

## Revue Médicale Suisse

Revue Médicale Suisse N°22 publiée le 01/06/2005

### Prise en charge du choc septique chez l'enfant

Article de J. Llor L. Parret P. Stucki J. Cotting

Le choc septique est une cause d'admission fréquente aux soins intensifs pédiatriques. Malgré les importants progrès réalisés dans la compréhension de sa physiopathologie, la mortalité du choc septique demeure aux alentours de 20%. Récemment, on a démontré qu'une prise en charge précoce énergique permettait d'améliorer le pronostic des patients. Grâce à un soutien hémodynamique adéquat et une antibiothérapie précoce, la mortalité de cette affection grave peut être abaissée.

#### introduction

Le choc septique est une cause d'admission fréquente aux soins intensifs pédiatriques.

Une reconnaissance rapide et une prise en charge efficace peuvent en améliorer le pronostic. D'une mortalité proche de 60% en 1985, elle a baissé à 20% depuis 1990.<sup>1,2,3</sup> Ceci est le reflet d'une prise en charge précoce avec des objectifs thérapeutiques précis.

#### éléments de la physiopathologie du choc septique

La physiopathologie du choc septique est complexe. La reconnaissance de l'agent infectieux par les macrophages entraîne une libération de cytokines parmi lesquelles, l'interleukine 1 (IL-1), IL-6, IL-8 et le tumor necrosis factor (TNF) sont les plus représentatives.<sup>1,4,5</sup> Ces cytokines pro-inflammatoires vont activer les polynucléaires et les cellules endothéliales via des récepteurs spécifiques. Les polynucléaires adhèrent aux cellules endothéliales altérées et libèrent des protéases et des radicaux libres. Avec l'atteinte des cellules endothéliales, on assiste à l'ouverture, puis à la rupture des jonctions intracellulaires (tight junctions). La fuite ainsi générée conduit à la constitution rapide d'un troisième secteur et une hypovolémie. D'autre part, les cytokines induisent une production importante de monoxyde d'azote (NO) créant ainsi une vasodilatation systémique qui participe à l'hypotension. La mise à nu des membranes basales va contribuer à l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation favorisant ainsi un état pro- et antithrombotique généralisé. Ces microthromboses semblent jouer un rôle majeur dans la défaillance secondaire des organes. La perte de la balance pro- et anti-inflammatoire et les conséquences physiopathologiques qui en découlent sont en relation directe avec la réponse de l'organisme à l'infection. Elle est hautement variable d'un individu à l'autre et l'on sait depuis peu qu'il existe des profils génétiques prédisposant à ce type d'évolution.<sup>5</sup>

#### enfant et choc septique

La reconnaissance du choc septique chez l'enfant est de première difficulté pour le clinicien. Chez l'adulte, le tableau clinique du choc septique est stéréotypé avec une hypotension, une tachycardie et un état général diminué. Chez l'enfant, on se trouve devant des tableaux cliniques moins clairs que l'on peut présenter comme deux situations opposées. La première est celle d'un tableau clinique parfois bruyant avec tachycardie, fièvre élevée, baisse de l'état général et les périphéries fermées lors d'infections virales banales. Elle est sur le plan clinique peu différenciable d'une infection bactérienne grave débutante. La deuxième est celle d'un sepsis avancé. Contrairement à l'adulte, l'enfant peut maintenir sa tension artérielle (TA) systolique encore dans la norme. Elle va chuter de manière brutale en l'absence de mesures de réanimation. L'hypotension artérielle chez l'enfant est un événement terminal lors d'infections sévères, alors que chez l'adulte la TA baisse de manière progressive dans les situations similaires.<sup>1,2,6</sup> Ceci illustre la capacité particulière du jeune enfant à réaliser une vasoconstriction périphérique adrénergique extrêmement puissante, alors que le débit cardiaque a déjà énormément chuté. D'où l'observation fréquente de choc septique froid chez l'enfant, comparé au tableau de choc septique chaud plus fréquemment rencontré chez l'adulte. Les critères adultes pour distinguer le sepsis, sepsis sévère et choc septique, ne permettent pas de différencier chez l'enfant le tableau d'une infection virale débutante d'une infection bactérienne potentiellement létale (tableau 1). Les agents infectieux concernés sont différents entre l'adulte et l'enfant, à l'exception des germes relevant d'infection bactérienne nosocomiale et chez l'enfant immunodéprimé. Typiquement, chez le petit enfant et l'enfant, les germes les plus prévalents sont le streptocoque du groupe B, le pneumocoque et le méningocoque (tableau 2). La forme de choc septique pédiatrique la plus grave est le purpura fulminans à *Neisseria meningitidis*, ce tableau spécifique ne sera pas détaillé.<sup>7,8</sup>

**Tableau 1. Définitions des syndromes septiques**

Infection	Invasion par des micro-organismes d'un tissu normalement stérile
Sepsis	Réponse systémique inflammatoire liée à une infection
Sepsis sévère	Sepsis associé à : – Une hypotension – Une hypoperfusion d'organe telle que : • Hypoxie • Acidose lactique • Oligurie • Altération mentale
Choc septique	Sepsis sévère avec une hypotension persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat et/ou nécessitant l'administration d'amines vasoactives
Défaillance multi-organique	Anurie Thrombopénie CIVD Cytolyse ± cholestase Hypoxémie artérielle persistante ± ARDS Iléus Coma

**Tableau 2. Pathogènes habituels**

	Germes fréquents	Antibiothérapie initiale
Nouveau-né	Streptocoque groupe B E. coli	Ampicilline + aminoglycoside ± ceftazidime
Petit enfant	Haemophilus influenzae Pneumocoque Staphylocoque doré Streptocoque groupe B	Ceftriaxone ± vancomycine ± aminoglycoside
Enfant	Pneumocoque Méningocoque Haemophilus influenzae	Ceftriaxone ± aminoglycoside
immuno-déprimé	Enterobactéries Staphylocoque doré/épi Candida Herpes/CMV	Ceftriaxone + aminoglycoside Vancomycine Ampho B Aciclovir/ganciclovir

### nouvelles stratégies thérapeutiques

Se basant sur les études adultes, on peut dire qu'il y a eu trois «révolutions stratégiques» importantes.

La prise en charge précoce avec objectifs thérapeutiques précis

Une prise en charge précoce visant à améliorer la **délivrance d'oxygène** systémique améliore la survie des patients.<sup>9</sup> Les paramètres évalués antérieurement (FC, tension artérielle, pression veineuse centrale, diurèse) ne permettaient pas de détecter une hypoxie tissulaire. Par contre, une optimisation de la saturation veineuse centrale (**SVO<sub>2</sub>**), une normalisation de **pH** et du **lactate sont de meilleurs indices d'amélioration du débit cardiaque et de l'oxygénation des tissus périphériques**.<sup>2,3,5,9,10</sup> Cette optimisation est obtenue par une expansion volémique rapide et un monitoring précis permettant une évaluation continue du soutien hémodynamique mis en place.

Le contrôle agressif de la glycémie

L'hyperglycémie est corrélée avec un pronostic défavorable.<sup>1,5,10,11</sup> Elle augmente le risque infectieux et inhibe la cicatrisation. Il y a une altération de la fonction myocardique, un état prothrombotique et parfois une hypovolémie due à la diurèse osmotique. De plus, chez l'animal, on décrit une aggravation de l'agression cérébrale en cas de choc avec hyperglycémie. Très récemment, Van den Berghe et coll.<sup>11</sup> ont montré une diminution de la morbidité et de la mortalité chez les patients adultes gravement malades aux soins intensifs si un contrôle agressif de la glycémie était pratiqué. L'hyperglycémie est très fréquente chez l'adulte. Le nourrisson présente plus souvent une hypoglycémie sévère à l'admission. Lors d'hyperglycémie prolongée, après correction du choc, un traitement d'insuline en continu peut être indiqué. Aujourd'hui, on préconise le maintien de la glycémie entre 4,6 et 6 mmol/l.<sup>11</sup>

L'utilisation de l'hydrocortisone lors des chocs réfractaires aux amines

Le sepsis grave entraîne une diminution de la réponse aux catécholamines par une diminution des récepteurs adrénergiques (down regulation) et un découplage entre le récepteur et les messagers intracellulaires. Les glucocorticoïdes vont s'opposer à ces effets. Au cours du choc réfractaire, il a été fréquemment mis en évidence une insuffisance surrénalienne relative (test à l'ACTH). Le traitement d'hydrocortisone à doses modérées permet alors d'améliorer le pronostic des patients.<sup>1,2,5,12</sup> Cette situation est à différencier de la nécrose hémorragique des surrénales (Waterhouse-Friderichsen) où le traitement substitutif impose des doses plus importantes.

### stratégie initiale

Il faudra tout d'abord reconnaître rapidement le choc septique. Rien ne ressemble plus à un choc septique froid qu'un choc cardiogénique. Les extrémités sont froides, le TR est allongé et la différentielle systolo-diastolique est pincée. C'est le reflet d'un débit cardiaque effondré et des résistances périphériques augmentées. Alors que le remplissage est l'élément clé de la réanimation du choc septique, en cas de choc cardiogénique, il est délétère. L'auscultation, l'absence d'hépatomégalie, le reflux jugulaire et la radiographie du thorax permettent relativement facilement d'éliminer un choc cardiogénique, rare chez un enfant en bonne santé auparavant.

Monitoring non invasif

L'absence de signal de saturométrie signe un état de choc avancé. Les variations respiratoires de l'amplitude du signal révèlent un état de pré-choc qui doit être reconnu par le clinicien. Il ne faut pas changer de saturomètre, c'est le patient qui va mal ! Par contre, la réapparition d'un signal de pulse-oxymétrie associée à une baisse de la FC durant la phase de remplissage est un signe important d'amélioration hémodynamique. La mesure précise de la diurèse horaire est essentielle chez ces patients. On doit observer une réapparition de celle-ci comme témoin de l'efficacité des manœuvres entreprises

L'abord vasculaire

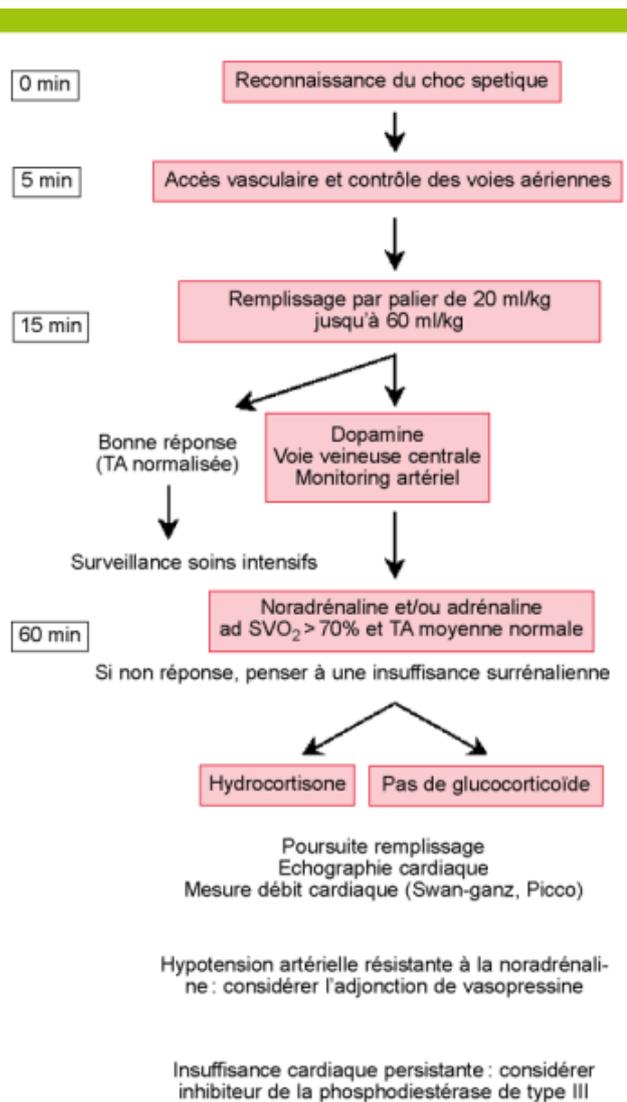
L'expansion volémique étant la pièce maîtresse du traitement du choc septique, il est prioritaire d'obtenir un abord veineux. Après cinq minutes, s'il n'a pas été possible d'avoir une voie veineuse, il faudra mettre une voie intra-osseuse,<sup>2,4</sup> cette technique doit être largement enseignée. Un monitoring plus spécifique de la PVC, TA invasive ne sont pas la priorité initiale.

La ventilation

L'intubation est indiquée chez l'enfant avec pauses respiratoires, bradycarde, qui reste inconscient malgré le premier remplissage. Cette situation est la plus difficile, l'enfant pouvant présenter un arrêt cardiaque au moment de l'induction. Plus fréquemment, l'intubation est indiquée secondairement pour la stabilisation lors d'un transport et lors de l'aggravation prévisible par l'augmentation des shunts intrapulmonaires en réponse au remplissage. Pourtant, quelle que soit la situation, l'induction de l'anesthésie doit être minutieusement choisie pour éviter l'hypotension artérielle. Souvent, il est judicieux d'avoir déjà mis en place un soutien a-adrénergique pour faire le geste. Une fois le patient intubé, l'utilisation de la PEEP est impérative pour limiter la fuite capillaire intrapulmonaire, tout en évitant la limitation du retour veineux au cœur droit. L'altération fréquente et progressive de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire justifie l'administration précoce d'O<sub>2</sub> supplémentaire.

## Expansion volémique

Elle ne tient pas compte des apports hydriques de base qui doivent être administrés en parallèle. Elle doit être débutée dès les premières minutes, par paliers de 20 ml/kg toutes les dix minutes, tant que la TA n'est pas revenue normale pour l'âge et que la FC n'a pas baissé à des valeurs acceptables (figure 1). Pour les deux premiers remplissages, le sérum physiologique peut être utilisé en sachant que les cristalloïdes ont une efficacité faible sur la volémie.<sup>13</sup> Ensuite, les hydroxyéthyls d'amidon (HAES<sup>®</sup>, Voluven<sup>®</sup>) peuvent être utilisés, en connaissant leur interférence sur l'hémostase et l'insuffisance rénale. Au-delà de 60 ml/kg, il faut se donner les moyens d'évaluer l'état hémodynamique avec une échographie cardiaque ou de manière invasive.<sup>1,2</sup> L'échographie cardiaque permettra d'évaluer l'état de la volémie et la contractilité du myocarde, ainsi les amines vasoactives seront ajustées. Il n'y a pas d'intérêt à utiliser les bicarbonates ou le ringer-lactate dans le choc septique. Les dérivés sanguins seront utilisés selon les circonstances cliniques, du PFC sera rapidement administré en cas d'évidence de CIVD. La première expansion volémique réalisée et le patient stabilisé, les apports hydriques d'entretien doivent être débutés. Dans la mesure où l'on admet que les troubles de la perméabilité sont généralisés et atteignent le cerveau, une solution isotonique doit absolument être utilisée comme soluté de base.<sup>14</sup>



**Figure 1.** Protocole de prise en charge initial du choc septique

## Antibiothérapie

Elle doit être précoce, débutée avant les prélèvements si les circonstances l'exigent. Elle sera adaptée à l'âge de l'enfant et à ses antécédents (tableau 2). En pratique aux urgences, à l'exception des immunodéprimés, nous utilisons la ceftriaxone (100 mg/kg/j) comme premier choix.

## Métabolisme

Actuellement, il n'y a pas de preuve que le contrôle glycémique améliore le pronostic des patients en choc

**septique.** Contrairement à l'adulte, l'hypoglycémie est fréquente chez le nourrisson et l'enfant. Elle doit rapidement être corrigée. En cas d'hyperglycémie symptomatique (diurèse osmotique), une perfusion d'insuline est nécessaire. L'hypocalcémie, l'hypophosphorémie sont fréquentes et participent à la vasoplégie et à la dysfonction myocardique. Il est impératif d'en mesurer la concentration plasmatique tôt dans l'évolution.

#### Amines vasoactives

L'utilisation des catécholamines dans le cadre du choc septique a suscité un nombre important de publications et controverses durant ces vingt dernières années. Après une première période (1985-95) où était privilégiée l'obtention d'un débit **cardiaque supranormal en utilisant essentiellement la dobutamine**, ces dix dernières années ont été marquées par un léger revirement d'attitude : le maintien d'une bonne perfusion organique tout en s'assurant que le métabolisme anaérobie diminue. **Aujourd'hui, les protocoles de prise en charge favorisent l'utilisation de la dopamine, la noradrénaline et/ou l'adrénaline.** Ces protocoles suggèrent qu'après 30' si, malgré 60 ml/kg de remplissage, l'hypotension persiste, un soutien de vasopresseur doit être mis en route.<sup>1,2,3</sup> **La dopamine, en alliant un effet myocardique (b-agoniste) et un effet périphérique (b-agoniste) est recommandée en première intention.** Il n'y a pas pour l'instant de recommandation pour utiliser la vasopressine ou la noradrénaline en première intention chez l'enfant. **Les doses de dopamine sont augmentées par paliers de 5 mg/kg/min jusqu'à 20 mg/kg/min en fonction de la situation hémodynamique.**

En l'absence d'amélioration, on se trouve devant un choc septique réfractaire. Après une réévaluation clinique et/ou paraclinique (échocardiographie, mesure du débit cardiaque par thermodilution), **on associe à ce traitement de base une amine plus a-adrénergique, la noradrénaline ou l'adrénaline.** Cette dernière peut être préférée dans les situations d'acidose métabolique sévère (pH < 7,1), là où les autres amines perdent leur efficacité. Après une première stabilisation, devront être évalués la performance myocardique et l'état des résistances périphériques et ainsi adapter les amines vasoactives. En effet, on peut se trouver devant deux situations après le remplissage initial. L'une où le patient démontre secondairement un état **vasoplégique prédominant où la noradrénaline devient prioritaire**, et l'autre avec **défaillance myocardique mais avec résistances périphériques maintenues. La stimulation b-adrénergique est alors prioritaire.** Cette dernière situation, plus complexe au vu de la défaillance myocardique, demande dans son évolution la mise en place d'un **autre soutien tel que les inhibiteurs de la phosphodiesterase (amrinone par exemple).** Enfin, dans ce cadre, **chez le petit enfant, on évaluera la performance du ventricule droit, en raison de la possibilité d'une augmentation importante des résistances vasculaires pulmonaires.**<sup>1</sup>

#### Place de la corticothérapie

Très récemment, en cas de choc septique réfractaire, l'insuffisance surrénalienne relative a été rediscutée chez l'adulte, un traitement d'hydrocortisone à faible dose permet d'améliorer l'évolution hémodynamique des patients.<sup>12</sup> Pour certains auteurs, un test à l'ACTH est nécessaire pour le documenter. Aujourd'hui, chez l'enfant, aucune donnée n'est disponible quant à cette attitude. Pourtant, on trouve de nombreuses propositions quant à l'utilisation des corticoïdes en pédiatrie.<sup>1,2</sup> **Chez l'enfant, l'hémorragie surrénalienne a été essentiellement décrite lors de purpura fulminans.** Quelques auteurs les ont décrites avec le streptocoque du groupe B et le pneumocoque en l'absence de lésions cutanées. Le clinicien doit y penser lors de choc réfractaire. **L'examen échographique des deux surrénales permet de démontrer l'hémorragie et dans ce cas, un traitement substitutif par hémisuccinate d'hydrocortisone est indiqué. Il durera cinq jours : 25 mg/kg/dose chaque six heures après une dose de charge de 100 mg/kg.**<sup>8,15</sup>

#### Traitement de l'hémostase

Des troubles de l'hémostase, particulièrement une coagulation intravasculaire disséminée sont fréquemment associés aux infections graves.<sup>1,5,15</sup> L'utilisation de la protéine C activée a permis de réduire la mortalité à 28 jours dans une catégorie très précise de patients adultes. Pour l'instant, il n'y a **pas de recommandation pour son utilisation en pédiatrie.** Une étude pédiatrique prospective multicentrique européenne est en cours. **En pratique, la correction des troubles de la crase par le PFC doit être envisagée très tôt en cas de choc septique sévère.**

#### évolution clinique du choc septique

Malgré une réanimation initiale et une antibiothérapie bien ciblée, le clinicien doit s'attendre à une instabilité hémodynamique durant les 48-72 premières heures, suivie d'une phase de plateau de 48 heures avant que les signes inflammatoires commencent à s'amender. Durant ces deux périodes, un suivi extrêmement proche de tous les paramètres est primordial, nécessitant des remplissages fréquents et une adaptation régulière du soutien hémodynamique. En cas de choc septique associé à une atteinte pulmonaire sévère (ARDS), l'évolution est

typiquement plus prolongée que dans les situations avec une atteinte pulmonaire peu sévère. Enfin, le pronostic neurologique des chocs septiques, en l'absence de méningite purulente est excellent. La mortalité du choc septique intervient fréquemment dans les 24 premières heures d'évolution.

## conclusion

Le traitement du choc septique doit être précoce et agressif. Son efficacité doit être réévaluée fréquemment dans les premières heures. La pierre angulaire du traitement est l'antibiothérapie précoce et l'expansion volémique rapide. Le premier intervenant a un rôle fondamental à jouer afin d'éviter l'évolution vers le choc septique réfractaire et la défaillance multiviscérale.

Auteur(s) : **J. Llor L. Parret P. Stucki J. Cotting**

Contact de(s) l'auteur(s) : **Dr Juan Llor Département médico-chirurgical de pédiatrie du CHCVs Hôpital de Sion Av. Grand-Champsec 86, 1951 Sion juan.llor@chr.ch Drs Juan Llor, Laurence Parret, Pascal Stucki et Jacques Cotting Soins intensifs médico-chirurgicaux de pédiatrie CHUV, 1011 Lausanne Juan.llor@hospvd.ch Laurence.parret@hospvd.ch Pascal.Stucki@hospvd.ch Jacques.Cotting@hospvd.ch**

**Bibliographie** : 1 \* Carcillo JA. Pediatric septic shock and multiple organ failure. Crit Care Clin 2003;19:413-40. 2 Carcillo JA, Fields AI, Task Force committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002;30:1365-78. 3 Butt W. Septic shock. Pediatr Clin North Am 2001;48:601-25. 4 Schexnayder SM. Pediatric septic shock. Pediatrics in review 1999;20:303-7. 5 Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348:138-50. 6 Goldstein B, Giroir B, Randolph A, members of the International Consensus Conference Panel. International Pediatric sepsis Consensus Conference : Definition for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics. Ped Crit Care Med 2005 (in press). 7 Leclerc F et al. Traitement du purpura fulminans méningococcique. Arch Pediatr 2001;8:677s-688s. 8 Parret L, Regagba L, Stucki P, Cotting J. Méningococcémie : Epidémiologie, tableaux cliniques, physiopathologie, prise en charge primaire et traitements futurs. Rev Med Suisse Romande 2001;121:187-95 9 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345:1368-77. 10 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 2004;30: 536-55. 11 Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67. 12 Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 2002;288:862-71. 13 Recommandation pour la pratique clinique. Quels sont les produits utilisables pour le remplissage vasculaire ? Quels sont l'efficacité et les inconvénients de ces produits ? Rean Urg 1997;6(3bis):361-87. 14 Hariri RJ, Ghajar JB, Bahramian K, Sharif S, Barie PS. Alterations in intracranial pressure and cerebral blood flow volume in endotoxemia. Surg Gynecol Obstet 1993; 176:155-66. 15 Leclerc F, Hazelzet J, Jude B, et al. Protein C and S deficiency in severe infectious purpura in children : Q collaborative study of 40 cases. Intensive Care Med 1992;18: 202-5. \* à lire \*\* à lire absolument