34,7%), il est constitué de 12 patients entrés dans le choc septique par un ACR inaugural et de 5 patients présentant une dysfonction myocardique majeure à l'échographie, justifiant d'emblée une bithérapie par adrénaline et noradrénaline.

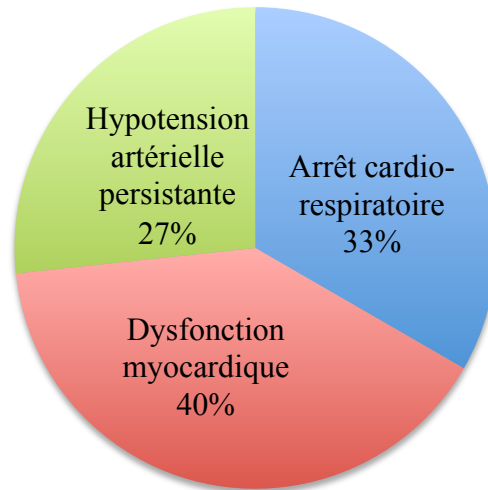
Le délai médian entre l'heure du diagnostic de choc septique et l'initiation du traitement par adrénaline était de 4,54 heures (IQR [1,0-12,0] heures). Celui entre le début de tout type de support catécholaminergique (noradrénaline, dopamine, dobutamine) et l'introduction de l'adrénaline était de 3,13 heures (IQR [0,0-9,0] heures).

La posologie initiale médiane d'adrénaline était de 0,1 µg/kg/min (IQR [0,1-0,3] µg/kg/min) ; la posologie médiane maximale atteinte était de 0,83 µg/kg/min (IQR [0,3-1,9] µg/kg/min) avec un maximum à 13,3 µg/kg/min (voir **Figure 8**).

Enfin, la durée médiane de traitement par adrénaline était de 32 heures (IQR [4,0-69,5] heures).

Figure 8. Motifs et modalités de prescription de l'adrénaline pour les 49 patients du groupe « avec adrénaline ».

A- Motifs de prescription de l'adrénaline



B- Modalités de prescription de l'adrénaline

Variables	N	Médiane	IQR
Dose initiale ($\mu\text{g/kg/min}$)	37	0,1	0,1-0,3
Dose maximale atteinte ($\mu\text{g/kg/min}$)	38	0,83	0,3-1,9
Délai entre le diagnostic de CS et la prescription d'adrénaline	34	4,5	1,0-12,0
Durée du ttt par adrénaline (h)	35	32,0	4,0-69,5

N, effectif ; IQR, Interquartile Range ; CS, choc septique ; ttt, traitement.

4.3.2.2 Devenir des patients du groupe « avec adrénaline »

En termes de traitement de support :

- 5 patients ont nécessité la mise en place d'une ventilation mécanique au même moment que le début du traitement par adrénaline, 3 ont été intubés et ventilés après l'introduction de l'adrénaline ;
- si 6 patients étaient déjà dialysés avant l'initiation de l'adrénaline, 10 ont nécessité la mise en place d'une thérapie d'épuration extra-rénale continue après l'initiation de l'adrénaline.

Nous n'avons noté aucun effet secondaire de type arythmie sous adrénaline.

Le taux de mortalité à 28 jours était très élevé : 63,3% des patients. Parmi ces 31 décès, il faut noter que 8 décès sont intervenus dans le cadre d'une décision de LATA, devant la gravité de la situation clinique, amplifiée par le choc septique sur une pathologie chronique sous-jacente déjà gravissime.

Compte tenu du pronostic prévisible sombre des 12 patients ayant reçu de l'adrénaline en première intention pour ACR inaugural (voir détail en **Annexe 6**), nous avons réalisé une analyse complémentaire du taux de mortalité des patients ayant reçu de l'adrénaline en retirant les 12 susmentionnés. Le taux de mortalité sur les 37 patients restants certes diminue, mais reste encore très élevé à 59,5% (voir **Annexe 7**).

Nous avons, par ailleurs, étudié le taux de mortalité à 28 jours en fonction de la dose maximale d'adrénaline atteinte (**Tableau VI**) : on constate que, plus la dose d'adrénaline maximale atteinte est importante, plus le taux de mortalité à 28 jours est élevé, atteignant même 100% au delà d'une dose de 1,90 µg/kg/min.

Tableau VI. Analyse du taux de décès à 28 jours par rapport à la dose maximale d'adrénaline reçue pour les 49 patients du groupe « avec adrénaline ».

Dose maximale d'adrénaline (µg/kg/min)	Nombre de patients	Nombre de décès	% de décès	Valeur p
<0,3	9	4	44	0,03
[0,30-0,83[	10	6	60	
[0,83-1,90[	8	4	50	
≥1,90	10	10	100	

Enfin, parmi les 18 patients survivants : la majorité (n = 12) n'avaient aucune séquelle liée au choc septique ou au traitement. On note donc 6 patients survivants avec séquelles : 3 patients avec des séquelles d'ordre neurologique, 2 avec des séquelles d'ordre rénal et 1 avec des séquelles multiples (rénale, cutanée et orthopédique).

4.3.3 Comparaison des caractéristiques des deux groupes de patients « sans » et « avec adrénaline »

4.3.3.1 Description des caractéristiques de chaque groupe (Tableau VII)

Comme le montre le **Tableau VII**, certaines caractéristiques sont comparables entre les deux groupes :

- l'âge médian du groupe « sans adrénaline » était de 1,64 an (IQR [0,47–10,64] ans) versus 2,61 ans (IQR [0,96-6,92] ans) dans le groupe « avec adrénaline » (p = 0,94). La répartition des classes d'âge dans les 2 groupes est également statistiquement comparable, même si on peut noter qu'il y avait plus de patients entre 1 mois et 1 an dans le groupe « sans adrénaline » (52,9% vs 42,9%) et plus de patients entre 2 et 5 ans dans le groupe « avec adrénaline » (26,5% vs 14,7%) ;
- la répartition filles - garçons est statistiquement comparable ;
- on retrouve une proportion de pathologie chronique sous-jacente préexistante au choc septique équivalente dans les deux groupes : 77,9% dans le groupe « sans adrénaline » versus 79,6% dans le groupe « avec adrénaline » (p = 0,83) ;
- dans le groupe « sans adrénaline », les chocs septiques étaient d'origine communautaire dans une plus grande proportion de cas (45,6% vs 32,7%), sans que cela ne soit statistiquement significatif cependant ;
- enfin, sur le plan bactériologique, la répartition des germes incriminés n'est pas statistiquement différente entre les deux groupes. On peut cependant noter quelques tendances. Pour le groupe « avec adrénaline », on observe ainsi une plus grande proportion de chocs septiques non documentés sur le plan bactériologique (49,0% vs 35,3% ; p = 0,14), de *Klebsiella pneumoniae* (10,2% vs 2,9% ; p = 0,13) et d'*Enterobacter cloacae* (8,2% vs 4,5% ; p = 0,45). A contrario, les germes plus communautaires que sont le Pneumocoque et le Méningocoque semblent plus fréquents dans le groupe « sans adrénaline » (5,9% vs 2,0% ; p = 0,4), même si cela ne concerne, au total, qu'un nombre très faible de patients.

En termes d'évaluation de la gravité du choc septique au moment de son diagnostic, nous avons recueilli deux types de critères : le nombre de dysfonctions d'organe selon les définitions de la Conférence de Consensus Pédiatrique de 2005 (1), et le score de gravité reconnu dans la littérature pédiatrique qu'est le PELOD-2 (36).

Pour ces deux critères les résultats diffèrent :

- si le nombre de dysfonctions d'organe semble statistiquement plus élevé dans le groupe « avec adrénaline » avec une large majorité de patients présentant 4 à 6 dysfonctions (n = 33 ; 68,7%) alors qu'il existe une répartition à peu près égale entre : 2 à 3 dysfonctions (n = 34 ; 54,8%) et 4 à 6 dysfonctions (n = 28 ; 45,2%) dans le groupe « sans adrénaline » (p = 0,02) ;
- le PELOD-2 calculé au moment du diagnostic de choc, lui, ne diffère pas entre les deux groupes avec : un PELOD-2 médian à 7 (IQR [4-9]) dans le groupe « sans adrénaline » versus 6 (IQR [4-9]) dans le groupe « avec adrénaline » (p = 0,13).

Sur le plan biologique, les patients du groupe « avec adrénaline » sont statistiquement significativement plus graves avec un taux de lactate initial médian significativement plus élevé que celui des patients traités sans adrénaline : 4,15 mmol/l (IQR [2,50-8,03] mmol/l) versus 2,20 mmol/l (IQR [1,63-4,50] mmol/l) ; p = 0,0008. A noter que pour ce qui est de la clairance des lactates à H24, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes (p = 0,18).

Enfin, concernant le devenir des patients, la gravité des patients du groupe « avec adrénaline » par rapport au groupe de patients sans « adrénaline » se confirme, puisqu'ils sont plus souvent dialysés (32,7% vs 6% ; p = 0,0002) et ont un taux de mortalité à 28 jours nettement plus élevé (63,3% vs 16,2% ; p < 0,0001).

Une analyse complémentaire de l'ensemble de ces caractéristiques a été faite en retirant les 12 patients ayant reçu l'adrénaline en première intention pour une ACR inaugural du groupe « avec adrénaline ». Les caractéristiques du groupe « avec adrénaline » alors constitué de 37 patients sont détaillées dans l'**Annexe 7**.

Tableau VII. Caractéristiques des deux groupes de patients : "sans adrénaline" et "avec adrénaline".

Variables	Sans adrénaline N (%)	Avec adrénaline N (%)	p
Population totale (N= 117)	68 (58,1)	49 (41,9)	
Caractéristiques générales			
Age (années)			0,43
1 mois - 1 an	36 (52,9)	21 (42,9)	
2 - 5 ans	10 (14,7)	13 (26,5)	
6 - 12 ans	13 (19,1)	8 (16,3)	
>= 13 ans	9 (13,2)	7 (14,3)	
Sexe			0,46
Garçon	30 (44,1)	25 (51,0)	
Fille	38 (55,9)	24 (49,0)	
Pathologie chronique sous-jacente			0,83
Tous types confondus	53 (77,9)	39 (79,6)	
Digestive	18 (26,5)	11 (22,4)	
Onco-hématologique	21 (30,9)	16 (32,7)	
Immunodépression	32 (47,1)	22 (44,9)	
Caractéristiques du choc septique			
Choc septique communautaire	31 (45,6)	16 (32,7)	0,16
Documentation bactériologique			
Pas de documentation	24 (35,3)	24 (49,0)	0,18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (13,2)	4 (8,2)	0,39
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (8,8)	4 (8,2)	0,99
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2,9)	5 (10,2)	0,13
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (4,5)	4 (8,2)	0,45
<i>Neisseria meningitidis</i>	4 (5,9)	1 (2,0)	0,4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (5,9)	1 (2,0)	0,4
<i>Escherichia Coli</i>	1 (1,5)	2 (4,1)	0,47
Virus	6 (8,8)	2 (4,1)	0,42
Levure : <i>Candida albicans</i>	0	1 (2,0)	
Nombre de dysfonctions d'organe			
2 à 3	34 (54,8)	15 (31,3)	0,02
4 à 6	28 (45,2)	33 (68,7)	
Lactates sanguins initiaux			
< 2 mmol/l	21 (32,8)	43 (67,2)	0,04
>= 2 mmol/l	7 (15,2)	39 (84,8)	
Clairance des lactates H24 (%)			
< 10%	18 (32,7)	13 (48,2)	0,18
>= 10%	37 (67,3)	14 (51,9)	
Devenir des patients			
CRRT	4 (6,0)	16 (32,7)	0,0002
Mortalité à 28 jours	11 (16,2)	31 (63,3)	< 0,0001

N, nombre; %, pourcentage; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

Tableau VII (suite). Caractéristiques des deux groupes de patients : "sans adrénaline" et "avec adrénaline".

Variables	Sans adrénaline			Avec adrénaline			p
	N	Médiane	IQR	N	Médiane	IQR	
Total (N = 117)	68			49			
Age (années)	68	1,64	0,47-10,64	49	2,61	0,96-6,92	0,94
PELOD-2 initial	62	7	4-9	45	6	5-9	0,13
Lactates sanguins initiaux (mmol/l)	64	2,2	1,63-4,5	46	4,15	2,5-8,03	0,0008

N, effectif ; IQR, Interquartile Range.

4.3.3.2 Résultats de l'analyse statistique univariée (Tableau VIII)

En analyse univariée, apparaissent comme des différences statistiquement significatives entre les deux groupes :

- le nombre de dysfonctions d'organe calculé au moment du diagnostic de choc septique. En effet, les patients du groupe « avec adrénaline » ont plus souvent 4 à 6 dysfonctions d'organe (versus 2 à 3) que le groupe « sans adrénaline » : OR 2,67 ; IC 95% (1,21-5,88) ; $p = 0,01$;
- le taux de lactate sanguin initial plus souvent supérieur ou égal à 2 mmol/l (versus inférieur à 2 mmol/l) dans le groupe « avec adrénaline » par rapport au groupe « sans adrénaline » : OR 2,72 ; IC 95% (1,04-7,10) ; $p = 0,04$;
- le nombre de patients ayant nécessité la mise en place d'une technique d'épuration extrarénale continue plus important dans le groupe « avec adrénaline » que dans le groupe « sans adrénaline » : OR 7,64 ; IC 95% (2,36-24,70) ; $p < 0,0001$;
- et le taux de mortalité, plus élevé pour les patients ayant reçu de l'adrénaline : OR 8,92 ; IC 95% (3,75-21,27) ; $p < 0,0001$.

On ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes pour les autres variables analysées.

Les résultats de l'analyse univariée complémentaire faite en retirant les 12 patients ayant reçu l'adrénaline en première intention pour un ACR inaugural du groupe « avec adrénaline » ne diffèrent pas beaucoup de ceux rapportés ci-dessus. Ils sont détaillés dans l'**Annexe 7**.

Tableau VIII. Comparaison des deux groupes de patients "sans adrénaline" et "avec adrénaline" : résultats de l'analyse statistique univariée.

Variables	n	N	%	ORc	IC 95%	p
Total	49	117	41,9			
Caractéristiques générales						
Age (années)						
1 mois - 1 an	21	57	36,8	1		0,44
2 - 5 ans	13	23	56,5	2,23	0,83 - 5,97	
6 - 12 ans	8	21	38,1	1,06	0,38 - 2,96	
>= 13 ans	7	16	43,8	1,33	0,43 - 4,11	
Sexe féminin vs masculin	24	62	38,7	0,76	0,36 - 1,58	0,46
Pathologie chronique sous-jacente						
Tous types confondus (oui vs non)	39	92	42,4	1,1	0,45 - 2,72	0,83
Digestive (oui vs non)	11	29	37,93	0,8	0,34 - 1,90	0,62
Onco-hématologique (oui vs non)	16	37	43,2	1,09	0,49 - 2,39	0,84
Immunodépression (oui vs non)	22	54	40,7	0,92	0,44 - 1,92	0,82
Caractéristiques du choc septique						
CS communautaire (vs nosocomial)	16	47	34	0,58	0,27 - 1,24	0,16
Documentation bactériologique						
Non documenté (vs documenté)	24	48	50	1,76	0,83 - 3,72	0,14
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (oui vs non)	5	7	71,4	3,75	0,70 - 20,19	0,13
<i>Enterobacter cloacae</i> (oui vs non)	4	7	57,1	1,9	0,41 - 8,89	0,42
<i>Neisseria meningitidis</i> (oui vs non)	1	5	20	0,33	0,04 - 3,08	0,40
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (oui vs non)	1	5	20	0,33	0,04 - 3,09	0,40
Nombre de dysfonctions d'organe						
4 à 6 (vs 2-3)	33	61	54,1	2,67	1,21 - 5,88	0,01
Augmentation du PELOD de 1 unité				1,09	0,97 - 1,22	0,13
Lactates sanguins initiaux						
>= 2 mmol/l (vs < 2 mmol/l)	39	82	47,6	2,72	1,04 - 7,10	0,04
Clairance des lactates H24 (%)						
< 10% (vs >= 10%)	13	31	41,9	1,91	0,74 - 4,90	0,18
Devenir des patients						
CRRT (oui vs non)	16	20	80	7,64	2,36 - 24,70	< 0,0001
Mortalité à 28 jours (oui vs non)	31	42	73,8	8,92	3,75 - 21,27	< 0,0001

n, nombre de patients dans le groupe "avec adrénaline"; N, nombre de patients dans l'ensemble de la cohorte; ORc, OR crude; IC, Intervalle de Confiance; vs, versus; CS, choc septique; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

4.3.3.3 Résultats de l'analyse statistique multivariée (Tableau IX)

En analyse multivariée après ajustement sur l'âge, le sexe, le PELOD-2 et le taux de lactate sanguin au moment du diagnostic de choc septique, une association statistiquement significative persiste entre l'utilisation de l'adrénaline et :

- le taux de mortalité à 28 jours : OR 5,21 ; IC 95% (1,14-23,81) ; p = 0,03

- et la nécessité de mise en place d'une thérapie d'épuration extra-rénale continue : OR 10,41 ; IC 95% (2,08-52,19) ; p = 0,004.

Pour les autres variables prises en compte :

- nous avons choisi de garder dans l'analyse multivariée le score de PELOD-2, qui est le score de gravité reconnu dans la littérature pédiatrique. L'augmentation de ce score d'une unité n'apparaît pas comme un facteur statistiquement significatif pour différencier les deux groupes (OR 0,92 ; (0,73-1,17) ; p = 0,51) ;
- le taux de lactate initial supérieur ou égal à 2 mmol/l n'apparaît plus comme statistiquement associé au groupe « avec adrénaline », même si la tendance reste la même avec un OR à 4,64 ; IC 95% (0,77-28,03) ; p = 0,09 ;
- l'âge et le sexe ne montrent pas non plus de différence statistiquement significative.

Les résultats de l'analyse multivariée complémentaire faite en retirant les 12 patients ayant reçu l'adrénaline en première intention pour un ACR inaugural du groupe « avec adrénaline » ne diffèrent pas beaucoup de ceux rapportés ci-dessus. Ils sont détaillés dans l'**Annexe 7**.

Tableau IX. Comparaison des deux groupes de patients "sans adrénaline" et "avec adrénaline": résultats de l'analyse statistique multivariée (N=117).			
Variables	ORa	IC 95%	p
Age (années)			
1 mois - 1 an	1		0,49
2 - 5 ans	1,75	0,38 - 8,04	
6 - 12 ans	0,4	0,06 - 2,52	
>= 13 ans	0,57	0,08 - 3,86	
Sexe féminin (vs masculin)	0,52	0,15 - 1,76	0,29
Augmentation du PELOD 2 de 1 unité	0,92	0,73 - 1,17	0,51
Lactates sanguins initiaux			
>= 2 mmol/l (vs < 2 mmol/l)	4,64	0,77 - 28,03	0,09
Clairance des lactates H24 (%)			
< 10% (vs >= 10%)	2	0,42 - 9,57	0,39
CRRT (oui vs non)	10,41	2,08 - 52,19	0,004
Mortalité à 28 jours (oui vs non)	5,21	1,14 - 23,81	0,03

ORa, OR adjusted; IC, Intervalle de Confiance; vs, versus; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

5. DISCUSSION

Nous avons décrit dans notre service sur une période de cinq ans, que le choc septique constituait le deuxième motif de prescription de l'adrénaline intraveineuse (28,6% des cas), après l'ACR et le choc post-ressuscitation (39% des cas) et avant le choc cardiogénique « primitif » ou pur (20,3% des cas), qui sont deux indications parfaitement reconnues de l'administration d'adrénaline intraveineuse. Il pourrait paraître étonnant que le choc anaphylactique, autre motif parfaitement reconnu, n'apparaisse pas comme un motif de prescription fréquent. Cela peut, cependant, facilement s'expliquer par le fait que ces patients passent d'abord par les urgences pédiatriques ou les services d'hospitalisation où est réalisée l'injection d'adrénaline. Leur évolution étant alors très généralement rapidement favorable, ces patients ne sont pas amenés à être admis dans notre service.

Ainsi, nous avons montré que l'utilisation de l'adrénaline intraveineuse dans le choc septique était un événement fréquent, pour lequel des recommandations internationales (2–7) existent, voir notamment l'algorithme proposé par l'ACCM (**Annexe 3**). Elles l'intègrent comme traitement inotrope de première intention (au choix avec la dopamine) dans les chocs réfractaires à un remplissage vasculaire bien conduit ; ou de deuxième intention dans les chocs froids résistants à la dopamine et dans les chocs chauds résistants à la noradrénaline.

Cependant, en regardant de près les références sur lesquelles sont fondées ces recommandations, on constate qu'elles n'ont pris en compte que des références adulte (31) ou néonatales (32–34). Or, connaissant les différences existantes dans la physiopathologie du choc septique de l'enfant par rapport à celui d'un sujet adulte ou d'un nouveau-né, il apparaît fondamental d'étudier la place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique, en excluant les nouveau-nés de moins d'un mois. Il n'existe à ce jour aucune référence spécifiquement pédiatrique sur la place de l'adrénaline dans choc septique alors que, dans notre service, elle constitue pourtant une drogue d'utilisation fréquente dans cette indication. En cela, notre étude constitue donc la première série pédiatrique existante sur le sujet.

5.1 Une cohorte complète de 117 chocs septiques certes, particulière

Cette cohorte de 117 patients, traités pour un choc septique entre 2009 et 2013 dans notre service, présente un certain nombre de particularités par rapport aux autres cohortes décrites dans la littérature pédiatrique, et ce sur quatre points essentiels.

Le premier est la très large proportion de patients présentant une pathologie chronique sous-jacente préexistante (78,6%). Ce pourcentage est en effet beaucoup plus proche des taux de comorbidité rapportés dans les publications adultes (41,42) que de ceux retrouvés dans la littérature pédiatrique, où il est généralement entre 10 et 49% (19–22,43). Il n'existe qu'une seule publication pédiatrique par Kutko et al. (44) avec un taux de pathologie chronique sous-jacente se rapprochant de celui de notre cohorte (70,8%). Cette étude avait été menée dans un service de réanimation pédiatrique affilié à un centre de référence du cancer de l'enfant. Dans notre population, ce taux très élevé de pathologie chronique sous-jacente peut s'expliquer par le recrutement spécifique de notre service de réanimation, qui se fait essentiellement en intra-hospitalier depuis les autres services, eux-mêmes spécialisés, de l'hôpital. Nous avons, de ce fait, deux types de population majoritaires : des patients avec une pathologie onco-hématologique (31,6%) et des patients avec une pathologie digestive chronique (24,8%).

La deuxième spécificité est que presque la moitié de nos patients sont immunodéprimés (46,2%) sur immunosuppression primaire ou secondaire comme développé précédemment.

La troisième spécificité de notre population est la très large majorité de chocs septiques d'origine nosocomiale (59,8% des cas). En effet, dans la plupart des articles pédiatriques sur le choc septique, les chocs septiques sont majoritairement d'origine communautaire. Cette particularité peut, encore une fois, s'expliquer par le recrutement très spécifique de notre service, en intra-hospitalier pour la très large majorité des patients.

Enfin, le taux de mortalité de 35,9% pour l'ensemble de cette cohorte est indéniablement plus élevé que ceux rapportés dans le reste de la littérature pédiatrique, et en particulier que le taux de 12,5% rapporté dans l'étude européenne la plus récente de la Société Espagnole de Réanimation (22). Trois explications peuvent être proposées :

- la première est que cette cohorte ne comprend que des cas de choc septique, en excluant les cas de sepsis sévère. Or, ce n'est pas le cas des autres articles de la littérature où les deux sont toujours mélangés. On peut d'ailleurs noter dans ces études (et notamment celle de Vila Pérez et al. (22)), que l'existence d'un état de choc est un facteur de risque de mortalité ;
- la deuxième est que, comme discuté précédemment, une très large majorité de nos patients ont une comorbidité sous-jacente, et presque la moitié d'entre eux une immunodépression. Or, ces deux éléments sont également des facteurs de risque reconnus de mortalité dans la littérature. Fiser et al. par exemple rapportent, dans leur étude rétrospective de 359 patients d'oncologie admis en réanimation pédiatrique pour un sepsis sévère, un taux de mortalité de 64% pour les 106 patients ayant nécessité la mise en place d'une ventilation invasive et d'un traitement inotrope (45) ;
- enfin, le caractère nosocomial d'un choc septique (ce qui est le cas de 59,8% de nos chocs) est également décrit comme un facteur de risque de mortalité (22,42,46).

5.2 Eclairages apportés sur les modalités de prescription de l'adrénaline

En ce qui concerne maintenant la place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique, notre étude apporte plusieurs éclairages sur les modalités de prescription de cette amine dans cette indication.

La distribution à parts égales entre deuxième et troisième intentions (30,6% et 32,7% respectivement) est le reflet de notre pratique clinique de graduation progressive dans l'administration des différents traitements catécholaminergiques disponibles, en fonction de la sévérité de l'évolution. Cette graduation progressive est certes préconisée dans les recommandations internationales les plus récentes (voir l'algorithme de l'ACCM en **Annexe 3**), mais les pratiques cliniques de notre service telles qu'elles sont révélées par cette étude s'éloignent des recommandations sur deux points essentiels.

Le premier point est que l'adrénaline apparaît assez fréquemment prescrite en première intention dans cette étude (dans 34,7% des cas), ce qui pourrait sembler conforme aux recommandations internationales. Mais, en réalité, si on décortique ces 17 cas de prescription de l'adrénaline en première intention, 12 correspondent à des ACR inauguraux pour lesquels la question de la prescription d'adrénaline ne se pose même pas et n'est même pas abordée dans les recommandations. Il reste donc 5 cas correspondant réellement aux cas de choc septique tels qu'ils sont envisagés dans les recommandations. Ainsi, notre proportion d'adrénaline prescrite en première intention telle que l'entendent les recommandations est très faible ($n=5/49$; 10,2%).

C'est donc la noradrénaline qui est, dans cette cohorte, l'amine la plus souvent prescrite en première intention (prescrite chez 61 patients, soit 52,1% des patients), alors que l'algorithme de l'ACCM (7) (**Annexe 3**) ne préconise son administration en première intention que dans les chocs « chauds », qui sont, comme on l'a déjà mentionné, peu fréquents dans la population pédiatrique. Le manque de données trop important sur le type de choc (« chaud » ou « froid ») lors du recueil, ne nous permet malheureusement pas de dire si la noradrénaline n'a été prescrite, pour ces 61 patients l'ayant reçue en première intention, que dans des chocs « chauds ». Etant donné qu'il s'agit de la moitié des cas de la cohorte, on peut se demander si elle n'a pas souvent été prescrite dans des chocs de type « froid ».

Le deuxième point concerne les différentes associations d'amines retrouvées au moment de l'introduction de l'adrénaline : les deux associations les plus fréquentes sont la noradrénaline seule ou la bithérapie par noradrénaline et dobutamine. Ainsi, si on enlève les cas où elle a été prescrite en première intention, l'adrénaline arrive dans la plupart des cas en deuxième intention après la noradrénaline ou en troisième intention après une bithérapie assez fréquente dans cette cohorte (20,4%) par noradrénaline et dobutamine. Or cette bithérapie n'est jamais mentionnée dans les recommandations internationales (7).

Les paramètres cliniques et biologiques recueillis au moment de l'introduction de l'adrénaline révèlent que les patients sont dans un état clinique et biologique sévère au moment où le traitement par adrénaline débute avec notamment :

- une PAM est basse à 36,5 mmHg (IQR [25-49] mmHg), sachant que l'objectif de PAM normal tel qu'il est fixé dans les recommandation de l'ACCM est à 60 mmHg pour les enfants entre 1 mois et 1 an et à 65mmHg pour les enfants à partir de 2 ans (voir **Annexe 5**) ;
- un taux de lactate élevé (4,80 mmol/l ; IQR [3-10,90] mmol/l) ;

- et un pH très bas, inférieur à 7,20 pour la très large majorité des patients (7,14 ; IQR [6,96-7,21]).

On peut alors se demander si cette sévérité est liée aux patients eux-mêmes ou à un retard dans la prescription de l'adrénaline. En effet, si l'on regarde le délai entre le diagnostic de choc septique et l'initiation du traitement par adrénaline, la médiane pour notre cohorte est de 4,54 heures (IQR [1,0-12,0] heures), ce qui est bien supérieur au timing préconisé par les algorithmes tels que celui de l'ACCM (7) (**Annexe 3**) où l'administration d'adrénaline intervient dès la 15^{ème} minute et au plus tard dès 60 minutes pour les chocs dits réfractaires. En retardant autant le début de l'adrénaline dans notre population, ne sommes-nous pas responsables d'une aggravation de l'état clinique et biologique des patients, que l'administration tardive de l'adrénaline ne pourra en quelque sorte jamais rattraper ?

En ce qui concerne les posologies d'adrénaline prescrites, on peut noter deux choses :

- la première est que les posologies initiales utilisées dans notre population sont conformes à celles qui apparaissent dans les recommandations internationales avec une médiane à 0,1 µg/kg/min (IQR [0,1-0,3] µg/kg/min) ;
- la deuxième concerne les doses maximales atteintes. Celles-ci sont élevées (0,83 µg/kg/min ; IQR [0,3-01,90] µg/kg/min), très élevées même par rapport aux pratiques de prescription qui utilisent l'adrénaline à des doses beaucoup plus faibles dans le choc cardiogénique pur. Une explication peut être donnée à ces doses maximales élevées : l'adrénaline est très souvent utilisée, dans notre service, comme une thérapeutique de recours, lorsque le choc septique semble échapper au traitement et que la défaillance multi-viscérale qui conduira souvent au décès s'installe. Ainsi, il n'est pas rare que les doses d'adrénaline soient augmentées progressivement en ultime recours pour tenter de sauver le patient, jusqu'à des doses très importantes comme le montre la dose maximale de 13,3 µg/kg/min retrouvée dans notre étude.

Enfin, il faut noter qu'aucun effet secondaire de type arythmie n'a été relevé pour les 49 patients traités par adrénaline. Les effets métaboliques parfaitement décrits dans la littérature (30,47,48) comme l'augmentation des lactates et l'augmentation des besoins en insuline n'ont cependant pas été étudiés dans ce travail.

5.3 Une surmortalité des patients traités avec adrénaline, comment l'expliquer ?

Outre la description de nos pratiques pour les modalités de prescription de l'adrénaline dans le choc septique, le principal objectif de ce travail était de comparer, sur un certain nombre de données sociodémographiques, cliniques et biologiques les deux groupes que nous avons définis : un groupe « sans adrénaline », l'autre « avec adrénaline ».

L'élément le plus marquant de cette comparaison entre les deux groupes est que le devenir des 49 patients du groupe « avec adrénaline » est indéniablement plus sévère. En effet, les patients ayant reçu de l'adrénaline ont un taux de mortalité élevé (63,3%), 3,9 fois plus élevé que celui des patients traités sans adrénaline (16,2%). Cette différence entre les deux groupes apparaît statistiquement significative en analyse univariée mais le reste également en analyse multivariée après ajustement sur l'âge, le sexe, le PELOD-2 et le taux de lactate initiaux avec, qui plus est, un ORa élevé à 5,21 ; (1,14-23,81) ; $p = 0,03$. La tendance est la même pour le nombre de patients ayant nécessité la mise en place d'une technique d'épuration extra-rénale continue avec un ORa à 10,41 ; (2,08-52,19) ; $p = 0,004$. Les patients traités avec adrénaline sont donc plus grave initialement, comme nous allons le développer plus bas, mais même en ajustant sur cette gravité initiale, ils ont un pronostic plus péjoratif.

Devant ce pronostic extrêmement sombre des patients du groupe « avec adrénaline », nous nous sommes interrogés sur le poids des 12 patients ayant reçu de l'adrénaline en première intention pour un ACR inaugural, l'indication de l'adrénaline étant pour ces 12 cas-là indiscutable.

Pour cela, nous avons décrit les caractéristiques principales de ces 12 patients (voir **Annexe 6**). Ces 12 patients sont cliniquement et biologiquement très graves au moment du diagnostic de choc qui donc est contemporain de leur ACR avec un score PELOD-2 médian plus élevé (9 ; IQR [8-13,5]) et un taux de lactate initial également plus élevé (3,99 ; IQR [2,45-16,33]). Ils ont, par ailleurs, un pronostic très péjoratif avec un taux de mortalité de 9/12 soit 75%.

Devant ces constatations et afin de s'affranchir du poids éventuel de ces 12 patients sur les résultats de la comparaison entre les deux groupes, nous avons donc refait les mêmes analyses sans ces 12 patients, avec donc : les 68 mêmes patients dans le groupe « sans adrénaline » et 49 moins 12, soit 37 patients dans le groupe « avec adrénaline ». Les résultats de ces analyses complémentaires sont en **Annexe 7**. Effectivement, en retirant ces 12 patients, le taux de mortalité du groupe « avec adrénaline » baisse et passe de 63,3% à 59,5%. Mais, les résultats

de la comparaison entre les 2 groupes ne sont pas très différents. Il ressort notamment toujours, que les patients du groupe avec adrénaline sont cliniquement plus graves au moment du diagnostic de choc septique avec un nombre de défaillances d'organe selon les critères de la Conférence de Consensus de 2005 plus important ($p = 0,01$) et qu'ils ont aussi un pronostic plus péjoratif, tant sur la nécessité de mise en place d'une thérapie d'épuration extra-rénale continue ($p < 0,001$) que sur le taux de mortalité à 28 jours ($p < 0,001$).

Il existe donc nettement une surmortalité des patients du groupe « avec adrénaline », même lorsqu'on retire les 12 patients ayant présenté un ACR inaugural. On peut alors se demander comment l'expliquer, et formuler trois hypothèses.

5.3.1 Cette surmortalité est-elle liée aux patients en eux-mêmes ?

Il faut souligner que deux indices de sévérité, l'un clinique : le nombre de dysfonctions d'organe (d'après les définitions de la Conférence de Consensus de 2005 (1)) et l'autre biologique : le taux de lactate initial (au moment du diagnostic de choc septique), ressortent dans cette étude comme des éléments permettant de distinguer les deux groupes.

Cliniquement, les patients du groupe « avec adrénaline » apparaissent plus sévères au moment du diagnostic de choc septique que les patients du groupe sans « adrénaline » avec, de façon statistiquement significative en analyse univariée, une majorité de patients présentant 4 à 6 défaillances d'organe (68,7% vs 45,2% ; ORc 2,67 ; IC 95% (1,21-5,88) ; $p = 0,01$).

Le score de gravité PELOD-2 calculé au moment du diagnostic de choc septique n'apparaît cependant pas différent entre les deux groupes. Or, ce score est un score de gravité parfaitement reconnu dans la littérature, qui a été démontré comme étant directement corrélé à la mortalité (49,50). On peut donc s'étonner qu'il n'y ait pas de différence entre les deux groupes pour ce paramètre, alors qu'il en existe une statistiquement significative pour le nombre de dysfonctions d'organe d'après les définitions de la Conférence de Consensus de 2005. Une explication peut être donnée : le calcul du PELOD-2 (voir **Annexe 4**) fait intervenir la valeur de la PaO₂ dans l'attribution de points dans la catégorie défaillance respiratoire. Or, cette donnée est manquante pour 90% de nos patients, puisque nous ne réalisons que très rarement des gaz artériels au cours de notre prise en charge dans le service. Et il est bien précisé dans le mode de calcul du PELOD-2 que, lorsqu'une donnée est manquante, elle doit être considérée comme normale c'est-à-dire ne comptant pas de point. Ainsi, en l'absence de valeur de PaO₂ pour plus de 90% de nos patients, nous avons très

probablement sous-estimé le nombre de points accordés à la défaillance respiratoire et donc le score final en lui-même.

Biologiquement, les patients du groupe « avec adrénaline » sont également plus sévères avec : un taux de lactate médian initial plus élevé (4,15 vs 2,20 ; $p = 0,0008$) et de façon statistiquement significative en univariée, un taux de lactate initial plus souvent supérieur à 2mmol/l (ORc 2,72 ; IC 95% (1,04-7,10) ; $p = 0,04$). Même si ce paramètre n'apparaît plus comme significatif en analyse multivariée (ORa 4,64 ; IC 95% (0,77-28,03) ; $p = 0,09$), on peut cependant dire que la tendance se confirme.

Ces deux éléments sont d'ailleurs reconnus dans la littérature comme constituant des facteurs de risque de mortalité dans le sepsis sévère et le choc septique.

Le design de l'étude ne nous permet pas de dire s'ils constituent un facteur de risque de recours nécessaire à l'adrénaline au cours de l'évolution du choc. Mais, on peut tout de même se poser la question suivante : est-ce qu'en repérant les patients sur ces deux éléments dès le début de leur prise en charge pour choc septique, on pourrait moins retarder l'utilisation de l'adrénaline et donc améliorer leur survie ?

5.3.2 Cette surmortalité est-elle liée à un retard dans l'initiation du traitement par adrénaline ?

C'est une des questions principales soulevées par cette étude.

En effet, les paramètres cliniques et biologiques recueillis au moment de l'introduction de l'adrénaline révèlent que les patients sont dans un état clinique et biologique sévère au moment où le traitement par adrénaline débute avec notamment :

- une PAM médiane basse à 36,5 mmHg (IQR [25-49] mmHg), sachant que l'objectif de PAM tel qu'il est fixé dans les recommandations de l'ACCM est à 60 mmHg pour les enfants entre 1 mois et 1 an, et de 65 mmHg pour les enfants à partir de 2 ans (voir **Annexe 5**) ;
- un taux de lactate élevé (4,80 mmol/l ; IQR [3-10,90] mmol/l) ;
- et un pH très bas, inférieur à 7,20 pour la très large majorité des patients (7,14 ; IQR [6,96-7,21]).

On peut alors s'interroger si cela n'est pas lié à un retard dans la prescription de l'adrénaline. En effet, si l'on regarde le délai entre le diagnostic de choc septique et l'initiation du traitement par adrénaline, la médiane pour notre cohorte est de 4,54 heures (IQR [1,0-12,0] heures), ce qui est bien supérieur au timing préconisé par les algorithmes tels que celui de l'ACCM (7) (**Annexe 3**) où l'administration d'adrénaline intervient dès la 15^{ème} minute et au plus tard dès 60 minutes pour les chocs dits réfractaires. Le caractère rétrospectif de cette étude et le manque de données retranscrites dans les dossiers sur l'évaluation échocardiographique des patients au cours de l'évolution du choc septique, ne nous permettent pas de conclure avec certitude sur la raison pour laquelle ce délai entre le diagnostic de choc septique et la prescription de l'adrénaline est si long. On peut seulement formuler l'hypothèse selon laquelle ce délai est peut-être lié à une sous-estimation de la dysfonction cardiaque par un suivi échographique insuffisamment rapproché au cours de l'évolution et par les habitudes cliniques qui nous amènent en général à prescrire de la dobutamine avant l'adrénaline devant une dysfonction cardiaque débutante. Ainsi, même si on ne peut pas l'affirmer, il existe peut-être dans nos pratiques, un retard à l'initiation de l'adrénaline.

En prenant du retard sur cette initiation, ne se met-on pas dans une situation clinique sévère avec des défaillances d'organe plus nombreuses, voire un état de défaillance multiviscérale qui limiteraient considérablement les chances d'efficacité de cette amine ?

En changeant nos habitudes de prescriptions, en ayant un monitoring plus rapproché de la fonction cardiaque, en initiant l'adrénaline plus précocement et peut-être même en remplacement de la dobutamine dès l'apparition d'une dysfonction cardiaque, le pronostic des patients du groupe « avec adrénaline » pourrait-il être amélioré ? La réponse ne peut être apportée par ce travail rétrospectif, mais mérite d'être posée et nécessitera, pour y répondre, la poursuite de ce travail par une étude prospective avec un algorithme précis.

5.3.3 Cette surmortalité est-elle liée à l'adrénaline en elle-même ?

Ou plus exactement, est-ce qu'au delà d'une certaine posologie d'adrénaline celle-ci ne deviendrait-elle pas plus délétère qu'efficace ?

Dans cette étude, on retrouve une association entre la dose maximale d'adrénaline utilisée et la mortalité qui atteint même 100% avec une dose d'adrénaline supérieure à 1,90 µg/kg/min. Bien sûr, compte tenu du faible nombre de patients, il faut rester très prudent quant à ces résultats. Ils mériteraient d'être complétés sur une étude de cohorte plus large, au mieux multicentrique, mais la question se pose clairement.

Si effectivement, l'adrénaline devient délétère au-delà d'une certaine dose, ne faut-il pas envisager chez ces patients, une autre thérapeutique d'ultime recours ? L'ECMO (Oxygénation par Membrane Extra-Corporelle) ne pourrait-elle pas devenir une alternative intéressante dans cette population très spécifique de patients réfractaires à de fortes doses d'adrénaline ?

5.4 Limites de l'étude

La première limite de cette étude est son caractère rétrospectif, ce qui implique que l'on ait un certain nombre de données manquantes. Parmi les données recueillies, on peut en citer deux qui étaient inexploitablement étant donné le nombre trop important de données manquantes mais qui auraient pu s'avérer intéressantes dans la comparaison des deux groupes avec et sans adrénaline. D'une part, la caractérisation initiale clinique du choc septique distinguant choc « chaud » (avec TRC immédiat, pouls bondissants) et choc « froid » (avec TRC allongé, extrémités froides, marbrures des extrémités, pouls filants), qui est très peu rapportée dans les dossiers cliniques, rendant le taux de données manquantes supérieur à 50%. D'autre part, la documentation échographique cardiaque initiale du choc septique qui est certes réalisée en pratique clinique, mais s'avère très peu retranscrite dans les dossiers cliniques, les pancartes de surveillance ou le compte rendu hospitalier.

La deuxième limite est le faible nombre de patients, notamment pour les deux sous-groupes avec et sans adrénaline (respectivement 49 et 68 patients), qui limite la

puissance statistique de l'étude. En effet, pour certains paramètres, les résultats statistiques nous donnent une tendance (par exemple sur la comparaison entre les deux groupes en termes de documentation bactériologique) qui mériterait d'être infirmée ou confirmée sur une cohorte plus large. Cela dit, comme nous l'avons mentionné précédemment, il s'agit de la toute première étude sur la place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique.

La dernière limite est son caractère monocentrique, sur une population de choc septique très particulière pour les raisons que nous avons mentionnées ci-dessus. De plus, il s'agit d'une étude observationnelle sur les pratiques de notre service de réanimation, sachant qu'il n'existe, à ce jour, pas de protocole de service établi de prise en charge du choc septique et que les pratiques peuvent donc varier d'un praticien à l'autre. Mais, cette variabilité dans la prise en charge existe aussi dans la population adulte, comme l'ont démontré Leone et al. (25), alors que les recommandations internationales sont bien établies à partir d'études prospectives, randomisées, en double aveugle.

Ces limites prises en compte, notre étude permet de poser des questions, d'ouvrir le débat sur un certain nombre de points. Un prolongement de ce travail sera donc nécessaire pour trouver une réponse aux questions soulevées. Pour cela, on pourrait envisager une étude prospective, après mise en place d'un protocole de service précis, notamment en terme de timing dans l'administration des différentes drogues, afin d'évaluer l'impact de la modification et de l'homogénéisation de nos pratiques sur la mortalité des patients traités par adrénaline.

6. CONCLUSION

Le sepsis sévère et le choc septique restent un problème majeur de santé publique même dans nos pays industrialisés. Malgré les avancées récentes en termes de prise en charge précoce avec un remplissage vasculaire suffisant et l'instauration d'une antibiothérapie adaptée précoce, des progrès thérapeutiques restent encore nécessaires.

La pierre angulaire de la prise en charge du choc septique en réanimation est le ou les traitements catécholaminergiques utilisés. Nous avons donc choisi de nous intéresser à l'adrénaline, prescrite fréquemment dans cette indication dans notre service et sur laquelle il n'existe, à ce jour, aucune étude spécifiquement pédiatrique.

Cette étude, observationnelle et monocentrique sur 117 patients, nous apporte plusieurs éclairages quant à notre utilisation de l'adrénaline dans le choc septique. Elle montre que nos pratiques s'éloignent parfois des recommandations existantes avec :

- une utilisation de noradrénaline en première intention peut-être inappropriée sur des chocs froids ;
- une initiation fréquente de l'adrénaline en « rescue » sur une situation clinique et biologique semblant nous échapper et surtout un délai entre le diagnostic de choc septique et l'initiation de l'adrénaline quatre fois plus long que celui recommandé.

Elle souligne que les patients traités avec adrénaline sont initialement plus sévères (cliniquement et biologiquement) que les patients traités sans adrénaline ; mais surtout, qu'ils ont un pronostic beaucoup plus péjoratif avec un taux de dialyse plus important et une mortalité plus élevée et ce, même après ajustement sur la gravité initiale en analyse multivariée.

Enfin, elle semble montrer l'existence d'une association entre la dose maximale d'adrénaline atteinte et la mortalité avec une dose « cut off » dans cette étude à 1,90 µg/kg/min avec toutes les précautions nécessaires étant donné le faible nombre de patients.

Trois questions principales émergent donc de cette étude :

- Ne faudrait-il pas un meilleur monitoring initial de nos patients pour déterminer au mieux leur profil hémodynamique et prescrire l'amine la plus appropriée ?
- Ne faudrait-il pas envisager une prescription plus précoce de l'adrénaline, en instaurant notamment un monitoring échocardiographique plus rapproché ? Est-ce qu'une prescription plus précoce, et donc plus conforme aux recommandations, ne nous permettrait pas de réduire cette surmortalité des patients traités avec adrénaline ?
- Ne faudrait-il pas au-delà d'une certaine dose, envisager des thérapeutiques alternatives telles que l'ECMO, puisqu'il semble exister une association entre la dose maximale d'adrénaline utilisée et la mortalité ?

La prolongation de ce travail par une étude prospective après mise en place d'un protocole de service précis, notamment en terme de timing dans l'administration des différentes drogues, sera nécessaire pour répondre à ces questions.

7. ANNEXES

Annexe 1. Définitions d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), d'une infection, d'un sepsis, d'un sepsis sévère et d'un choc septique d'après la Conférence de Consensus Internationale de 2005 sur le sepsis en pédiatrie.

International Pediatric Sepsis Consensus Conference. Goldstein B. et al., *Pediatr Crit Care Med* 2005, Vol. 6, No. 1 (1)

Table 2. Definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock

SIRS^a

The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count:

- Core^b temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$.
- Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10 th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β -blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- Mean respiratory rate >2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $>10\%$ immature neutrophils.

Infection

A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)

Sepsis

SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.

Severe sepsis

Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.

Septic shock

Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Modifications from the adult definitions are highlighted in boldface.

^aSee Table 3 for age-specific ranges for physiologic and laboratory variables; ^bcore temperature must be measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe.

Table 3. Age-specific vital signs and laboratory variables (lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5th and upper values for heart rate, respiration rate, or leukocyte count for the 95th percentile)

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

NA, not applicable.

^aModified from Ref. 24; ^bmodified from Ref. 25; ^cmodified from Ref. 22; ^dmodified from Ref. 55; ^eRef. 26; ^fRef. 56.

Annexe 2. Critères de définition des différentes dysfonctions d'organe d'après la Conférence de Consensus Internationale de 2005 sur le sepsis en pédiatrie.
International Pediatric Sepsis Consensus Conference. Goldstein B. et al., *Pediatr Crit Care Med* 2005, Vol. 6, No. 1 (1)

Table 4. Organ dysfunction criteria

Cardiovascular dysfunction

- Despite administration of isotonic intravenous fluid bolus ≥ 40 mL/kg in 1 hr
- Decrease in BP (hypotension) < 5 th percentile for age or systolic BP < 2 sd below normal for age^a
OR
 - Need for vasoactive drug to maintain BP in normal range (dopamine > 5 μ g/kg/min or dobutamine, epinephrine, or norepinephrine at any dose)
OR
 - Two of the following
 - Unexplained metabolic acidosis: base deficit > 5.0 mEq/L
 - Increased arterial lactate > 2 times upper limit of normal
 - Oliguria: urine output < 0.5 mL/kg/hr
 - Prolonged capillary refill: > 5 secs
 - Core to peripheral temperature gap $> 3^{\circ}\text{C}$

Respiratory^b

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ in absence of cyanotic heart disease or preexisting lung disease
OR
- $\text{Paco}_2 > 65$ torr or 20 mm Hg over baseline Paco_2
OR
- Proven need^c or $> 50\%$ FiO_2 to maintain saturation $\geq 92\%$
OR
- Need for nonelective invasive or noninvasive mechanical ventilation^d
- Acute change in mental status with a decrease in Glasgow Coma Score ≥ 3 points from abnormal baseline

Neurologic

- Glasgow Coma Score ≤ 11 (57)

Hematologic

- Platelet count $< 80,000/\text{mm}^3$ or a decline of 50% in platelet count from highest value recorded over the past 3 days (for chronic hematology/oncology patients)
OR
- International normalized ratio > 2

Renal

- Serum creatinine ≥ 2 times upper limit of normal for age or 2-fold increase in baseline creatinine

Hepatic

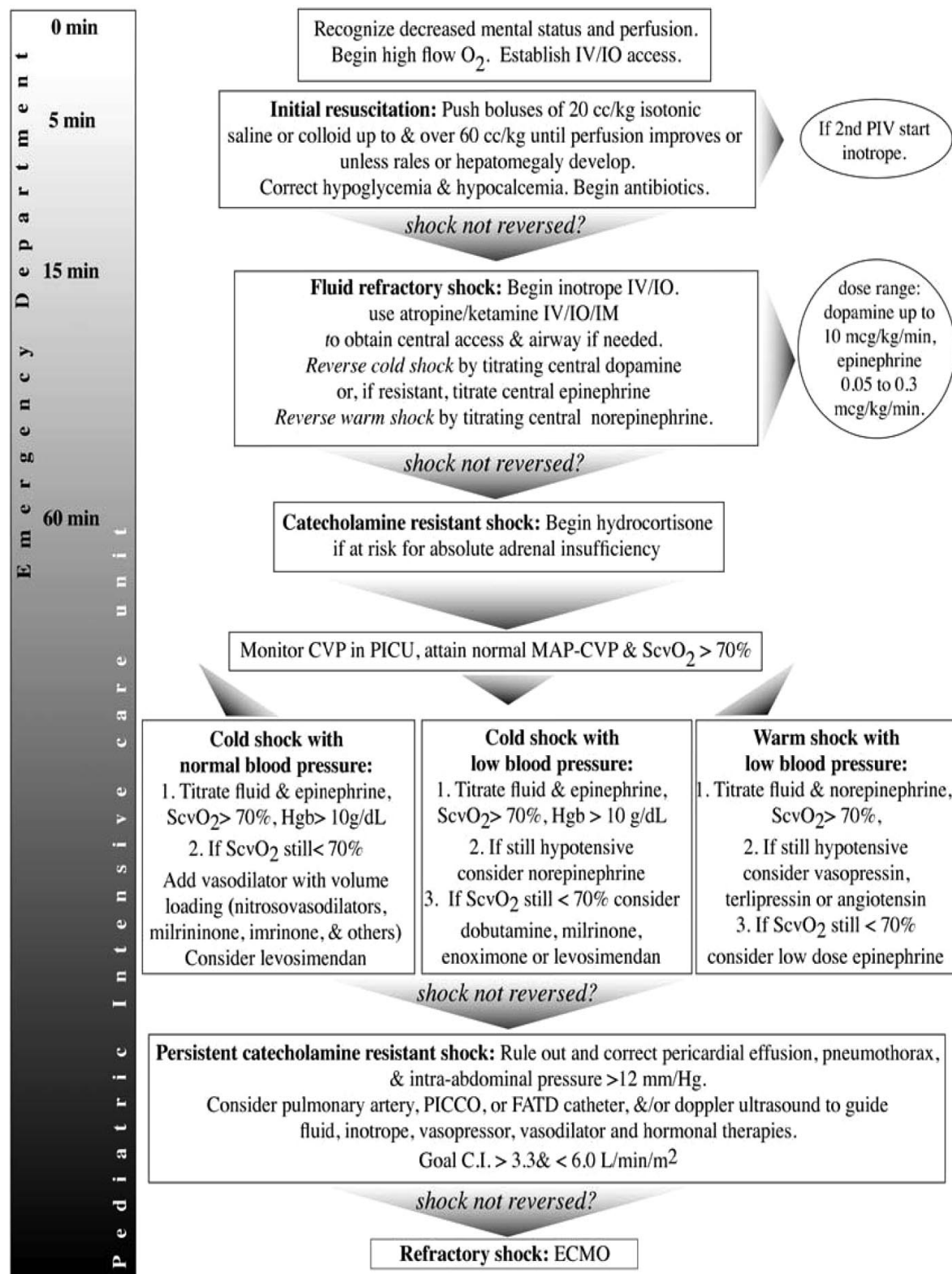
- Total bilirubin ≥ 4 mg/dL (not applicable for newborn)
OR
- ALT 2 times upper limit of normal for age

BP, blood pressure; ALT, alanine transaminase.

^aSee Table 2; ^bacute respiratory distress syndrome must include a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 200 mm Hg, bilateral infiltrates, acute onset, and no evidence of left heart failure (Refs. 58 and 59). Acute lung injury is defined identically except the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio must be ≤ 300 mm Hg; ^cproven need assumes oxygen requirement was tested by decreasing flow with subsequent increase in flow if required; ^din postoperative patients, this requirement can be met if the patient has developed an acute inflammatory or infectious process in the lungs that prevents him or her from being extubated.

Annexe 3. Algorithme de prise en charge du choc septique de l'enfant, proposé par l'American College of Critical Care Medicine dans les recommandations 2007.

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Brierley et al., *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No 2 (7)



Annexe 4. Grille de calcul du score de gravité pédiatrique PELOD-2 d'après l'article :
PELOD-2 : an update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score, Leteurtre et al.,
Critical Care Medicine, July 2013, Vol. 41, Number 7 (36).

TABLE 6. Scoring the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 Score

Organ Dysfunctions and Variables ^a	Points by Severity Levels						
	0	1	2	3	4	5	6
Neurologic^b							
Glasgow Coma Score	≥ 11	5–10			3–4		
Pupillary reaction	Both reactive					Both fixed	
Cardiovascular^c							
Lactatemia (mmol/L)	< 5.0	5.0–10.9			≥ 11.0		
Mean arterial pressure (mm Hg)							
0 to < 1 mo	≥ 46		31–45	17–30			≤ 16
1–11 mo	≥ 55		39–54	25–38			≤ 24
12–23 mo	≥ 60		44–59	31–43			≤ 30
24–59 mo	≥ 62		46–61	32–44			≤ 31
60–143 mo	≥ 65		49–64	36–48			≤ 35
≥ 144 mo	≥ 67		52–66	38–51			≤ 37
Renal							
Creatinine (μmol/L)							
0 to < 1 mo	≤ 69		≥ 70				
1–11 mo	≤ 22		≥ 23				
12–23 mo	≤ 34		≥ 35				
24–59 mo	≤ 50		≥ 51				
60–143 mo	≤ 58		≥ 59				
≥ 144 mo	≤ 92		≥ 93				
Respiratory^d							
Pao ₂ (mm Hg)/Fio ₂	≥ 61		≤ 60				
Paco ₂ (mm Hg)	≤ 58	59–94		≥ 95			
Invasive ventilation	No			Yes			
Hematologic							
WBC count (× 10 ⁹ /L)	> 2		≤ 2				
Platelets (× 10 ⁹ /L)	≥ 142	77–141	≤ 76				

^aAll variables must be collected, but measurements can be done only if justified by the patient's clinical status. If a variable is not measured, it should be considered normal. If a variable is measured more than once in 24 hr, the worst value is used in calculating the score. Fio₂: fraction of inspired oxygen.

^bNeurologic dysfunction: Glasgow Coma Score: use the lowest value. If the patient is sedated, record the estimated Glasgow Coma Score before sedation. Assess only patients with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: nonreactive pupils must be > 3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation.

^cCardiovascular dysfunction: Heart rate and mean arterial pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation.

^dRespiratory dysfunction: Pao₂: use arterial measurement only. Pao₂/Fio₂ ratio is considered normal in children with cyanotic heart disease. Paco₂ can be measured from arterial, capillary, or venous samples. Invasive ventilation: the use of mask ventilation is not considered invasive ventilation.

Logit (mortality) = -6.61 + 0.47 × PELOD-2 score.

Probability of death = 1/(1 + exp [-logit(mortality)]).

Annexe 5. Objectifs de pression artérielle moyenne (mmHg) et de fréquence cardiaque (battements par minute, bpm) en fonction de l'âge, d'après les recommandations 2007 de l'American College of Critical Care Medicine.

Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. Brierley et al., *Crit Care Med* 2009 Vol. 37, No 2 (7)

Objectifs fixés en fonction de l'âge	FC (/min)	PAM (mmHg)
Nouveau-né à terme	120-180	55
< 1an	120-180	60
entre 1 et 2 ans	120-160	65
entre 3 et 7 ans	100-140	65
entre 8 et 15 ans	90-140	65

Annexe 6. Description du sous-groupe de 12 patients ayant reçu de l'adrénaline en première intention sur arrêt cardio-respiratoire inaugural.

N° du patient	Pathologie chronique sous jacente	Immuno-supression	CS commu-nautaire	Taux de lactate initial (mmol/l)	Nbre de dysfonctions d'organe au moment du diagnostic de CS	PELOD-2 calculé au moment du diagnostic de CS	Nécessité de dialyse	Décès à J28	Décision de LATA
8	Dystrophie musculaire congénitale	non	oui	2,8	5	13	non	oui	1
26	T21 avec CAV complet	non	non	22	3	12	non	oui	0
30	ALCAPA	non	non	20	4	9	non	oui	0
44	TH sur déficit en OTC	oui	non	7,1	2	9	non	non	0
47	3ème GMO pour déficit en HLA classe II	oui	non	2,3	3	5	non	oui	0
67	GMO pour Ostéopétrose	oui	non	3,2	3	8	non	non	0
102	LAL	oui	non	2,1	5	15	non	oui	0
109	SAM sur Lymphohystiocytose familiale	oui	non	26	4	19	non	oui	0
115	Aucune	non	oui	15,11	5	20	non	oui	0
116	CAV complet avec caryotype normal	non	non	2,5	4	9	non	oui	0
123	Transplantation du grêle pour dysplasie épithéliale	oui	non	1,24	3	8	non	oui	0
124	TH pour hépatoblastome, Lymphome de Burkitt EBV induit	oui	non	4,78	4	6	non	non	0

N°, numéro; CS, Choc Septique; J28, à 28 jours; LATA, Limitation et Arrêt des Thérapeutiques Actives; T21, trisomie 21; CAV, Canal Atrio-Ventriculaire; TH, Transplantation Hépatique; GMO, Greffe de Moëlle Osseuse; LAL, Leucémie Aiguë Lymphoblastique; SAM, Syndrome d'Activation Macrophagique.

Annexe 7. Résultats de la comparaison entre les deux groupes : « sans » adrénaline et « avec adrénaline » en enlevant les 12 cas d'arrêt cardio-respiratoire inaugural.

Caractéristiques des deux groupes de patients : "sans adrénaline" et "avec adrénaline" (sans les 12 ACR inauguraux).		
Variables	Sans adrénaline N (%)	Avec adrénaline N (%)
Population totale (N= 105)	68 (64,76)	37 (35,24)
Caractéristiques générales		
Age (années)		
1 mois - 1 an	36 (52,9)	16 (43,2)
2 - 5 ans	10 (14,7)	10 (27)
6 - 12 ans	13 (19,1)	5 (13,5)
>= 13 ans	9 (13,2)	6 (16,2)
Sexe		
Garçon	30 (44,1)	17 (45,9)
Fille	38 (55,9)	20 (54,1)
Pathologie chronique sous-jacente		
Tous types confondus	53 (77,9)	28 (75,7)
Digestive	18 (26,5)	9 (24,3)
Onco-hématologique	21 (30,9)	11 (29,7)
Immunodépression	32 (47,1)	15 (40,5)
Caractéristiques du choc septique		
Choc septique communautaire	31 (45,6)	14 (37,8)
Documentation bactériologique		
Pas de documentation	24 (35,3)	18 (48,6)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9 (13,2)	3 (8,1)
<i>Staphylococcus aureus</i>	6 (8,8)	3 (8,1)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2,9)	3 (8,1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (4,5)	3 (8,1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	4 (5,9)	1 (2,7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (5,9)	1 (2,7)
<i>Escherichia Coli</i>	1 (1,5)	2 (5,4)
Virus	6 (8,8)	2 (5,4)
Levure : <i>Candida albicans</i>	0	1 (2,7)
Nombre de dysfonctions d'organe		
2 à 3	34 (54,8)	10 (27)
4 à 6	28 (45,2)	26 (70,3)
Lactates sanguins initiaux		
< 2 mmol/l	21 (32,8)	6 (16,2)
>= 2 mmol/l	7 (15,2)	28 (75,7)
Clairance des lactates H24 (%)		
< 10%	18 (32,7)	23 (35,1)
>= 10%	37 (67,3)	9 (24,3)
Devenir des patients		
CRRT	4 (6,0)	16 (43,2)
Mortalité à 28 jours	11 (16,2)	22 (59,5)

ACR, Arrêt cardio-respiratoire ; N, nombre ; %, pourcentage ; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

Comparaison des deux groupes de patients "sans adrénaline" et "avec adrénaline" (sans les 12 cas d'ACR inauguraux) : résultats de l'analyse statistique univariée.

Variables	n	N	%	ORc	IC 95%	p
Total	37	105	35,2			
Caractéristiques générales						
Age (années)						
1 mois - 1 an	16	52	30,8	1		0,41
2 - 5 ans	10	20	50,0	2,25	0,78-6,47	
6 - 12 ans	5	18	27,8	0,86	0,26-2,84	
>= 13 ans	6	15	40,0	1,5	0,46-4,93	
Sexe féminin vs masculin	20	58	34,5	0,93	0,41-2,08	0,86
Pathologie chronique sous-jacente						
Tous types confondus (oui vs non)	28	81	34,6	0,88	0,34-2,26	0,79
Digestive (oui vs non)	9	27	33,3	0,89	0,35-2,25	0,81
Onco-hématologique (oui vs non)	11	32	34,4	0,95	0,40-2,27	0,90
Immunodépression (oui vs non)	15	47	31,9	0,77	0,34-1,73	0,52
Caractéristiques du choc septique						
CS communautaire (vs nosocomial)	14	45	31,1	0,73	0,32-1,65	0,44
Documentation bactériologique						
Non documenté (vs documenté)	18	42	42,9	1,74	0,77-3,92	0,18
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (oui vs non)	3	5	60,0	2,91	0,46-18,26	0,25
<i>Enterobacter cloacae</i> (oui vs non)	3	6	50,0	1,88	0,36-9,83	0,45
<i>Neisseria meningitidis</i> (oui vs non)	1	5	20,0	0,44	0,05-4,13	0,47
Nombre de dysfonctions d'organe						
4 à 6 (vs 2-3)	26	54	48,1	3,16	1,30-7,64	0,01
Augmentation du PELOD de 1 unité				0,97	0,84-1,12	0,67
Lactates sanguins initiaux						
>= 2 mmol/l (vs < 2 mmol/l)	28	71	39,4	2,28	0,82-6,35	0,11
Clairance des lactates H24 (%)						
< 10% (vs >= 10%)	13	31	41,9	2,97	1,07-8,23	0,03
Devenir des patients						
CRRT (oui vs non)	16	20	80,0	12	3,61-39,91	<0,0001
Mortalité à 28 jours (oui vs non)	22	33	66,7	7,6	3,08-19,08	<0,0001

ACR, Arrêt Cardio-Respiratoire; n, nombre de patients dans le groupe "avec adrénaline"; N, nombre de patients dans l'ensemble de la cohorte; ORc, OR crude; IC, Intervalle de Confiance; vs, versus; CS, choc septique; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

Comparaison des deux groupes de patients "sans adrénaline" et "avec adrénaline" (sans les 12 ACR inauguraux) : résultats de l'analyse statistique multivariée (N=105).			
Variables	ORa	IC 95%	p
Age (années)			
1 mois - 1 an	1		0,30
2 - 5 ans	3,16	0,52-19,12	
6 - 12 ans	0,31	0,03-3,22	
>= 13 ans	1,04	0,14-7,79	
Sexe féminin (vs masculin)	1,03	0,25-4,30	0,97
Augmentation du PELOD 2 de 1 unité	0,83	0,63-1,10	0,20
Lactates sanguins initiaux			
>=2 mmol/l (vs <2mmol/l)	2,4	0,35-16,23	0,37
Clairance des lactates H24 (%)			
<10% (vs >=10%)	3,12	0,59-16,47	0,18
CRRT (oui vs non)	13,87	2,63-73,19	0,002
Mortalité à 28 jours (oui vs non)	5,64	0,90-35,30	0,064

ACR, Arrêt Cardio-Respiratoire; ORa, OR adjusted; IC, Intervalle de Confiance; vs, versus; CRRT, Continuous Renal Replacement Therapy ou thérapeutique d'épuration extra-rénale continue.

8. REFERENCES

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005 Jan;6(1):2–8.
2. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Mar;32(3):858–73.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296–327.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580–637.
5. Carcillo JA, Fields AI, American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002 Jun;30(6):1365–78.
6. De Oliveira CF, de Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Costa GA, Ventura AC, et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med*. 2008 Jun;34(6):1065–75.
7. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2009 Feb;37(2):666–88.
8. Carcillo JA. Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005 May;6(3 Suppl):S157–164.
9. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JJ, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ*. 2005 Jun 25;330(7506):1475.
10. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, Cayuela A, Jiménez R, Barroso S, et al. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(4):R111.
11. Santschi M, Leclerc F, members of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):7.

12. Carlbom DJ, Rubenfeld GD. Barriers to implementing protocol-based sepsis resuscitation in the emergency department--results of a national survey. *Crit Care Med*. 2007 Nov;35(11):2525–32.
13. Jones AE, Shapiro NI, Roshon M. Implementing early goal-directed therapy in the emergency setting: the challenges and experiences of translating research innovations into clinical reality in academic and community settings. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2007 Nov;14(11):1072–8.
14. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683–93.
15. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.
16. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1301–11.
17. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest*. 2011 Nov;140(5):1223–31.
18. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2014 Mar;42(3):625–31.
19. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):695–701.
20. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2013 Sep;14(7):686–93.
21. Wolfler A, Silvani P, Musicco M, Antonelli M, Salvo I, Italian Pediatric Sepsis Study (SISPe) group. Incidence of and mortality due to sepsis, severe sepsis and septic shock in Italian Pediatric Intensive Care Units: a prospective national survey. *Intensive Care Med*. 2008 Sep;34(9):1690–7.
22. Vila Pérez D, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic factors in pediatric sepsis study, from the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Feb;33(2):152–7.
23. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jul 15;168(2):165–72.
24. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S, Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child*. 2009 May;94(5):348–53.

25. Leone M, Vallet B, Teboul J-L, Mateo J, Bastien O, Martin C. Survey of the use of catecholamines by French physicians. *Intensive Care Med.* 2004 May;30(5):984–8.
26. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, Sadik A, Cremer R, Leclerc F. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2012 Sep;101(9):e426–430.
27. Maat M, Buysse CMP, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KFM, de Groot R, et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(5):R112.
28. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779–89.
29. Notterman DA, Greenwald BM, Moran F, DiMaio-Hunter A, Metakis L, Reidenberg MM. Dopamine clearance in critically ill infants and children: effect of age and organ system dysfunction. *Clin Pharmacol Ther.* 1990 Aug;48(2):138–47.
30. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, Lipman J, Ramakrishnan N, Santamaria J, et al. A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008 Dec;34(12):2226–34.
31. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, Lambert H, Larcan A. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest.* 1990 Oct;98(4):949–53.
32. Heckmann M, Trotter A, Pohlandt F, Lindner W. Epinephrine treatment of hypotension in very low birthweight infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2002;91(5):566–70.
33. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gayá F, Quero J, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):1501–12.
34. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabañas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 2006 Jun;117(6):e1213–1222.
35. Aneja R, Carcillo J. Differences between adult and pediatric septic shock. *Minerva Anesthesiol.* 2011 Oct;77(10):986–92.
36. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, et al. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1761–73.
37. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera J-P, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):705–10.
38. Nguyen HB, Kuan WS, Batech M, Shrikhande P, Mahadevan M, Li C-H, et al. Outcome effectiveness of the severe sepsis resuscitation bundle with addition of lactate clearance as a bundle item: a multi-national evaluation. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(5):R229.

39. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, et al. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock* Augusta Ga. 2009 Jul;32(1):35–9.
40. Marty P, Roquilly A, Vallée F, Luzi A, Ferré F, Fourcade O, et al. Lactate clearance for death prediction in severe sepsis or septic shock patients during the first 24 hours in Intensive Care Unit: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):3.
41. Artero A, Zaragoza R, Camarena JJ, Sancho S, González R, Nogueira JM. Prognostic factors of mortality in patients with community-acquired bloodstream infection with severe sepsis and septic shock. *J Crit Care*. 2010 Jun;25(2):276–81.
42. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care Lond Engl*. 2013 Apr 25;17(2):R65.
43. Menif K, Khaldi A, Bouziri A, Kechaou W, Belhadj S, Hamdi A, et al. [Mortality rates in pediatric septic shock secondary to community-acquired infection: about 70 cases]. *Médecine Mal Infect*. 2009 Dec;39(12):896–900.
44. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2003 Jul;4(3):333–7.
45. Fiser RT, West NK, Bush AJ, Sillos EM, Schmidt JE, Tamburro RF. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2005 Sep;6(5):531–6.
46. Urrea M, Pons M, Serra M, Latorre C, Palomeque A. Prospective incidence study of nosocomial infections in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2003 Jun;22(6):490–4.
47. Day NP, Phu NH, Bethell DP, Mai NT, Chau TT, Hien TT, et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet*. 1996 Jul 27;348(9022):219–23.
48. Totaro RJ, Raper RF. Epinephrine-induced lactic acidosis following cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 1997 Oct;25(10):1693–9.
49. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet*. 2003 Jul 19;362(9379):192–7.
50. Gonçalves J-P, Severo M, Rocha C, Jardim J, Mota T, Ribeiro A. Performance of PRISM III and PELOD-2 scores in a pediatric intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2015 Apr 15;

Place de l'adrénaline dans le choc septique pédiatrique : une étude rétrospective, monocentrique sur 117 patients.

Introduction : Le choc septique reste un problème majeur de santé publique. Des recommandations thérapeutiques internationales pédiatriques existent. L'utilisation de l'adrénaline dans celles-ci ne repose que sur des références adultes ou néonatales. Notre objectif est de décrire la place de l'adrénaline sur une première cohorte de patients spécifiquement pédiatrique.

Patients et méthodes : Etude rétrospective, monocentrique, observationnelle des enfants (nouveau-nés exclus) traités pour un choc septique dans notre service entre 2009 et 2013. Définition de deux groupes : sans ou avec adrénaline. Description de chaque groupe (données sociodémographiques, cliniques et biologiques, modalités de prescription de l'adrénaline, devenir des patients), puis comparaison des deux groupes en analyse uni et multivariée.

Résultats : Les patients traités avec adrénaline (n=49) sont initialement cliniquement et biologiquement plus sévères que ceux traités sans adrénaline (n=68). Le délai avant l'initiation de l'adrénaline est quatre fois plus long que dans les recommandations. Les patients traités avec adrénaline ont une surmortalité (63,3 vs 16,2%) en analyse uni et multivariée, après ajustement sur la gravité initiale, avec une possible association entre la dose maximale d'adrénaline utilisée et le décès.

Conclusion : Ne faudrait-il pas un meilleur monitoring initial de nos patients pour déterminer au mieux leur profil hémodynamique et prescrire l'amine la plus appropriée ? Une prescription plus précoce de l'adrénaline ne nous permettrait-elle pas de réduire cette surmortalité ? Ne faudrait-il pas, au-delà d'une certaine dose envisager des thérapeutiques alternatives telles que l'ECMO ?

Mots clés : réanimation pédiatrique, choc septique, adrénaline, mortalité.

Epinephrine use in pediatric septic shock: a retrospective, single center study on 117 patients.

Introduction: Septic shock remains a major health issue. International pediatric therapeutic guidelines do exist. However, as for epinephrine use, they are only based on adult or neonatal references. Our study constitutes the first specifically pediatric work on epinephrine use in septic shock.

Patients and methods: Retrospective, single center, observational study of children (newborn excluded) treated for septic shock in our ward between 2009 and 2013. Definition of two groups with and without epinephrine use. Description of each group (sociodemographic, clinical and biological data, epinephrine modality of prescription, patients' outcome), and comparison between the two groups in uni and multivariate analysis.

Results: Patients treated with epinephrine (n=49) are clinically and biologically more severe at the onset of the septic shock, than patients treated without (n=68). Our delay before initiating epinephrine is four times longer than the one given in the recommendations. Above all, patients treated with epinephrine have a higher mortality rate (63,3 versus 16,2%) in uni and multivariate analysis after adjustment on the initial gravity, with a potential association between the maximum epinephrine dose used and death.

Conclusion: Isn't a better initial monitoring of our patients necessary to determine their hemodynamic profile at best and prescribe the most appropriate drug? Would an earlier initiation of epinephrine have a beneficial effect on the mortality rate of these patients? Would alternative therapeutics such as the ECMO be beneficial beyond a given maximum dose of epinephrine?

Key words: pediatric critical care, septic shock, epinephrine, mortality.