

Campagne « survivre au sepsis chez l'enfant »

Surviving Sepsis Campaign in Children

F. Leclerc · C. Le Reun · J. Naud · S. Leteurtre

Reçu le 25 mars 2015 ; accepté le 18 mai 2015
© SFMU et Lavoisier SAS 2015

Résumé Le sepsis grave de l'enfant est fréquent et garde une mortalité, une morbidité et des coûts élevés. Il est surtout rencontré chez les enfants immunodéficients, atteints de comorbidités ou ceux admis en réanimation. Environ 100 000 enfants sont admis chaque année avec un sepsis grave dans les services d'urgence des États-Unis. L'origine du sepsis est avant tout une infection respiratoire, génito-urinaire ou une bactériémie. La prise en charge repose sur l'application des recommandations de la campagne « survivre au sepsis » actualisée en 2012, avec l'objectif de faire baisser la mortalité du sepsis grâce à sa reconnaissance et son traitement précoces. Les états septiques de l'enfant ont été redéfinis par consensus en 2002. Le diagnostic de choc septique est avant tout clinique : suspicion d'infection avec signes d'hypoperfusion, alors que la pression artérielle peut être normale. La prise en charge préhospitalière doit faire appel, si nécessaire, au SAMU/SMUR. Outre l'oxygénothérapie, le traitement initial repose essentiellement sur le remplissage vasculaire et l'antibiothérapie dont l'effet bénéfique sur la mortalité est prouvé. La poursuite du traitement doit se faire en réanimation aidée par l'échocardiographie-Doppler qui permet d'adapter le traitement (médicaments inotropes, vaso-actifs, remplissage) en fonction du type de choc (chaud/froid). Les autres thérapeutiques sont discutées en cas d'inefficacité (corticoïdes, vasopressine, hémofiltration, oxygénation extracorporelle...). Plusieurs études pédiatriques ont montré que ces recommandations étaient insuffisamment suivies, d'autres qu'un programme de formation (avec algorithme) permettait d'améliorer de façon significative la compliance à l'ensemble des éléments de la prise en charge et le pronostic.

Mots clés Sepsis grave · Choc septique · Campagne « survivre au sepsis » · Enfant

Abstract Pediatric severe sepsis is frequent and remains associated with high mortality and morbidity rates and important costs. It is mainly observed in immunodeficient children and those with comorbidities or admitted in pediatric intensive care units (PICUs). In the USA, around 100,000 children with severe sepsis are admitted each year in pediatric emergency departments. The main causes of sepsis are respiratory and genito-urinary infections or bacteremia. Management is based on the recommendations of the surviving sepsis campaign updated in 2012, with the aim of decreasing mortality of sepsis with rapid diagnosis and treatment. An expert consensus has provided new definitions of pediatric sepsis in 2002. Diagnosis of septic shock is clinical: suspected infection with signs of poor perfusion, while arterial blood pressure may be normal. Pre-hospital management may need intervention of the SAMU/SMUR. Beside oxygen, initial resuscitation consists in rapid fluid administration and antibiotics, whose efficacy on mortality have been proven. Further management must be conducted in PICU, guided by echography-Doppler that allows to adapt treatment (inotrope and vaso-active drugs, fluids) according to the hemodynamic profile (warm/cold shock). Other treatments are discussed in case of initial resuscitation failure (corticoids, vasopressin, hemofiltration, extracorporeal membrane oxygenation...). Several studies reported a poor adherence to the recommendations, others, with quality improvement interventions have demonstrated improved compliance to the elements of treatment with a better outcome.

Keywords Severe sepsis · Septic shock · Surviving sepsis campaign · Children

F. Leclerc (✉) · C. Le Reun · S. Leteurtre
Réanimation pédiatrique,
CHU de Lille et Université de Lille 2-Droit et Santé,
avenue E. Avinée, hôpital Jeanne de Flandre, F-59037 Lille cedex
e-mail : francis.leclerc@chru-lille.fr

J. Naud
SMUR pédiatrique, CHU de Bordeaux

Introduction

Le sepsis grave de l'enfant est fréquent et son traitement, dans toutes les études pédiatriques, est loin d'être optimal

[1-3], ce qui explique une mortalité encore très élevée particulièrement dans les pays ou régions ayant peu de ressources. Aux États-Unis, le taux de mortalité à l'hôpital du sepsis grave est de 2 % chez les enfants bien portants et de 8 % chez les enfants atteints de maladie chronique [4], celui du choc septique peut atteindre 30 % [5,6]. Au Royaume-Uni, le système de transport régional de Londres a rapporté, pour la période 2005-2011 et sur un collectif de 627 enfants, une mortalité de 21 % (54 % en cas de comorbidité associée, 16 % sans) ; 5 % des enfants décédaient avant l'arrivée en réanimation et 11 % dans les 24 premières heures [7].

Rappel épidémiologique

Le choc septique peut survenir chez des enfants jusque-là en bonne santé [*purpura fulminans* (PF)], mais il est surtout rencontré chez les enfants immunodéficients (déficits congénitaux, affections onco-hématologiques, chimiothérapies), atteints de malformations urinaires ou cardiaques, brûlés, polytraumatisés ou séjournant en réanimation. Aux États-Unis chaque année, environ 100 000 enfants se présentent dans les services d'accueil des urgences avec un sepsis grave, 16,5 % seulement, d'après l'étude faite sur la base nationale ambulatoire, étant hospitalisés [8] ; 20 000 à 40 000 enfants sont hospitalisés annuellement pour choc septique [9,10], lequel représentait 57 % des chocs vus dans un service d'accueil des urgences (SAU) pédiatriques [11]. Aux États-Unis, entre 1995 et 2005, la prévalence du sepsis grave est passée de 0,56 à 0,89 cas pour 1000 enfants (essentiellement aux dépens des nouveau-nés), la mortalité diminuant de 10,3 à 8,9 % ; cela représentait, en 2005, 75 255 hospitalisations et un coût de 4,8 milliards de dollars [12]. Entre 2004 et 2012, toujours aux États-Unis, la prévalence du sepsis grave a continué d'augmenter, la proportion de patients ayant une maladie chronique complexe dépassant 70 % ; toutefois les chiffres de prévalence et les taux de mortalité (jusqu'à 21,2 %) varient beaucoup en fonction de la stratégie d'analyse des bases de données [5]. L'odds ratio de décès des patients venant d'un service de l'hôpital était de 1,65 (IC 95 % : 1,08-2,51) comparé à ceux venant des urgences du même hôpital [13] ; ceci suggère un transfert en réanimation tardif et plaide pour l'utilisation d'un protocole « sepsis », voire d'une équipe d'intervention d'urgence [14]. Globalement, et grâce aux progrès de la réanimation, la mortalité du sepsis a régulièrement diminué au fil des années [5,15,16], ceci malgré des comorbidités de plus en plus fréquentes [5].

Site de l'infection et étiologies

Les études rétrospectives de Hartman et al. portant sur sept états nord-américains (années 1995, 2000 et 2005) [12] et de

Ruth et al. portant sur 43 hôpitaux américains (années 2004 à 2012) [6] précisent les principaux sites infectieux associés au sepsis grave et les organismes en cause avec leur mortalité respective (Tableau 1). Le méningocoque n'est rapporté que dans l'étude de Hartman et al. où il représente 0,4 à 1,2 % des agents responsables de sepsis grave. Deux études ont récemment rapportées les agents pathogènes bactériens identifiés chez les enfants admis dans des SAU avec un sepsis grave ou un choc septique [17,18]. Celle de Gaines et al. rétrospective, réalisée aux États-Unis ne rapportait pas

Tableau 1 Sites d'infection et agents pathogènes chez les enfants ayant un sepsis grave, d'après Ruth et al. [6].

Caractéristiques	Répartition (%) des patients ayant un sepsis grave (n=49153)	Taux de mortalité dans le groupe
Sites d'infection		
Respiratoire	57,2	18,6
Cardiovasculaire	8,7	16,8
Abdominale	8,4	15,9
Bactériémie	67,8	16
Génito-urinaire	21,6	13,4
Système nerveux central	3,8	15,9
Dispositif médical	9,3	15,7
Postopératoire	0,2	6,3
Plaie / tissu mou	2,9	12,1
Autres	9,5	7,5
Agents pathogènes		
Bactérien		
<i>Streptococcus</i>		
Groupe B	5,4	11,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,4	9,2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0,8	11,3
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	9,9	11,6
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	5,0	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline	1,6	8,6
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline	1,6	8,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3,4	13,9
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Escherichia coli</i>	4,4	10,7
<i>Haemophilus influenzae</i>		
<i>Haemophilus influenzae</i>	1,2	7,8
<i>Proteus mirabilis</i>		
<i>Proteus mirabilis</i>	0,6	9,0
Fongique		
<i>Candida</i>	3,5	25,9
<i>Aspergillus</i>	0,9	47,8
Co-infection virale	9,8	17,5

d'infection à méningocoque [17], alors que celle de Van de Voorde et al. prospective concernant 12 pays, majoritairement européens identifiait 25 méningocoques, soit 25,5 % des bactéries causales ; à noter que 65,7 % des enfants étaient admis en réanimation ou en surveillance continue (mortalité globale 8 %) [18].

Chez l'immunodéprimé, il s'agit avant tout des entérobactéries, des *Pseudomonas*, des *Acinetobacters*, des staphylocoques, des *candidas*, voire des anaérobies. La prévalence des infections nosocomiales est de 4 à 25 cas par 100 patients en réanimation pédiatrique, les plus fréquentes étant les bactériémies sur cathéter, les pneumonies et les infections urinaires [19].

Diagnostic

En 2002, une conférence de consensus pédiatrique a proposé de nouvelles définitions des états septiques (Tableau 2 et Matériel supplémentaire électronique 1) et des défaillances d'organes (DO) (Matériel supplémentaire électronique 2) [20].

Le diagnostic de choc septique doit être évoqué si la triade fièvre, tachycardie, vasodilatation (fréquente en cas d'infection bénigne) est associée à des modifications de l'état men-

tal (irritabilité inconsolable, manque d'interaction avec les parents, difficulté à être réveillé) [21]. Le diagnostic de choc septique est retenu en cas de suspicion d'infection (hypo- ou hyperthermie) avec signes d'hypoperfusion (altération de la conscience, temps de recoloration cutanée >2 sec (choc froid) ou immédiat (choc chaud), pouls périphériques faibles (choc froid) ou bondissants (choc chaud), marbrures des extrémités (choc froid), ou diurèse <1 ml/kg/h) [21]. À noter que dans l'étude de Deep et al. incluant 36 enfants en choc septique réfractaire au remplissage, les 18 enfants ayant une infection nosocomiale étaient en choc chaud et les 18 ayant une infection communautaire étaient en choc froid [22]. Fait important, l'hypotension n'est pas nécessaire au diagnostic de choc septique [15]. Le diagnostic repose essentiellement sur les signes cliniques [15] ; en effet, en dehors du taux de lactate (dont la valeur >4 mmol/l, en cas de SIRS, est associée à un risque de défaillance d'organe et de traitement « agressif » [23]), les autres marqueurs [C-réactive protéine (CRP), procalcitonine (PCT)] ont une valeur diagnostique limitée. La méta-analyse publiée en 2013 (incluant quatre études pédiatriques) engage à interpréter la valeur de la PCT avec prudence en la confrontant systématiquement à l'anamnèse, à l'examen clinique et aux résultats bactériologiques [24]. Divers outils (modèles, scores) visant à identifier l'infection bactérienne grave ont été proposés, mais leur valeur discriminante est modérée. Un outil diagnostique en temps réel, intégré au dossier électronique des enfants admis aux urgences est en cours de développement : il comporte l'analyse des signes de SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) et de défaillance d'organe tels que proposés par Goldstein et al. [20] avec des seuils spécifiques à l'âge (corrigés en fonction de la température) destinés à distinguer les phases précoce et tardive de sepsis. La valeur prédictive positive de la dernière version est encore modeste (48,7 %) [25].

Prise en charge préhospitalière

La fièvre de l'enfant est un motif fréquent d'appel reçu par les Centres de régulation médicale. La rapidité de mise en œuvre d'un traitement efficace du sepsis grave constituant un élément pronostique majeur, l'enjeu pour l'Assistant de régulation médicale et le médecin régulateur (MR) est d'identifier des éléments discriminants lors de l'interrogatoire de l'appelant. En France, le Groupe Transversal Sepsis a recommandé, en 2006, que la présence de troubles des fonctions supérieures, de lésions purpuriques ou d'une détresse respiratoire aiguë dans un contexte évocateur d'un sepsis devait déclencher l'envoi d'une équipe SMUR. Le MR peut également proposer une admission directe en réanimation en cas de sepsis grave avéré ou dans un service d'urgence, en transmettant au médecin destinataire toutes

Tableau 2 Définitions des états septiques de l'enfant d'après la Conférence de Consensus de 2002 [20].

États septiques	Définitions
SIRS (<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>)	Deux des critères suivants, dont au moins la température ou la leucocytose : température >38,5°C ou <36°C fréquence cardiaque >2 DS pour l'âge ou bradycardie (<1 an)* fréquence respiratoire >2 DS pour l'âge* ou ventilation mécanique leucocytose élevée ou basse*
Sepsis	SIRS + infection (prouvée ou suspectée)
Sepsis grave	Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire ou à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)** ou au moins deux autres défaillances d'organe (voir définitions Tableau 2 supplément électronique)
Choc septique	Sepsis associé à une défaillance cardiovasculaire (Tableau 2 supplément électronique)

* : voir supplément électronique 1 ; ** : SDRA : PaO₂/FiO₂<200 et infiltrats radiologiques diffus en l'absence d'élévation de la pression auriculaire gauche.

les informations sur la gravité potentielle de la maladie en cours [26]. Les éléments qui doivent interpeller le MR face à un enfant fébrile, en plus de ceux précités, sont l'âge inférieur à 3 mois, un changement de coloration (cyanose, pâleur, marbrures inhabituelles), une hypotonie avec difficultés à s'alimenter, un bombement de la fontanelle et des douleurs dans les jambes avec refus de marcher. L'inquiétude parentale est également à prendre en compte. Afin d'obtenir des informations fiables de la part de l'appelant, le Royaume-Uni et la Norvège ont mis en place des programmes de formation des parents à la reconnaissance des signes de gravité, notamment du purpura par le test à la vitropression [www.meningitis.org] ; ces programmes commencent seulement à émerger en France [27]. Des outils d'aide à la régulation à l'usage du MR ont été développés en France [28]. Par ailleurs, une plateforme téléphonique paramédicale pédiatrique, placée en dérivation sur le système en vigueur du SAMU-Centre 15, a été expérimentée en 2010 : après régulation par le MR du Centre 15, les appels pour fièvre d'un enfant ne nécessitant pas de mobilisation de moyens, étaient transférés vers la plateforme téléphonique. Sur 184 appels, seuls trois enfants ont finalement été hospitalisés pour un sepsis sans DO. Le tri téléphonique réalisé par le MR semble donc efficace [29].

Traitement

Le traitement du sepsis grave découle des recommandations de la campagne « survivre au sepsis » (SAS) lancée en 2002, et dont l'objectif était de réduire la mortalité de 25 % en cinq ans grâce à sa reconnaissance et son traitement précoces. Les deux bouquets de recommandations initiales de la campagne SAS de 2004 ont été repris par le groupe transversal sepsis [26] et actualisés depuis [4,15,30] (Tableau 3).

Ces recommandations sont résumées et présentées en étapes successives (Tableau 4) avec la mention du niveau de preuve telle que rapportée par Khilnani et al. [31].

Dès l'arrivée (étape 1), l'oxygénothérapie doit être débütée par masque facial ou, en cas de détresse respiratoire et d'hypoxémie, par canule nasale et haut débit ou en ventilation spontanée avec pression positive expiratoire [4]. L'indication éventuelle de l'intubation doit être discutée conjointement par le MR, le pédiatre du SMUR pédiatrique qui assure le transfert et le pédiatre réanimateur. Si la ventilation mécanique est nécessaire, la stabilisation hémodynamique préalable permet de diminuer le risque de complications cardiovasculaires pendant l'intubation. Un cathéter veineux périphérique ou intra-osseux peut être utilisé pour le remplissage vasculaire ou l'administration d'inotropes lorsqu'une voie centrale n'est pas encore disponible [4].

Le traitement initial (étape 2) repose essentiellement sur le remplissage vasculaire, l'antibiothérapie précoce, sans

Tableau 3 Bouquet des recommandations pour les six premières heures de la campagne « survivre au sepsis » [4].

À réaliser dans les trois premières heures
1) Mesurer la concentration sérique de lactate 2) Prélever des hémocultures avant l'administration des antibiotiques, si ceci ne retarde pas leur administration 3) Prescrire dans l'heure (modification d'après [58]), ou mieux dès le diagnostic fait, une antibiothérapie probabiliste à large spectre 4) En cas d'hypotension [PAS < (70 + 2 fois l'âge en années) mmHg entre 1 et 10 ans ou PAM <45 mmHg jusqu'à 1 mois, < 50 mmHg jusqu'à 2 ans et < 60 mmHg jusqu'à 10 ans] ou d'hyperlactatémie (lactatémie > 4 mmol/l) : débüter une expansion volémique avec 20-40 ml de cristalloïde (ou l'équivalent de colloïde) par kg de poids corporel estimé
À réaliser dans les six premières heures
5) Utiliser des vasopresseurs pour maintenir la PAM \geq 45 mmHg jusqu'à 1 mois, \geq 50 mmHg jusqu'à 2 ans et \geq 60 mmHg jusqu'à 10 ans, si l'hypotension persiste malgré l'expansion volémique initiale 6) En cas d'hypotension ou d'hyperlactatémie (> 4 mmol/l) persistantes, mesurer la PVC et la ScvO ₂ ou la SvO ₂ , et : <ul style="list-style-type: none"> - maintenir la PVC \geq 8 mmHg - maintenir la ScvO₂ \geq 70 % 7) Remesurer la lactatémie et la normaliser
PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale ; ScvO ₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux cave supérieure ; SvO ₂ : saturation en oxygène de l'hémoglobine du sang veineux mêlé.

oublier la correction des troubles métaboliques (Matériel supplémentaire électronique 3), notamment l'hypoglycémie chez le nourrisson et l'hypocalcémie [15].

Le remplissage vasculaire fait appel en première intention aux bolus de 20 ml/kg (aussi rapidement que la voie d'abord vasculaire le permet) de solutés salés (en préférant les solutés balancés type Plasmalyte[®] ou Isofundine[®] au sérum salé à 9 p 1000) [32,33] et doit éviter les hydroxy-éthyl-amidons [4,15] ; la supériorité des colloïdes sur les cristalloïdes n'est pas démontrée [33], pas plus que celle du sérum salé hypertonique [34]. Les bolus doivent viser la normalisation de l'hémodynamique ; les objectifs sont indiqués Tableau 5. Si des signes d'augmentation de la précharge apparaissent (hépatomégalie, râles d'œdème pulmonaire), un traitement inotrope doit être ajouté, et le remplissage interrompu [4]. Le volume et la précocité du remplissage influencent le pronostic. Dans l'analyse rétrospective de 75 cas de choc septique, les enfants qui recevaient moins de 20 ml/kg de

Tableau 4 Étapes de la prise en charge du sepsis grave.	
Étape 1 (5 min)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Évoquer le diagnostic de sepsis grave : rechercher une altération de la conscience et de la perfusion et doser la lactatémie 2. Évaluer A (Airway) et B (Breathing), débiter O₂ à haut débit. R3 3. Évaluer C (circulation), établir un accès vasculaire ou intra-osseux. R2
Étape 2 (5-40 min)	<p>Réanimation initiale. Après contrôle du A et du B</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Administrer le plus rapidement possible des bolus de 20 ml/kg de soluté salé « balancé » ou d'albumine (jusqu'à 60 ml/kg) jusqu'à amélioration de la perfusion sauf si râles crépitants ou hépatomégalie. R1 [PFC si saignements ou TP/TCA anormal et transfusion si hémoglobine < 10 g/dl]* 2. Corriger l'hypoglycémie (3 ml/kg de sérum glucosé 10 % IVD) et l'hypocalcémie (0,3 ml/kg de CaCl₂ 10 % en 30' IV). R2 3. Débiter l'antibiothérapie. R1 4. Mettre en place une 2^e voie d'abord ou une voie centrale si possible. R2
Étape 3 (40-60 min)	<p>Réanimation avancée (si possible en réanimation)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconnaître le choc réfractaire au remplissage (> 60 ml/kg) ou dysfonction cardiaque (si possible réaliser une échocardiographie-Doppler) et commencer : <ul style="list-style-type: none"> - dopamine si choc froid (10 à 20 µg/kg/min). R2 - ou noradrénaline si choc chaud (0,05 à 0,1 µg/kg/min par voie périphérique et 0,1 à 5 µg/kg/min par voie centrale) [Attention si diffusion : phentolamine sous-cutanée 1 à 5 mg dans 5 ml de SSI] 2. Préparer le transfert en réanimation (<i>appel précoce</i> +++) 3. Mettre en place une voie centrale si c'est possible. R1 4. Intubation si nécessaire et possible. R1
Étape 4 (>60 min)	<p>Réanimation avancée (si possible en réanimation « spécialisée »).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Reconnaître le choc résistant aux catécholamines. 2. Transférer l'enfant en Réanimation (<i>si pas déjà fait</i>). 3. Si possible mesurer la PVC et faire une échocardiographie-Doppler. R2 4. Titrer le remplissage et les médicaments vaso-actifs et inotropes après avis du service de réanimation. R2 5. Envisager l'hydrocortisone 150 mg/m²/j en quatre fois (si insuffisance surrénale ou résistance aux vasoconstricteurs). R2
<p>PVC : pression veineuse centrale ; niveau de recommandation R1= fort ; R2 = moyen ; R3 = faible (opinion d'expert) d'après [31]. * PFC : plasma frais congelé ; TP/TCA : taux de prothrombine/temps de céphaline activée</p>	

remplissage dans la 1^{ère} heure avaient un taux de mortalité de 73 %, vs 33 % chez ceux qui recevaient plus de 40 ml/kg (p<0,05) ; les enfants traités moins de 30 min après le diagnostic de sepsis grave avaient une mortalité moindre (40 %) que ceux traités plus de 60 min après (73 % ; p<0,05) [35]. Des résultats inverses ont été observés dans l'étude récente réalisée en Afrique chez des enfants ayant un choc et une infection grave (dans 57 % un paludisme) : la mortalité à 48 heures était plus importante après remplissage que sans (p=0,003) [36]. Cependant, seuls 6 % des enfants avaient une hypotension (celle-ci étant de plus modérée) ; il n'y a donc pas d'argument pour remettre en cause le remplissage au cours du choc septique [37]. Il faut noter que la plupart des paramètres dynamiques de précharge-dépendance n'ont été validés comme paramètres prédictifs de la réponse au remplissage vasculaire que chez des adultes ventilés (avec un volume courant >7 ml/kg) [38]. Chez l'enfant, seules les variations respiratoires du pic de vélocité du débit aor-

tique semblent prédictives de cette réponse [39,40]. L'augmentation de l'index cardiaque après lever de jambe semble intéressante pour prédire la précharge dépendance mais mérite d'être confirmée [41].

Le traitement étiologique du choc septique est représenté par l'antibiothérapie parentérale. Le choix des antibiotiques tient habituellement compte de l'âge de l'enfant, de la situation clinique (PF, chirurgie abdominale, infection nosocomiale, immunodépression) et du contexte épidémique et endémique. Des propositions sont faites dans le Tableau 6 [4].

L'antibiothérapie doit être à large spectre et probabiliste, et surtout précoce. Administrée avant l'admission à l'hôpital en cas d'infection à méningocoque de l'enfant, elle diminue l'OR de décès [42]. La recommandation de l'actualisation de la campagne SAS est d'administrer les antibiotiques dans l'heure suivant le diagnostic de sepsis grave, comme chez l'adulte [4]. Une étude menée dans un centre sur 130 enfants ayant un sepsis grave a rapporté une mortalité

Tableau 5 Résumé des objectifs de la première heure aux urgences.	
Objectifs : A, B, C	- Assurer la liberté des VAS, l'oxygénation et la ventilation - Rétablir la circulation
En pratique : Obtenir	- TRC \leq 2s, pouls distaux palpables (égaux aux proximaux) extrémités chaudes, diurèse $>$ 1 ml/kg/h, conscience normale - PAM autour de 55 mmHg si \leq 1 an et 60 si \leq 15 ans - FC $<$ 160 batt/min si nourrisson, 150 si enfant (index de choc amélioré) - Glycémie et calcémie ionisée normales - Lactatémie normale - Hémoglobine \geq 10 g/dl
Monitorage VAS et respiration	- ScvO ₂ \geq 70 % et index cardiaque entre 3,3 et 6,0 L/min/m ² (rarement monitorés à ce stade) SpO ₂ , ECG, PA (PAS – PAD = 20 mmHg)*, T°, diurèse \pm et CO ₂ et radio de thorax - SpO ₂ \geq 95 %, sonde gastrique - Intubation et ventilation (« protectrice ») si augmentation du travail respiratoire, altération de conscience, acidose, instabilité après remplissage, (kétamine + atropine \pm curare si perméabilité des VAS garantie) Attention avec propofol, thiopenthal, benzodiazépines si choc et étomidate (ISA) (si patient non intubé-ventilé : surveillance rapprochée).
VAS : voies aériennes supérieures ; ISA : insuffisance surrénalienne aiguë. * La pression pulsée (PAS-PAD) est augmentée si la PAD est basse, ce qui traduit des résistances vasculaires systémiques basses.	

Tableau 6 Propositions d'antibiothérapie initiale des états septiques de l'enfant.	
Type d'infection	Antibiotiques
Méningococcémie ou autre infection septicémique	Ceftriaxone (75 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions) ou céfotaxime (200 mg/kg/j, 50 mg/kg toutes les 6 h ou continu après charge de 50 mg/kg)
Staphylococcémie	oxacilline (15 à 25 mg/kg IV toutes les 6 à 8 h) + gentamicine (5 à 7 mg/kg une fois/j en IV sur 30 min) [glycopeptide + gentamicine si staphylocoque méti-R]
Méningite à pneumocoque	Ceftriaxone (200 mg/kg/j en 1 ou 2 perfusions) ou céfotaxime (75 mg/kg toutes les 6 h ou en continu) + dexaméthasone 0,15 mg/kg x 4 pendant 4 j (avant les antibiotiques ou dans l'heure)
Infection intra-abdominale communautaire	C3G + métronidazole (15 mg/kg en dose de charge, puis 7,5 mg/kg toutes les 6 ou 8 h) \pm amikacine (20 mg/kg une fois/j ; 10 avant 2 mois) les 2 premiers jours
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	Arrêt antibiotiques en cause si possible et métronidazole (vancomycine orale si atteinte sévère)
Infection urinaire	Ceftriaxone + amikacine (si $<$ 3 mois ou uropathie)
Infection néonatale (hors prématuré)	Céfotaxime + gentamicine
Enfant hospitalisé $>$ 48h : staphylocoque doré, Gram négatif	Ceftazidime + amikacine + vancomycine (si suspicion de staphylocoque méti-R) et avis d'un infectiologue
Syndrome du choc toxique	Amoxicilline-acide clavulanique + clindamycine (\pm immunoglobulines si choc réfractaire)
C3G : céphalosporine de 3 ^e génération.	

en réanimation augmentée en cas d'administration de l'antibiothérapie initiale ou de la 1^{ère} antibiothérapie appropriée plus de trois heures après le diagnostic [OR respectivement 4,84 (IC 95 % :1,45-16,2) et 4,92 (IC 95 % :1,30-18,58)]

[43]. L'éradication précoce et agressive, parfois chirurgicale, du foyer infectieux est une priorité, la mortalité augmentant en cas de mauvais contrôle de ce foyer, même lorsque l'antibiothérapie est adaptée [4].

Concernant les immunoglobulines, l'actualisation de la campagne SAS ne suggère pas d'en administrer chez l'enfant ou l'adulte ayant un sepsis grave [4].

Enfin, aucun des médicaments agissant sur la cascade inflammatoire testés au cours du choc septique de l'adulte n'est efficace, y compris au cours du PF de l'enfant [42]. Concernant ces thérapeutiques, il n'y a pas de recommandation dans l'actualisation de la campagne SAS [4].

Les médicaments inotropes et vaso-actifs les plus utilisés sont indiqués dans le Matériel supplémentaire électronique 4. L'échocardiographie-Doppler répétée doit être largement utilisée. Une étude menée chez 48 enfants en choc septique persistant après un remplissage de 40 ml/kg a confirmé son intérêt pour reconnaître la dysfonction myocardique et l'hypovolémie non corrigée, et adapter le traitement en fonction du profil hémodynamique (choc chaud/choc froid, PA normale/PA basse) [44].

La dopamine, la dobutamine, voire l'adrénaline peuvent être utilisées comme inotrope de 1^{ère} ligne, en raison du bas débit cardiaque classiquement décrit au cours du choc septique de l'enfant ; en cas de bas débit cardiaque avec PA normale et résistances vasculaires élevées, il est recommandé d'associer un vasodilatateur au traitement inotrope [4]. La noradrénaline est surtout utilisée pour son effet vasopresseur et la milrinone ou le levosimendan, en 2^e intention, comme inotrope [4,15]. À la phase initiale, si le choc résiste au remplissage (40 à 60 ml/kg) la dopamine est souvent proposée, notamment en cas de choc froid, même si la noradrénaline lui est préférée par certains pédiatres, surtout en cas de choc chaud [45], par analogie aux protocoles des réanimateurs d'adultes [4] ; en effet, la noradrénaline semble plus efficace sur la PA, et la dopamine a de nombreux effets délétères potentiels [4,46]. Tous ces médicaments peuvent être administrés par voie périphérique, sauf la noradrénaline (si ce n'est à très faibles doses) et la dopamine à doses élevées chez le nourrisson [15]. Les autres médicaments (phényléphrine, angiotensine, enoximone, nitroprussiate de sodium et nitroglycérine) sont rarement utilisés [4,15].

Chez les patients en choc réfractaire, il est recommandé de rechercher et de traiter un pneumothorax, une tamponnade péricardique, une urgence endocrinienne (insuffisance surrénalienne, hypothyroïdie) [4].

Les stratégies transfusionnelles (concentrés érythrocytaires et plaquettaires) sont identiques chez l'adulte et chez l'enfant. Il est suggéré d'utiliser du plasma pour corriger les anomalies de la coagulation induites par le sepsis tels que la CIVD, la microangiopathie thrombotique et le purpura thrombotique thrombocytopenique [4].

Rappelons l'importance des objectifs thérapeutiques de la 1^{ère} heure et du monitoring nécessaire (Tableau 5) [4].

En France, le monitoring de la pression veineuse centrale, et à fortiori de la saturation en O₂ du sang veineux cave supérieur (ScvO₂), ne paraissent pas réalisables dans les

SAU. Ce monitoring de la ScvO₂, qui était, dans l'étude de Rivers et al., réalisé dans un SAU pour adultes [47] était dans la seule étude pédiatrique disponible [48] réalisé en réanimation. Rivers et al., avait montré que le monitoring de la ScvO₂ et l'obtention d'une valeur $\geq 70\%$ étaient associés à une réduction de la mortalité du sepsis grave [47]. De Oliveira et al. ont appliqué chez 102 enfants les recommandations de traitement du choc septique de l'American College of Critical Care Medicine et du PALS (ACCM/PALS) : la mortalité à 28 jours des enfants ayant un monitoring continu de la ScvO₂ (groupe « intervention ») était de 11,8 % vs 39,2 % dans le groupe contrôle ($p=0,002$) et la survenue de nouvelles DO était moindre ($p=0,03$). Durant les six premières heures, le remplissage par les cristalloïdes, le pourcentage de patients transfusés et de patients recevant des inotropes étaient plus importants dans le groupe « intervention » que dans le groupe contrôle [48].

Au-delà de la phase initiale (Tableau 4, étapes 3 et 4), d'autres thérapeutiques ont été proposées : corticoïdes, vasopressine (ou ses dérivés), produits hémostatiques et assistance extracorporelle. Étant essentiellement utilisées en réanimation, elles ne seront que brièvement envisagées.

Au cours du choc septique, l'insuffisance surrénalienne relative (définie par une faible augmentation du cortisol après ACTH) est fréquente [49,50]. L'actualisation 2012 de la campagne SAS recommande d'utiliser l'hydrocortisone IV sans faire de test à l'ACTH (l'adjonction de fluorocortisone est optionnelle) si le choc ne répond pas aux vasopresseurs et en cas d'insuffisance surrénalienne suspectée (choc septique sévère avec purpura, corticothérapie au long cours, anomalies pituitaires ou surrénaliennes) ou prouvée, et d'arrêter le traitement lorsque les vasopresseurs ne sont plus nécessaires [4]. Chez l'enfant, la dose recommandée d'hydrocortisone est de 50 mg.m⁻². j⁻¹ (allant jusqu'à 50 mg/kg/j à la phase aiguë du choc) [4]. En s'inspirant des recommandations faites pour l'adulte, une dose de 150 mg.m⁻². j⁻¹ en quatre injections ou en continu pourrait être proposée [51].

La vasopressine a des effets vasopresseurs variables selon la dose, l'augmentation de la PAM n'étant observée que pour des taux plasmatiques supra-physiologiques. Chez l'enfant, les séries de cas traités par vasopressine (doses extrêmes : 0,0002-0,008 U.kg⁻¹.min⁻¹) ou terlipressine (doses extrêmes : 7 à 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹ toutes les 4 à 12h ou 10 à 20 µg.kg⁻¹.min⁻¹) ont été colligées par Choong et Kissoon : l'effet sur la PAM était significatif dans toutes les études [52]. Une étude pédiatrique prospective a récemment comparé de faibles doses de vasopressine (0,0005-0,002 U.kg⁻¹.min⁻¹) à un placebo chez 65 enfants ayant un choc en vasodilatation (septique dans 78 % des cas) traités par agents vaso-actifs : il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le délai d'obtention de la stabilité hémodynamique sans agent vaso-actif, la mortalité et le

nombre de jours sans DO ou sans ventilation mécanique [53]. Les récentes revues des données pédiatriques concernant l'usage de la vasopressine et de la terlipressine au cours du choc résistant aux catécholamines ne font aucune recommandation définitive [54].

La protéine C (PC) activée n'est plus disponible [4].

La place de l'hémodilution en dehors de l'insuffisance rénale secondaire à l'état de choc (hémodiafiltration) et la surcharge hydrosodée, n'est pas connue [4].

L'utilisation de l'oxygénation extracorporelle, d'après les recommandations 2012 de la campagne SAS, est suggérée en cas de choc septique et/ou d'insuffisance respiratoire ne répondant pas au traitement conventionnel sauf s'il existe une comorbidité sévère [4]. MacLaren et al. ont récemment rapporté un taux de survie de 74 % chez 23 enfants ayant un choc septique réfractaire (dont huit avaient présenté des arrêts cardiaques et étaient massés jusqu'à la canulation) et traités par ECMO [55].

Impact des recommandations

Depuis la publication des 1^{res} recommandations de la campagne SAS de nombreuses études de leur impact et des barrières à leur implémentation ont été réalisées, essentiellement sur des populations d'adultes. Chez l'enfant, Oliveira et al. ont montré l'importance d'un remplissage >40 ml/kg administré moins de 30 min après le diagnostic de sepsis grave [35]. Trois études récentes ont été menées dans des services d'accueil des urgences pédiatriques. Cruz et al. ont développé un programme destiné à reconnaître les infections graves et à les traiter plus rapidement. Ce programme, mis en place dans un centre américain, comportait une feuille de recueil et de suivi des paramètres vitaux (avec détection automatique des anomalies) et de prescription standardisée des traitements et examens de laboratoire ; pour les 191 épisodes de sepsis accueillis en 2010, les délais médians entre le tri et l'administration d'antibiotiques et entre le tri et le 1^{er} remplissage étaient diminués de 56 à 22 minutes ($p < 0,001$) et de 130 à 38 minutes ($p < 0,001$) par comparaison à l'année 2009 [1]. La même équipe a proposé un outil d'alerte informatisé corrigeant la fréquence cardiaque en fonction de la température (plus 10 battements/min par degré $\geq 36^\circ\text{C}$) et déclenchant une alarme en cas de tachycardie (ou d'hypothermie). Dès lors, si l'enfant paraissait malade ou avait une comorbidité le prédisposant au sepsis un protocole de prise en charge du choc septique était activé. Sur 39697 passages, l'alarme se déclenchait 4552 fois (11,5 %) : cet outil de tri identifiait 81 % des enfants en choc septique ; l'alarme de tachycardie ne se déclenchait pas pour 40 cas de choc septique, le seul facteur associé au non déclenchement étant le fait d'être en bonne santé avant le sepsis (OR : 0,36 ; IC 95 % : 0,34-0,39) [56]. Larsen et al. ont implanté dans un

hôpital américain une feuille de recueil des paramètres vitaux et un protocole de prise en charge à l'admission : ils ont observé une amélioration de la compliance (passant de 5 % avant à 54 % après) au remplissage vasculaire dans l'heure, au dosage du lactate et à l'administration des antibiotiques dans les trois heures. Sur leur collectif de 345 enfants, la tendance à la baisse de la mortalité rapportée n'était toutefois pas significative [57].

Plusieurs études pédiatriques ont montré que ces recommandations de prise en charge du sepsis grave [15, 58] n'étaient pas suffisamment suivies. Au Royaume-Uni une étude réalisée en 2007 a montré que les recommandations 2002 de l'ACCM-PALS n'étaient appliquées que chez 8 % (38 % si on ne tenait pas compte de la recommandation d'administrer des corticoïdes) des 107 enfants en choc septique (mortalité 26 %) [2]. Une étude française concernant 21 enfants décédés d'infection bactérienne grave rapportait que le traitement n'était pas optimal dans 76 % des cas : retard de l'appel du médecin par les parents (33 %), sous-estimation de la gravité (38 %), retard d'administration des antibiotiques en cas de purpura (38 %) et remplissage initial insuffisant (24 %) [3]. Dans une étude américaine portant sur 126 enfants ayant un sepsis grave et admis dans un SAU, la compliance au remplissage et à l'administration d'inotropes était respectivement de 37 et 35 %. La compliance au bouquet des cinq éléments retenus, qui n'était que de 19 %, s'accompagnait d'une réduction de la durée de séjour de 57 % ($p = 0,009$). La même réduction de la durée de séjour était observée chez les enfants qui recevaient 60 ml/kg de remplissage dans l'heure ($p = 0,039$) [59]. Le même groupe a mis en place (sans personnel supplémentaire) un programme d'amélioration de la qualité visant à augmenter la compliance aux cinq éléments du bouquet. La comparaison de deux groupes de sepsis grave dont 81 % développaient un choc septique (126 avant intervention de 2009 à 2011, et 116 après intervention de 2011 à 2013) montrait une amélioration significative de l'ensemble des éléments de la prise en charge (Tableau 7) [60]. L'étude de Van de Voorde et al. incluant 176 cas de sepsis grave admis dans 16 SAU rapportait, sans plus de précision, que beaucoup d'enfants étaient traités de façon précoce (mortalité : 4,5 %) ; tous les enfants sauf 6 recevaient leurs antibiotiques avant la 3^e heure, mais 43 % des enfants seulement avaient eu un remplissage ≥ 40 ml/kg dans les six 1^{res} heures [18]. À l'inverse, une étude utilisant un scénario de sepsis grave envoyé aux responsables médicaux de 12 établissements membres du Réseau Mère-Enfant de la Francophonie a rapporté une forte adhésion aux recommandations de la campagne SAS (compliance > 90 %) sauf pour le maintien d'une pression veineuse centrale adéquate et le contrôle glycémique [61].

Oliveira et al. ont identifié les principales barrières à l'implémentation de ces recommandations : difficultés de reconnaissance précoce et d'abord vasculaire, manque de

Élément du bouquet	Pré-intervention Compliance, n (%)	Post-intervention Compliance, n (%)	P
Reconnaissance dans les 5 min	180 (79)	113 (97)	0,011
Abord vasculaire dans les 5 min	84 (67)	104 (90)	<0,001
Remplissage de 60 mL/kg IV dans les 60 min	47 (37)	85 (73)	<0,001
Antibiotiques dans les 60 min	88 (70)	99 (86)	0,02
Agents vaso-actifs débutés à 60 min	44 (35)	79 (68)	<0,001
Compliance globale au bouquet	24 (19)	90 (78)	<0,001
Lactatémie mesurée	83 (66)	96 (83)	0,003

personnel, absence d'objectifs et de protocole [35]. En France, l'enquête faite auprès des services de réanimation, d'accueil des urgences et de SMUR pédiatriques en 2008 a donné les résultats suivants : les barrières à l'implémentation des recommandations de la campagne SAS le plus souvent mentionnées étaient, pour les réanimateurs pédiatres, le monitoring de la ScvO₂ (73 % des répondants), la collaboration entre les équipes des urgences et de réanimation (27 %) et l'accès à un protocole de traitement du sepsis grave (23 %), et, pour les pédiatres de SMUR le monitoring de la ScvO₂ (89 %), l'insertion d'un cathéter veineux central et le monitoring de la pression veineuse centrale (33 %) [62]. Dans l'étude de Santchi et Leclerc les principales barrières à l'implémentation des recommandations étaient la difficulté du monitoring de la ScvO₂ et l'absence d'un protocole écrit local [61].

L'*Early Goal Directed Therapy* (EGDT), sur laquelle est basée la campagne SAS, a fait l'objet de nombreuses critiques [63,64]. Sans être définitivement enterré, le monitoring de la ScvO₂ a toutefois été remis en question par trois grandes études menées chez des adultes en choc septique (ProCESS, ARISE, ProMISE) qui ne montrent pas de différence de mortalité entre les groupes EGDT et soins standards [65]. L'amélioration du pronostic du sepsis grave passe par l'application des recommandations, en considérant plusieurs étapes : la rédaction d'un protocole de traitement adapté à son environnement, la formation des personnels (auxiliaires, infirmières et médecins), l'identification des difficultés et barrières à l'implémentation du protocole, et le suivi des résultats dans le but de mettre en place les actions correctrices.

Conclusion

Le choc septique est toujours associé à une mortalité élevée et une morbidité sous-estimée [66]. L'amélioration du pronostic grâce à la reconnaissance précoce du sepsis passe par une stratégie thérapeutique, avant tout symptomatique, rapide et basée sur les bouquets d'objectifs de la campagne SAS. L'application de ces recommandations, encore insuffisante, fait baisser la mortalité du sepsis grave, tant chez

l'adulte [67] que chez l'enfant [48]. Ceci justifie l'utilisation de protocoles ou d'algorithmes tels que celui présenté (Matériel supplémentaire électronique 5).

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al (2011) Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 127:e758-66
- Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al (2009) Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 94:348-53
- Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, et al (2010) Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med* 11:469-74
- Dellinger RP, Levy mm, Rhodes A, et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39:165-228
- Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, et al (2014) Pediatric severe sepsis in U.S. children's hospitals. *Pediatr Crit Care Med* 15:798-805
- Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, et al (2014) Pediatric severe sepsis: current trends and outcomes from the Pediatric Health Information Systems database. *Pediatr Crit Care Med* 15:828-38
- Cvetkovic M, Lutman D, Ramnarayan P, et al (2015) Timing of death in children referred for intensive care with severe sepsis: implications for interventional studies. *Pediatr Crit Care Med* [in press]
- Singhal S, Allen MW, McAnnally JR, et al (2013) National estimates of emergency department visits for pediatric severe sepsis in the United States. *Peer J* 1:e79
- Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL (2007) Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 119:487-94
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, et al (2003) The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 167:695-701
- Fisher JD, Nelson DG, Beyersdorf H, et al (2010) Clinical spectrum of shock in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 26:622-5

12. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, et al (2013) Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 14:686–93
13. Odetola FO, Rosenberg AL, Davis mm, et al (2008) Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? *Pediatr Crit Care Med* 9:20–5
14. Winberg H, Nilsson K, Aneman A (2008) Paediatric Rapid Response Systems: a literature review. *Acta Anaesthesiol Scand* 52:890–6
15. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al (2009) 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* 37:666–88
16. Stoll BJ, Holman RC, Schuchat A (1998) Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994. *Pediatrics* 102:e18
17. Gaines NN, Patel B, Williams EA, et al (2012) Etiologies of septic shock in a pediatric emergency department population. *Pediatr Infect Dis J* 31:1203–5
18. Van de Voorde P, Emerson B, Gomez B, et al (2013) Paediatric community-acquired septic shock: results from the REPEM network study. *Eur J Pediatr* 172:667–74
19. McGrath EJ, Asmar BI (2011) Nosocomial infections and multidrug-resistant bacterial organisms in the pediatric intensive care unit. *Indian J Pediatr* 78:176–84
20. Goldstein B, Giroir B, Randolph A (2005) International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 6:2–8
21. Carcillo JA, Fields AI (2002) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 30:1365–78
22. Deep A, Goonasekera CD, Wang Y, et al (2013) Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 39:1602–9
23. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, et al (2012) The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Acad Emerg Med* 19:1276–80
24. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13:426–35
25. Sepanski RJ, Godambe SA, Mangum CD, et al (2014) Designing a pediatric severe sepsis screening tool. *Front Pediatr* 2:56
26. Groupe, transversal, sepsis (2007) Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16 (Suppl 1):S1-S21
27. Aurel M, Dubos F, Motte B, et al (2011) Recognising haemorrhagic rash in children with fever: a survey of parents' knowledge. *Arch Dis Child* 96:697–8
28. Bagou G (2009) Gilles Bagou, SAMU de France. Guide d'aide à la régulation au SAMU. Centre 15, Éd. SFEM, Paris
29. Stagnara J, Vermont J, Jacquel J, et al (2010) Réduction des consultations non programmées et non justifiées dans le cadre des urgences pédiatriques grâce à une plateforme téléphonique. *Presse Med* 39:e258–63
30. Leclerc F, Botte A, Binoche A, et al (2010) Choc septique : définitions, physiopathologie, circonstances de survenue et perspectives thérapeutiques. In: *Progrès en Pédiatrie : Réanimation pédiatrique*, S. Dager, S. Leteurtre, F. Beauflis Eds, Douin, Paris, pp. 239-57
31. Khilnani P, Singhi S, Lodha R, et al (2010) Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med* 14:41–52
32. Disma N, Mameli L, Pistorio A, et al (2014) A novel balanced isotonic sodium solution vs normal saline during major surgery in children up to 36 months: a multicenter RCT. *Pediatr Anaesth* 24:980–6
33. Rochweg B, Alhazzani W, Sindi A, et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161:347–55
34. Chopra A, Kumar V, Dutta A (2011) Hypertonic versus normal saline as initial fluid bolus in pediatric septic shock. *Indian J Pediatr* 78:833–7
35. Oliveira CF, Nogueira de Sa FR, Oliveira DS, et al (2008) Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the american college of critical care medicine/pediatric advanced life support guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 24:810–5
36. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al (2011) Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 364:2483–95
37. Southall DP, Samuels MP (2011) Treating the wrong children with fluids will cause harm: response to 'mortality after fluid bolus in African children with severe infection'. *Arch Dis Child* 96:905–6
38. Marik PE, Monnet X, Teboul JL (2011) Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1:1
39. Durand P, Chevret L, Essouri S, et al (2008) Respiratory variations in aortic blood flow predict fluid responsiveness in ventilated children. *Intensive Care Med* 34:888–94
40. Weber T, Wagner T, Neumann K, et al (2015) Low predictability of three different noninvasive methods to determine fluid responsiveness in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 16:e89–94
41. Lukito V, Djer mm, Pudjiadi AH, et al (2012) The role of passive leg raising to predict fluid responsiveness in pediatric intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 13:e155–60
42. Leclerc F, Noizet O, Dorkenoo A, et al (2002) Purpura fulminans. *Réanimation* 11:222–30
43. Weiss SL, Fitzgerald JC, Balamuth F, et al (2014) Delayed antimicrobial therapy increases mortality and organ dysfunction duration in pediatric sepsis. *Crit Care Med* 42:2409–17
44. Ranjit S, Aram G, Kissoon N, et al (2014) Multimodal monitoring for hemodynamic categorization and management of pediatric septic shock: a pilot observational study. *Pediatr Crit Care Med* 15:e17–26
45. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, et al (2012) Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 101:e426–30
46. Leclerc F, Sadik A (2007) [Is there still a place for dopamine in the paediatric critical care setting?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 26:576–80
47. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368–77
48. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 34:1065–75
49. Maxime V, Lesur O, Annane D (2009) Adrenal insufficiency in septic shock. *Clinics in chest medicine* 30:17–27
50. Zimmerman JJ, Williams MD (2011) Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 12:2–8
51. Leclerc F, Botte A, Chêne G, et al (2011) Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Many unsolved questions. *Pediatr Crit Care Med* 12:101–2
52. Choong K, Kissoon N (2008) Vasopressin in pediatric shock and cardiac arrest. *Pediatr Crit Care Med* 9:372–9
53. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al (2009) Vasopressin in pediatric vasodilatory shock - A multi-center randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180:632–9

54. Biban P, Gaffuri M (2013) Vasopressin and terlipressin in neonates and children with refractory septic shock. *Curr Drug Metab* 14:186–92
55. Maclaren G, Butt W, Best D, et al (2011) Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 12:133–6
56. Cruz AT, Williams EA, Graf JM, et al (2012) Test characteristics of an automated age- and temperature-adjusted tachycardia alert in pediatric septic shock. *Pediatr Emerg Care* 28:889–94
57. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R (2011) An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 127:e1585–92
58. Dellinger RP, Levy mm, Carlet JM, et al (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2008. *Crit Care Med* 36:296–327
59. Paul R, Neuman MI, Monuteaux MC, et al (2012) Adherence to PALS sepsis guidelines and hospital length of stay. *Pediatrics* 130:e273–80
60. Paul R, Melendez E, Stack A, et al (2014) Improving adherence to PALS septic shock guidelines. *Pediatrics* 133:e1358–66
61. Santschi M, Leclerc F (2013) Management of children with sepsis and septic shock: a survey among pediatric intensivists of the Réseau Mère-Enfant de la Francophonie. *Ann Intensive Care* 3:7
62. Leclerc F, Botte A, Lampin M, et al (2010) Campagne « survivre au sepsis » : qu'en est-il en 2011 ? *Réanimation* 20:S471–6
63. Marik PE, Varon J (2010) Early goal-directed therapy: on terminal life support? *The Am J Emerg Med* 28:243–5
64. Mathonnet A, Runge I, Boulain T (2010) Nine years after the Early Goal-Directed Therapy. *Réanimation* 19:154–62
65. Marik PE (2015) The demise of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 59:561–7
66. Farris RW, Weiss NS, Zimmerman JJ (2013) Functional outcomes in pediatric severe sepsis: further analysis of the researching severe sepsis and organ dysfunction in children:a global perspective trial. *Pediatr Crit Care Med* 14:835–42
67. Levy mm, Rhodes A, Phillips GS, et al (2015) Surviving sepsis campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med* 43:3-12
68. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, et al (1997) Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 13:277–81