

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2019

N° 2019-205

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

GÉNÉRALE

par

Piotr FOLAND

né le 17 avril 1989 à Varsovie

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019

**Évaluation des scores de sepsis chez l'enfant
porteur d'infection bactérienne sévère.**

Président : Madame la Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Directeur de thèse : Madame la Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

À Madame la Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, et êtes à l'origine de son sujet. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Je vous exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir encouragé, dirigé et soutenu dans ce travail de thèse.

À Madame la Professeure Élise LAUNAY

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre précieuse aide dans le travail statistique. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

À Monsieur le Professeur Philippe LE CONTE

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Merci de m'avoir fait découvrir la médecine d'urgence dès ma première année d'internat, merci de votre bienveillance confraternelle, du partage de vos connaissances.

À Monsieur le Professeur Éric BATARD

Merci de m'avoir enseigné notre métier, votre présence parmi les membres du jury m'honore. Je vous remercie pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Soyez assuré de l'expression de mon profond respect.

À Mesdames Sophie DE VISME et Solène BLACHE

Pour la mise à disposition des données de la base DIABACT IV. Le travail que vous avez réalisé a été décisif pour de réaliser cette étude. Recevez ici toute ma reconnaissance.

**À l'ensemble des médecins, internes et équipes paramédicales
avec lesquels j'ai travaillé pendant mes trois ans d'internat**

Chers collègues, chers confrères, chers amis, vous m'avez guidé avec bienveillance dans mon apprentissage de la médecine. Soyez toutes et tous remerciés pour votre accueil, votre sens clinique, votre pédagogie et votre envie de transmettre vos connaissances et votre métier.

À ma famille

Votre amour, votre éducation et votre soutien m'ont aidé à grandir et m'ont construit. Même si les kilomètres nous séparent, je pense toujours bien à vous.

À mes amis

Notre amitié s'est soudée dans la joie mais aussi dans l'adversité et les moments de doute que ces années d'études nous ont procurés. Je ne vous oublierai jamais et j'espère que la vie nous permettra de nous revoir plus souvent.

À Thomas

Pour ton soutien, tes conseils, ta bienveillance, ta patience,
ton amour et ton aide précieuse pour ce travail.

Table des matières :

Remerciements	2
Liste des abréviations	5
Introduction	6
1.1 Sepsis: épidémiologie.	6
1.2 Sepsis: définition.	6
1.3 Sepsis: critères diagnostiques.	8
1.4 Limites de l'utilisation du score SOFA : vers un score simplifié.	12
1.5 SOFA adapté à la population pédiatrique.	14
1.6 Objectif de l'étude.	18
Matériel et méthodes	19
2.1 Population étudiée.	19
2.2 Analyse de données.	19
2.3 Analyse statistique.	20
Résultats	21
3.1 Population.	21
3.2 Performance du score qSOFA.	24
3.3 Performance du score qPELOD-2.	24
3.4 Performance des scores qSOFA-Lactates et qPELOD-2-Lactates.	25
Discussion	32
Conclusion	35
Bibliographie	36

Liste des abréviations :

AUROC - Surface sous la fonction d'efficacité du récepteur

AVC – Accident vasculaire cérébral

DS – Déviation standard

GCS- Glasgow Coma Scale

HTA – Hypertension artérielle

OMS - Organisation Mondiale de Santé

PCR - Polymerase Chain Reaction

PELOD-2 - Pediatric Logistic Organ Dysfonction Score-2

SMUR – Service Mobile d’Urgence et de Réanimation

SOFA- Sequential Organ Failure Assessment

SRIS - Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SvO2 – Saturation veineuse en oxygène

qPELOD-2 quick Pediatric Logistic Organ Dysfonction Score-2

qSOFA – quick Sequential Organ Failure Assessment

Introduction

1.1 Sepsis: épidémiologie.

En 2017, une résolution de l'Organisation Mondiale de Santé (OMS) (1) a défini le sepsis comme une priorité essentielle des soins de santé. Cependant, les travaux sur la nouvelle définition du sepsis n'ont pas été menés dans la population pédiatrique, qui présente pourtant un groupe particulièrement concerné par le sepsis. Dans une méta-analyse publiée dans *The Lancet* en 2018 (2), les auteurs estiment la prévalence de sepsis chez l'enfant à 48 cas sur 100 000, de sepsis sévère à 22 enfants sur 100 000, et de sepsis néonatal à 2202 nouveau-nés sur 100 000 naissances vivantes. La mortalité globale pourrait atteindre de 11 à 19%, avec une extrapolation d'incidence de 3,0 millions de cas de sepsis néonatal et de 1,2 million de cas de sepsis chez l'enfant au monde par an. La résolution de l'OMS (1) souligne qu'il est nécessaire de « collaborer pour améliorer la connaissance de la charge épidémiologique et financière de la septicémie dans le monde, ainsi que son suivi continu grâce à la disponibilité de données fiables conformes à des définitions standardisées ».

1.2 Sepsis: définition.

Le mot « *sepsis* » signifie en grec la putréfaction ou la décomposition. Historiquement, les premières utilisations datent de l'époque ancienne et apparaissent dans les ouvrages d'Homère, puis d'Hippocrate, d'Aristote, de Plutarque et de Galen (3). La définition moderne a été élaborée par Hugo Schottmüller en 1914, à l'époque de la découverte des micro-organismes : « La septicémie est présente si un foyer s'est développé à partir duquel des bactéries pathogènes envahissent, de façon constante ou périodique, la circulation sanguine, de manière à provoquer des symptômes subjectifs et objectifs » (4). La première définition contemporaine de sepsis a été élaborée en 1991 lors de la conférence de consensus à Northbrook, et publiée en 1992 par Bone

et ses collaborateurs (5). Cette définition a caractérisé le sepsis comme un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) associé à une infection. En plus, deux entités distinctes ont vu le jour - le sepsis grave, défini comme « un sepsis associé à une défaillance d'organe, une hypotension artérielle ou une hypoperfusion », et le choc septique, défini comme « un sepsis avec hypotension malgré un remplissage vasculaire adéquat ainsi que la présence d'anomalies de perfusion pouvant inclure, entre autres, une acidose lactique, une oligurie ou une altération aiguë de l'état mental » (5). La deuxième conférence de consensus, en 2001, n'a pas profondément modifié cette définition (6).

En 2016, la définition du sepsis (Sepsis-3) a changé la perception de l'infection grave chez les malades. Au cours des deux dernières décennies la compréhension de la réponse de l'hôte face aux microorganismes a été modifiée grâce à l'avancement de la recherche dans les domaines de l'immunologie, de la biologie cellulaire, de la biochimie, et de la microbiologie (7). Le sepsis est désormais considéré comme «une dysfonction d'organe menaçant le pronostic vital et causé par une réponse inappropriée de l'hôte à une infection» (7). Le choc septique « est un sous-ensemble de sepsis dans lequel les anomalies circulatoires et cellulaires ou métaboliques sous-jacentes sont suffisamment profondes pour augmenter considérablement la mortalité» (7). Les auteurs ont décidé de supprimer l'entité de sepsis grave comme n'ayant pas assez de précision et étant utilisé de façon interchangeable avec le sepsis.

Malheureusement, les définitions de Sepsis-3 n'ont pas été conçues, ni encore validées pour les enfants. La définition actuelle de sepsis chez l'enfant remonte à 2005 et décrit le sepsis comme « un syndrome de réponse inflammatoire systémique associé à une infection présumée ou prouvée » (8). Cette conférence de consensus de 2002 reprend la définition adulte connue depuis 1991. Singer et ses collaborateurs (7), dans leur publication de 2016, soulignent l'importance de la traduction des nouvelles approches du sepsis pour la population pédiatrique.

1.3 Sepsis: critères diagnostiques.

Jusqu'en 2016, les critères diagnostiques pour définir le sepsis étaient strictement liés à la définition du sepsis et requéraient une infection présumée ou confirmée, ainsi qu'une perturbation d'homéostasie. Les critères définis en 1991 par la présence d'un SRIS étaient:

- température $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$;
- fréquence cardiaque >90 battements par minute;
- fréquence respiratoire >20 respirations par minute ou $\text{PaCO}_2 <32$ mmHg;
- nombre de globules blancs $>12\ 000 / \text{mm}^3$, $<4000 / \text{mm}^3$, ou $>10\%$ de formes immatures.

Pour poser le diagnostic de SRIS, il était nécessaire de retrouver deux items parmi les quatre. Les critères définis par Goldstein et ses collaborateurs en 2005 pour le sepsis pédiatrique étaient similaires:

- température $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$;
- tachycardie, définie comme une fréquence cardiaque moyenne >2 DS supérieure à la normale pour l'âge en l'absence de stimulus externe, de médicaments chroniques ou de stimuli douloureux; ou une tachycardie persistante inexpliquée sur une période de 0,5 à 4 heures ou pour les enfants de moins de 1 an: bradycardie, définie comme une fréquence cardiaque moyenne $<10^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge en l'absence de stimulus vagal externe, de β -bloquants ou de maladie cardiaque congénitale; ou une bradycardie persistante inexpliquée sur une période de 0,5 heure;
- fréquence respiratoire moyenne >2 DS supérieure à la normale pour l'âge ou la ventilation mécanique pour un processus aigu non lié à une maladie neuromusculaire sous-jacente ou à la mise en place d'une anesthésie générale;
- nombre de leucocytes élevé ou réduit pour l'âge (non secondaire à la leucopénie induite par la chimiothérapie) ou environ 10% de neutrophiles immatures.

La principale différence entre les critères diagnostiques adultes et pédiatriques, était l'obligation, pour la population pédiatrique, de l'existence de critère biologique ou de fièvre comme un de deux items positifs. Ces critères diagnostiques de sepsis chez l'enfant demeurent d'actualité en 2019, alors que le concept de SRIS a été rapidement abandonné par les sociétés de médecine adulte comme ayant une mauvaise sensibilité et spécificité, notamment dans les services de médecine intensive. Ainsi en 2015, Kaukonen et ses collaborateurs (9) ont démontré sur un échantillon de 109 663 de patients ayant une infection avec une défaillance d'organe, que 12,1% ne remplissent pas de critères diagnostiques de SRIS.

La conférence de consensus de 2001 a largement développé les critères pouvant faire évoquer un sepsis. Le tableau 1 regroupe des items pouvant faire poser le diagnostic de sepsis en présence d'infection présumée ou prouvée.

Tableau 1. Critères de diagnostic du sepsis selon Levy et al. (6)

Variables générales	Fièvre (température corporelle $>38,3^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie (température corporelle $<36^{\circ}\text{C}$)
	Fréquence cardiaque >90 bpm ou 2 DS supérieure à la valeur normale pour l'âge
	Tachypnée
	Altération de l'état mental
	Œdème important ou bilan hydrique positif (20 mL/kg sur 24 h)
	Hyperglycémie (glycémie >120 mg/dL ou $7,7$ mmol/L) en l'absence de diabète
Variables inflammatoires	Leucocytose (nombre de globules blancs $>12\,000/\text{mm}^3$), leucopénie (nombre de globules blancs $<4000/\text{mm}^3$), nombre normal de globules blancs avec $>10\%$ de formes immatures
	Protéine C-réactive plasmatique >2 DS supérieure à la valeur normale
	Procalcitonine plasmatique >2 DS supérieure à la valeur normale
Variables hémodynamiques	Hypotension artérielle (PAS = 90 mmHg, MAP = 70 ou diminution de la PAS = 40 mmHg chez l'adulte) ou <2 DS inférieur à la normale pour l'âge
	SvO ₂ $>70\%$
	Indice cardiaque $>3,5$ L/min/m ²
Variables de dysfonctionnement d'organes	Hypoxémie artérielle (PaO ₂ / FIO ₂ <300)
	Oligurie aiguë (débit urinaire $<0,5$ mL/kg/h ou 45 mmol/L pendant au moins 2 heures), augmentation de la créatinine 0,5 mg/dL
	Anomalies de la coagulation (INR $>1,5$ ou aPTT >60 secondes)
	Iléus (sons intestinaux absents)
	Thrombocytopénie (nombre de plaquettes $<100\,000/\text{mm}^3$)
	Hyperbilirubinémie (bilirubine totale dans le plasma >4 mg/dL ou 70 mmol/L)
Variables de perfusion tissulaire	Hyperlactatémie (>1 mmol/L)
	Allongement du temps de la recoloration cutanée ou des marbrures

Le score de défaillance d'organes: Sequential Organ Failure Assessment a été initialement développé en 1995 par Vincent et ses collaborateurs (10) sur une cohorte prospective de 1449 patients adultes admis de façon non-sélective en soins intensifs (à l'exception de patients admis dans les suites d'une chirurgie programmée). Son but était de caractériser le lien entre la défaillance d'organes et la mortalité. L'infection à l'admission, présente chez 28,7% de patients, était indépendamment lié avec une mortalité accrue. Ce score, initialement prédictif, a fondé les bases pour les critères diagnostiques de sepsis (Tableau 2). Une augmentation de deux points ou

Tableau 2. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score (SOFA) selon Vincent [10]

Organe	Score				
	0	1	2	3	4
Ventilation PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53,3)	<400 (53,3)	<300 (40)	<200 (26,7) Ventilation mécanique	<100 (13,3) Ventilation mécanique
Coagulation Plaquettes, x10 ³ /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
Fonction hépatique Bilirubine, mg/dL (μmol/L)	<1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,9 (33-101)	6,0-11,9 (102-204)	≥12,0 (205)
Circulation	PAM ≥70 mmHg	PAM <70 mmHg	DOP <5 DOBUTAMIN E	DOP 5,1-15 ADR ≤0,1 NOR ≤0,1	DOP >15 ADR >0,1 NOR >0,1
État neurologique GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Fonction rénale Créatinine, mg/dL (μmol/L)	<1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-440)	> 5,0 (440)
Diurese, mL/ jour				<500	<200

FiO₂, fraction d'oxygène inspiré; PAM, pression artérielle moyenne; PaO₂, pression partielle d'oxygène; GCS, Glasgow Coma Scale; DOP, dopamine; ADR, adrénaline; NOR, noradrénaline; les doses de catécholamines sont exprimées en μg/kg/min pendant au moins 1 heure.

plus, par apport à l'état basal, permet d'inclure le patient dans le groupe dont la mortalité hospitalière est évaluée à 10% (7). Le seuil de positivité a été fixé à deux points à la suite de validation externe du score SOFA dans les cohortes américaines récentes (11). La performance du score, mesuré par la surface sous la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) était de 0,74 (95% CI, 0,73-0,76) pour la population des soins intensifs et de 0,79 (95% CI, 0,78-0,80) pour la population en dehors des soins intensifs. Un deuxième score, Logistic Organ Dysfunction System, évaluée par l'équipe de Seymour (11) présentait des performances comparables: AUROC 0,75 (95% CI, 0,72-0,76). Pourtant, il a été jugé trop complexe et moins bien connu par les équipes médicales, raison pour laquelle, il n'a pas été retenu par le groupe de travail.

Depuis 2016, la nouvelle définition révisée du sepsis et du choc septique (Sepsis-3), ainsi qu'un score de défaillance d'organes: Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) ont été proposés. Ils ont profondément révolutionné les critères diagnostiques de sepsis. Désormais, un sepsis se définit par une modification du score SOFA ≥ 2 points en lien avec une infection. Le choc septique « peut être identifié par une association de sepsis avec hypotension persistante nécessitant des vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle moyenne >65 mmHg et ayant un taux de lactates sériques >2 mmol/L (18 mg/dL) malgré un remplissage vasculaire adéquat » (7).

1.4 Limites de l'utilisation du score SOFA : vers un score simplifié .

Le score SOFA, initialement créé comme un score prédictif de la mortalité en réanimation, a secondairement été adopté par la communauté médicale comme un score diagnostique de sepsis. Son utilisation dans la population adulte a permis d'homogénéiser les pratiques et le cadre de recherche. Malgré sa sensibilité et sa spécificité, l'utilisation auprès du lit

de malade fastidieuse en constitue une limite évidente devant des nombreuses composantes qui nécessitent des bilans sanguins complémentaires. En effet, dans un contexte où la survie des patients dépend de la rapidité de la mise en place de traitement curatif, préférablement dans l'heure qui suit l'admission (12) un score complexe utilisant les composantes d'examens biologiques réalisés au laboratoire n'est pas un outil adapté aux besoins du clinicien.

De plus, ce score n'est pas non plus adapté à tous les pays, car le pronostic du sepsis n'est pas le même dans les pays développés et ceux en voie de développement (13,14) où le système de santé ne permet pas d'obtenir rapidement les résultats de bilans complémentaires. L'adaptation du score en utilisant les données cliniques, nommé par l'acronyme qSOFA a ainsi été proposé comme une solution pour dépister le sepsis dès l'arrivée aux urgences ou en absence de moyens technologiques.

La construction du quick-SOFA (qSOFA) est ainsi limité à trois composantes cliniques:

- fréquence respiratoire $\geq 22/\text{min}$;
- altération de l'état de vigilance, GCS < 15 ;
- pression artérielle systolique $\leq 100 \text{ mmHg}$;

La présence de deux critères sur trois a été choisie par le groupe de travail, et grâce à une régression logistique multivariable, comme ayant la meilleure valeur pronostique de mortalité (AUROC = 0,81; IC 95%, 0,80-0,82). Par contre, le score qSOFA positif, ne permet pas, à lui seul, de poser le diagnostic de sepsis. Il devrait surtout inciter l'attention du praticien en charge du malade et faire évoquer la possibilité de présence d'infection.

1.5 SOFA adapté à la population pédiatrique.

Bien que le score SOFA n'ait pas été élaboré pour la population pédiatrique, plusieurs études publiées récemment ont proposé un score SOFA adapté à l'âge (15–18). Chaque auteur a proposé sa propre adaptation du score SOFA ou qSOFA et les résultats sont discordants. L'évaluation clinique du sepsis par un score clinique et biologique permet de poser un cadre strict dans le diagnostic et la recherche et pourrait être une base d'une nouvelle définition du sepsis chez l'enfant. À ce jour, nous avons identifié quatre études (Tableau 3) qui proposent une traduction du score SOFA et du score qSOFA pour la population pédiatrique.

Les nouvelles adaptations du score SOFA et qSOFA ont été basées sur l'adaptation des paramètres vitaux aux normes rencontrées dans la population pédiatrique. Les différences sont marquées quant au choix de tranches d'âge et la provenance des constantes « normales » (Tableau 4, Tableau 5). Les groupes choisis pour la validation des scores sont les patients de réanimation ou de service des urgences pédiatriques. Ils présentent une infection « présumée », définie comme une introduction de traitement antibiotique dans les 24h suivant l'admission, en dehors du traitement prophylactique.

Publication	Année	Scores étudiés	Population
Matics et al.	2017	SOFA	Réanimation pédiatrique
Shime et al.	2017	SOFA	Aucune
Schlapbach et al.	2017	SOFA, qSOFA	Réanimation pédiatrique
van Nassau et al.	2018	qSOFA, qSOFA-Lactates	Urgences pédiatriques

Tableau 3.

Tableau 4. Divergences dans l'évaluation du score qSOFA

	Schlapbach et al.			van Nassau et al.		
	Âge	0	1	Âge	0	1
Glasgow Coma Scale		15	<15			
	*GCS13	13-15	<13	0-18 ans	A	VPU
	*GCS14	14-15	<14	0-18 ans	15	<15
Fréquence respiratoire	Âge	0	1	Âge	0	1
				0-7 jours	≤50	>50
				7-30 jours	≤40	>40
	<2 ans	≤34	>34	1-12 mois	≤34	>34
	2-5 ans	≤22	>22	2-5 ans	≤22	>22
	5-12 ans	≤18	>18	6-12 ans	≤18	>18
	12-18 ans	≤14	>14	13-17 ans	≤14	>14
	Âge	0	1	Âge	0	1
				0-7 jours	≥59	<59
				7-30 jours	≥79	<79
Pression artérielle systolique	<2 ans	≥75	<75	1-12 mois	≥75	<75
	2-5 ans	≥74	<74	2-5 ans	≥74	<74
	5-12 ans	≥83	<83	6-12 ans	≥83	<83
	12-18 ans	≥90	<90	13-17 ans	≥90	<90
*Pression artérielle moyenne	<2 ans	≥60	<60			
	2-5 ans	≥62	<62			
	5-12 ans	≥65	<65			
	12-18 ans	≥67	<67			

* différents modèles statistiques

Tableau 5. Divergences dans l'évaluation du score SOFA

		Âge	0	1	2	3	4
SOFA	PaO2/ FiO2	>18 ans	≥400	<400	<300	<200	<100
							Ventilation invasive
Schlapbach et al.	PaO2/ FiO2	0-18 ans	≥400	<400	<300	<200	<100
							Ventilation invasive
Matics et al.	PaO2/ FiO2	0-18 ans	≥400	<400	<300	<200	<100
	SpO2/ FiO2	0-18 ans	≥292	≤291	≤264	≤220	≤148
							Ventilation invasive
Shime et al.	PaO2/ FiO2	0-18 ans	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
			Oxygène		VNI	Ventilation invasive	
SOFA	PAM (mmHg) ou amine (μg/kg/ min)	>18 ans	≥70	<70	DOA ≤5 DOB	DOA >5 ADR ≤0,1 NA≤0,1	DOA >15 ADR >0,1 NA>0,1
Schlapbach et al.	PAM (mmHg)	<2 ans	≥60	44-59	31-43		≤30
		2-5 ans	≥62	46-61	32-44		≤31
		5-12 ans	≥65	49-64	36-48		≤35
		12-18 ans	≥67	52-66	38-51		≤37
Matics et al.	PAM (mmHg) ou amine (μg/kg/ min)	<1 mois	≥46	<46	DOA ≤5 DOB	DOA >5 ADR ≤0,1 NA≤0,1	DOA >15 ADR >0,1 NA>0,1
		1-11 mois	≥55	<55			
		12-23 mois	≥60	<60			

Tableau 5. Divergences dans l'évaluation du score SOFA

		24-59 mois	≥62	<62			
		60-143 mois	≥65	<65			
		144-216 mois	≥67	<67			
Shime et al.	PAS (mmHg) ou amine (μg/kg/ min)	<7 jours	≥60	<60	DOA ≤5 DOB	DOA >5 ADR ≤0,1 NA≤0,1	DOA >15 ADR >0,1 NA>0,1
		7-30 jours	≥65	<65			
		1-12 mois	≥70	<70			
		2-5 ans	≥75	<75			
		6-12 ans	≥80	<80			
		13-18 ans	≥90	<90			
SOFA	Créatinine (mg/dL) ou diurèse (mL/24h)	>18 ans	≤1,1	1,1-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	≥5,0 <200
Schlapbach et al.	Créatinine (mg/dL)	<2 ans	≤0,38		≥0,39		
		2-5 ans	≤0,56		≥0,57		
		5-12 ans	≤0,65		≥0,66		
		12-18 ans	≤1,04		≥1,05		
Matics et al.	Créatinine (mg/dL)	<1 mois	<0,8	0,8-0,9	1-1,1	1,2-1,5	≥1,6
		1-11 mois	<0,3	0,3-0,4	0,5-0,7	0,8-1,1	≥1,2
		12-23 mois	<0,4	0,4-0,5	0,6-1,0	1,1- 1,4	≥1,5
		24-59 mois	<0,6	0,6-0,8	0,9-1,5	1,6-2,2	≥2,2
		60-143 mois	<0,7	0,7-1,0	1,1-1,7	1,8-2,5	≥2,6
		144-216 mois	<1,0	1,0-1,6	1,7-2,8	2,9-4,1	≥4,2

Tableau 5. Divergences dans l'évaluation du score SOFA

	Shime et al. Créatinine (mg/dL)	<7 jours	<0,8	x 1-1,6	x 1,7-2,8	x 2,9-4,1	≥x 4,2
		7-30 jours	<0,3				
		1-12 mois	<0,4				
		2-5 ans	<0,6				
		6-12 ans	<0,7				
		13-18 ans	<1,0				

PAM, pression artérielle moyenne; PAS, pression artérielle systolique; DOA, dopamine; DOB, dobutamine; ADR, adrénaline; NA, noradrénaline; VNI, ventilation non-invasive.

1.6 Objectif de l'étude.

L'objectif de cette étude est d'établir chez l'enfant les performances des différents scores SOFA rapides (qSOFA), proposés par Schlapbach (17) et van Nassau (18) avec le score pédiatrique existant et validé (qPELOD-2 ; Tableau 6), ainsi que le score qSOFA et qPELOD-2 complétés par le dosage de lactates, pour prédire la mortalité et les séquelles dans des unités de soins intensifs pédiatriques chez les enfants porteurs d'une infection bactérienne sévère.

Tableau 6. qPELOD-2 selon Leteurtre et al. (19)

	Âge	Score 0	Score 1
Circulation, PAS ou PAM (mmHg)	0-1 mois	≥ 65 (46)	< 65 (46)
	1-11 mois	≥ 75 (55)	< 75 (55)
	12-23 mois	≥ 85 (60)	< 85 (60)
	24-59 mois	≥ 85 (62)	< 85 (62)
	60-143 mois	≥ 85 (65)	< 85 (65)
	≥ 144 mois	≥ 95 (67)	< 95 (67)
Circulation, Fréquence cardiaque (bpm)	< 12 ans	≤ 195	> 195
	≥ 12 ans	≤ 150	> 150
État neurologique, GCS	0-18 ans	≥ 11	< 11

Matériel et méthodes

2.1 Population étudiée.

Il s'agit d'une étude d'analyse rétrospective de cohorte prospective multicentrique ayant pour l'objectif de caractériser le parcours de soin des patients hospitalisés en soins intensif pédiatriques pour une infection bactérienne sévère. L'étude princeps, DIABACT 4, a été menée dans douze centres hospitaliers sur le territoire français, entre mars 2015 et juillet 2018. L'objectif principal était de construire et valider un outil de repérage automatique des parcours de soins, à risque d'être suboptimal, permettant d'évaluer la performance du système de santé. Les critères d'inclusion étaient: l'âge inférieur à 18 ans et l'admission ou décès avant l'admission en soins intensifs avec une infection sévère bactérienne définie comme « une infection prouvée par une culture bactériologique, un examen anatomopathologique, ou une technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR), ou fortement suspectée devant un syndrome clinique très évocateur d'infection bactérienne, en conformité avec la définition contemporaine de l'étude de la conférence de consensus internationale sur le sepsis de l'enfant (2005) » (20). Le critère de jugement principal était la mortalité, survenue dans 25 sur 520 cas, soit 4,81% de cas. L'étude a exclu les infections nosocomiales.

2.2 Analyse de données.

Les bases de données comportent les données démographiques, les paramètres vitaux, les résultats biologiques et bactériologiques, le diagnostic, le score de gravité initiale (PELOD) (21), l'issue finale, les séquelles graves à la sortie, considérées comme: « parésie, paralysie, ataxie, douleur neuropathique, déficit sensoriel (notamment une perte auditive), hypotonie, hydrocéphalie, épilepsie, lésions cutanées nécessitant une greffe de peau, lésion cutanée nécrotique localisée au visage ou aux mains, amputation, insuffisance d'organe » (20). Les parents (ou le

représentant légal) ont donné leur consentement pour l'utilisation et l'analyse ultérieure des données. L'étude princeps a reçu les autorisations de la part de la Commission d'Éthique nécessaire (Commission d'Éthique de Nantes le 10/06/2014).

Pour chaque enfant, plusieurs scores ont été calculés. Les scores qSOFA adaptés par van Nassau (18) (vN-qSOFA) et Schlapbach (17) (Sch-qSOFA) ont été comparés au score qPELOD-2 (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score-2*), développé par Leteurtre et ses collaborateurs (19). Comme mentionné précédemment, ce score a pour but, de dépister rapidement les patients à risque de mortalité accrue. Pour chaque patient de la base DIABACT, la première valeur enregistrée a été prise en compte, et cela dès l'arrivée au Service de Réanimation Pédiatrique ou la prise en charge du Service Mobile d'Urgence et de Réanimation (SMUR). Le résultat du score qSOFA était considéré comme positif si deux critères sur trois étaient remplis. Comme mentionné dans d'autres études (18) en cas d'une seule composante du score manquante, celle-la était considérée comme normale ou négative, en cas de plusieurs composantes manquantes, le score était considéré comme manquant pour éviter les faux négatifs. Parallèlement, les scores qSOFA-Lactates et qPELOD-2-Lactates ont été calculés en ajoutant un point si le dosage de lactates veineux à l'arrivée en réanimation était égal ou supérieur à 2 mmol/L (18 mg/dL). Le score était considéré positif en cas d'obtention de deux points sur trois (quatre pour les scores avec le dosage de lactates).

2.3 Analyse statistique.

Pour chaque variante du score, nous avons évalué la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative, le rapport de vraisemblance positive et négative selon les modalités d'évaluation d'un test diagnostique. Le critère de jugement principal était le décès, avant ou après l'admission en soins intensifs. Le critère de jugement secondaire était la survenue de complication sévère sans décès. Les résultats ont été obtenus grâce au logiciel informatique:

Diagnostic test calculator (version 2010042101) (22). Les données ont été présentées sous forme de pourcentages, des moyennes avec écart type ou des médianes avec l'intervalle de confiance de 95%, selon les cas. La performance pronostique entre les différents scores de sepsis a été comparé en utilisant la fonction d'efficacité du récepteur (AUROC) grâce au *Logiciel STATA Data File Format*. Dans le model statistique, le $p < 0,05$ a été considéré comme statistiquement significatif.

Résultats

3.1 Population

Dans la population étudiée (Tableau 7), nous avons identifié 520 patients, dont 17 (3,27%) ont été exclu à cause de données manquantes. La population étudiée était composée de 57,26 % d'hommes (288 individus) et 42,74 % de femmes (215 individus). L'âge moyen était de 52 mois (4ans et 4 mois), dont les âges extrêmes était : <1 mois et 17ans et 4 mois. La population féminine était imperceptiblement plus âgée, 53 mois (âges extrêmes : <1 mois ; 17ans et 4 mois) par apport à la population masculine, 51 mois (âges extrêmes : <1 mois ; 17ans). Le diagnostic principal retenu était la méningite dans 190 cas (37,77%), la pneumopathie dans 70 cas (13,92%), le choc dans 56 cas (11,13%), le purpura dans 31 cas (6,16%), l'autre diagnostic dans 150 cas (29,83%), le diagnostic non renseigné dans 6 cas (1,19%). L'identification bactérienne a mis en évidence : le méningocoque (17,30%), le pneumocoque (16,50%), le streptocoque (15,10%), le staphylocoque (9,74%), l'E. coli (7,75%), une autre bactérie ou pas d'identification bactérienne (33,61%).

Le critère de jugement principal de mortalité a été replis dans 25 cas (4,97%), les patients décédés étaient principalement des hommes 13 cas (52%), plus jeunes que la population globale (46 mois), âgés entre 1 mois et 172 mois. La cause de décès renseignée était la mort encéphalique

dans 10 cas (40%), la limitation des soins pour 5 patients (20%), la défaillance multi-viscérale dans 4 cas (16%), l'hypertension intracrânienne dans deux cas (8%), la thrombose veineuse cérébrale diffuse pour un patient (4%), un patient est décédé dans les suites de complications infectieuses de leucémie aiguë lymphoblastique (4%), deux causes de décès non pas été complétées (8%). L'identification bactérienne a mis en évidence : le méningocoque (12%), le pneumocoque (16%), le streptocoque (24%), le staphylocoque (4%), l'E. coli (8%), une autre bactérie ou pas d'identification bactérienne (36%).

Le critère de jugement secondaire de séquelles sévères à la sortie d'hospitalisation a été remplis dans 89 cas (17,69%), les patients étaient principalement des hommes, 46 cas (51,69%), plus jeunes que la population globale (45 mois), âgés entre 1 mois et 208 mois. Les séquelles renseignées était les séquelles neurologiques (AVC, dérivation ventriculaire, crises convulsives, surdité) dans 49 cas (55,06%), les lésions cutanées (nécessitant une greffe de peau) dans 11 cas (12,36%), les séquelles rénales (insuffisance rénale, HTA, néphrectomie) dans 10 cas (11,24%), les séquelles orthopédiques (amputations) dans 6 cas (6,74%), les séquelles respiratoires (insuffisance respiratoire) et viscérales (splénectomie, infarctus mésentérique) dans 3 cas (4,37%), les séquelles cardiaques (remplacement valvulaire, insuffisance cardiaque), hématologiques ou vasculaires ont été reportés respectivement pour deux patients (2,28%) dans chaque groupe, un patient a présenté des séquelles endocrinologiques (1,12%). L'identification bactérienne a mis en évidence : le méningocoque (11,24%), le pneumocoque (24,72%), le streptocoque (17,98%), le staphylocoque (8,99%), l'E. coli (8,99%), une autre bactérie ou pas d'identification bactérienne (28,08%).

		Patients				Valeur p
		Ensemble de patients (%)	Patients indemnes (%)	Patients décédés (%)	vivants avec des séquelles (%)	
Nombre de patients (%)		503 (100)	389 (77,34)	25 (4,97)	89 (17,69)	
Sexe masculin (%)		288 (57,26)	229 (58,87)	13 (52)	46 (51,69)	0,92 ^a
Âge	<1 mois	3 (0,60)	3 (100)	0	0	0,99 ^b
	1-12 mois	190 (37,77)	138 (72,63)	13 (6,84)	39 (20,53)	0,59 ^a
	13-23 mois	54 (10,74)	41 (75,93)	4 (7,41)	9 (16,67)	0,85 ^b
	24-71 mois	124 (24,65)	105 (84,68)	0	19 (15,32)	0,03 ^b
	72-155 mois	78 (15,50)	58 (74,36)	7 (8,97)	13 (16,67)	0,55 ^a
Diagnostic principal	>155 mois	54 (10,74)	44 (81,48)	1 (1,85)	9 (16,67)	0,87 ^b
	Choc	56 (11,13)	43 (76,79)	5 (8,93)	8 (14,28)	0,61 ^a
	Méningite	190 (37,77)	136 (71,58)	13 (6,84)	41 (21,58)	0,46 ^a
	Pneumopathie	70 (13,92)	63 (90)	1 (1,43)	6 (8,57)	0,12 ^b
	Purpura	31 (6,16)	19 (61,29)	3 (9,68)	9 (29,03)	0,17 ^b
Diagnostic bactériologique	Autre	150 (29,83)	122 (81,33)	3 (2)	25 (16,67)	0,47 ^b
	Non renseigné	6 (1,19)	6 (100)	0	0	
	E. coli	39 (7,75)	29 (74,36)	2 (5,13)	8 (20,51)	0,93 ^b
	Méningocoque B	60 (11,92)	53 (88,33)	1 (1,67)	6 (10,00)	0,32 ^b
	Méningocoque C	13 (2,58)	9 (69,23)	0	4 (30,77)	0,61 ^b
	Méningocoque autre	14 (2,78)	12 (85,71)	2 (14,29)	0	0,13 ^b
	Pneumocoque	83 (16,50)	57 (68,67)	4 (4,82)	22 (28,51)	0,3 ^b
	Staphylocoque doré	49 (9,74)	40 (81,63)	1 (2,04)	8 (16,33)	0,94 ^b
	Streptocoque A	36 (7,16)	30 (83,33)	1 (2,78)	5 (13,89)	0,94 ^b
	Streptocoque B	40 (7,95)	24 (60,00)	5 (12,50)	11 (27,50)	0,06 ^b
	Autre bactérie	138 (27,44)	105 (76,09)	8 (5,80)	25 (18,11)	0,96 ^b
	Non renseigné	31 (6,16)	30 (96,77)	1 (3,23)	0	
Score PELOD moyen (σ)		7 (9)	5 (7)	20 (14)	10 (10)	

^a valeur p basé sur le Test Chi-2 de Pearson, ^b valeur p basé sur le Test exact de Fischer

3.2 Performance du score qSOFA

Le score qSOFA a pu être calculé pour 472 patients. Les deux variantes du score qSOFA étaient strictement identiques dans la population étudiée. Concernant la mortalité, aucun patient avec le score qSOFA nul n'est décédé, la mortalité était corrélée avec le score : qSOFA 1 – 3,75 %, qSOFA 2 – 9,49 %, qSOFA 3 – 22,22 %. La sensibilité était de 62,5 %, la spécificité de 70,1 %, la valeur prédictive positive de 10 %, la valeur prédictive négative de 3 %, le test de vraisemblance positive de 2,09, le test de vraisemblance négative de 0,54. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement primaire était de 0,7029. Pour le critère de jugement composite de mortalité ou de séquelles à la sortie la sensibilité était de 45 %, la spécificité de 72,6 %, la valeur prédictive positive de 34%, la valeur prédictive négative de 19 %, le test de vraisemblance positive de 1,64, le test de vraisemblance négative de 0,76. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement secondaire était de 0,597.

3.3 Performance du score qPELOD-2

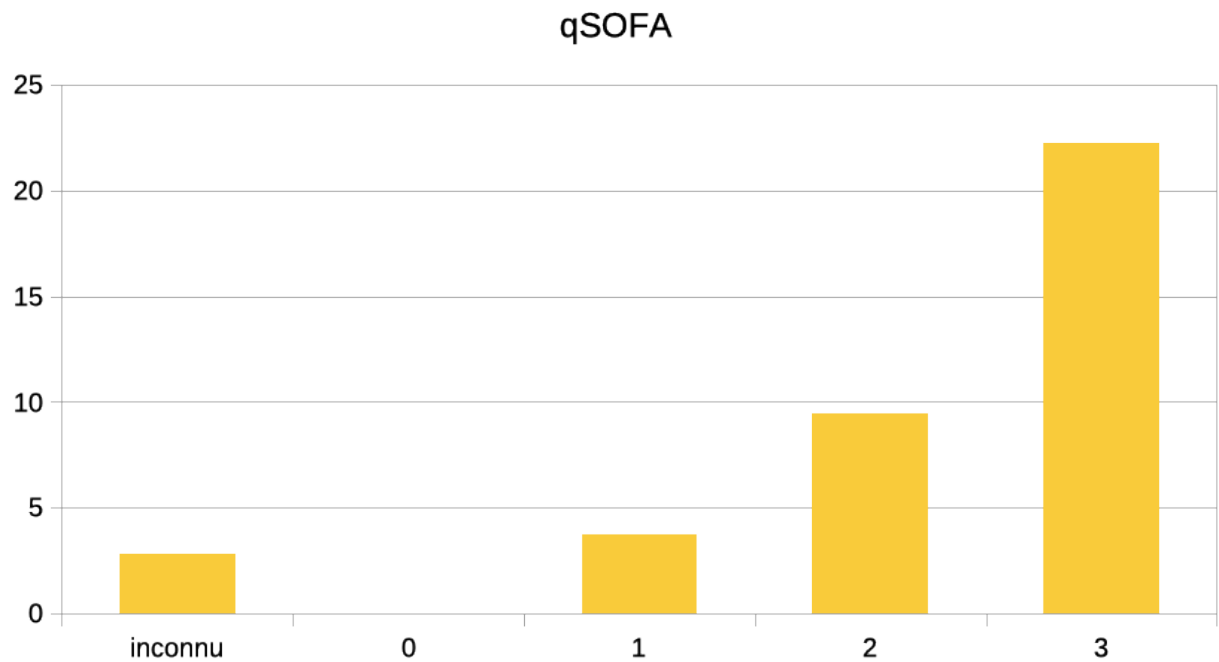
Le score qPELOD-2 a pu être calculé pour 482 patients. La mortalité était corrélée avec le score obtenu : qPELOD-2 à 0 – 1,97 %, qPELOD-2 à 1 – 7,05 %, qPELOD-2 à 2 – 30 %, qPELOD-2 à 3 – 100 % de décès. La sensibilité était de 29,2 %, la spécificité de 96,9 %, la valeur prédictive positive de 33 %, la valeur prédictive négative de 4 %, le test de vraisemblance positive de 9,54, le test de vraisemblance négative de 0,73. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement primaire était de 0,7412. Pour le critère de jugement composite de mortalité ou de séquelles à la sortie la sensibilité était de 13,4 %, la spécificité de 98,4 %, la valeur prédictive positive de 71%, la valeur prédictive négative de 21 %, le test de vraisemblance positive de 8,26, le test de vraisemblance négative de 0,88. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement secondaire était de 0,6267.

3.4 Performance des scores qSOFA-Lactates et qPELOD-2-Lactates

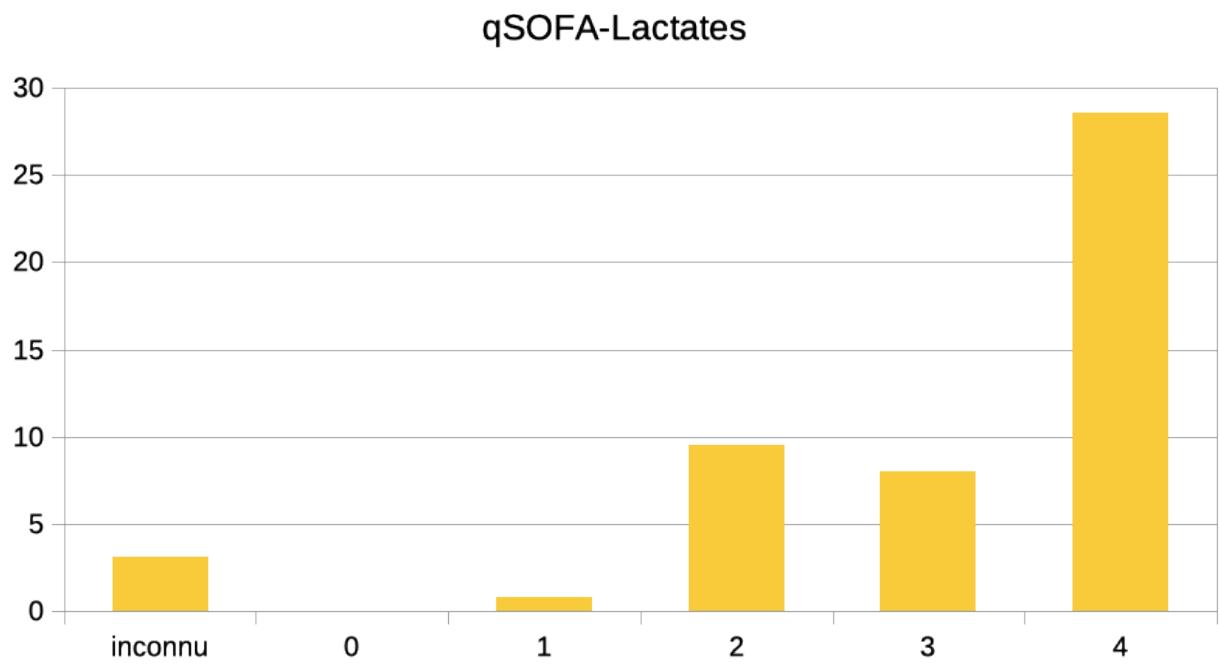
Les scores qSOFA et qPELOD-2 complétés par le dosage de lactates ont pu être calculés respectivement pour 345 et 353 patients. Les deux variantes du score qSOFA-Lactates étaient strictement identiques dans la population étudiée. Concernant la mortalité, aucun patient avec le score qSOFA-Lactates (qSOFA-L) nul n'est décédé, la mortalité était corrélée avec le score : qSOFA-L 1 – 0,86 %, qSOFA-L 2 – 9,57 %, qSOFA-L 3 – 8,00 %, qSOFA-L 4 – 28,57 %. La sensibilité était de 95,0 %, la spécificité de 45,2 %, la valeur prédictive positive de 10 %, la valeur prédictive négative de 1 %, le test de vraisemblance positive de 1,73, le test de vraisemblance négative de 0,11. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement primaire était de 0,7133. Pour le critère de jugement composite de mortalité ou de séquelles à la sortie la sensibilité était de 64,8 %, la spécificité de 45,7 %, la valeur prédictive positive de 30%, la valeur prédictive négative de 22 %, le test de vraisemblance positive de 1,19, le test de vraisemblance négative de 0,77. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement secondaire était de 0,5689.

Concernant la mortalité, aucun patient avec le score qPELOD-2-Lactates (qPELOD-2-L) nul n'est décédé, la mortalité était corrélée avec le score : qPELOD-2-L à 1 – 5,37 %, qPELOD-2-L à 2 – 9,59 %, qPELOD-2-L à 3 – 28,57 %, qPELOD-2-L à 4 – 100 %. La sensibilité était de 60,0 %, la spécificité de 77,2 %, la valeur prédictive positive de 14 %, la valeur prédictive négative de 3 %, le test de vraisemblance positive de 2,64, le test de vraisemblance négative de 0,52. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement primaire était de 0,7758. Pour le critère de jugement composite de mortalité ou de séquelles à la sortie la sensibilité était de 46,1 %, la spécificité de 80,5 %, la valeur prédictive positive de 48%, la valeur prédictive négative de 21 %, le test de vraisemblance

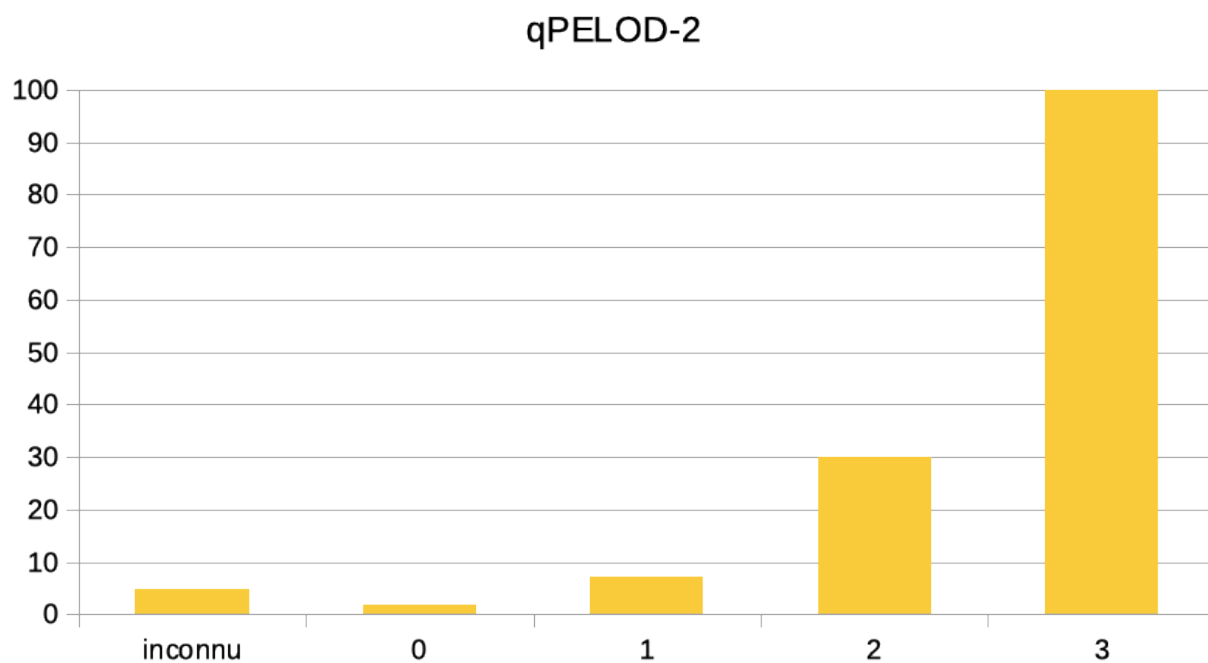
positive de 2,37, le test de vraisemblance négative de 0,67. La surface sous la fonction d'efficacité du récepteur pour le critère de jugement secondaire était de 0,6217.



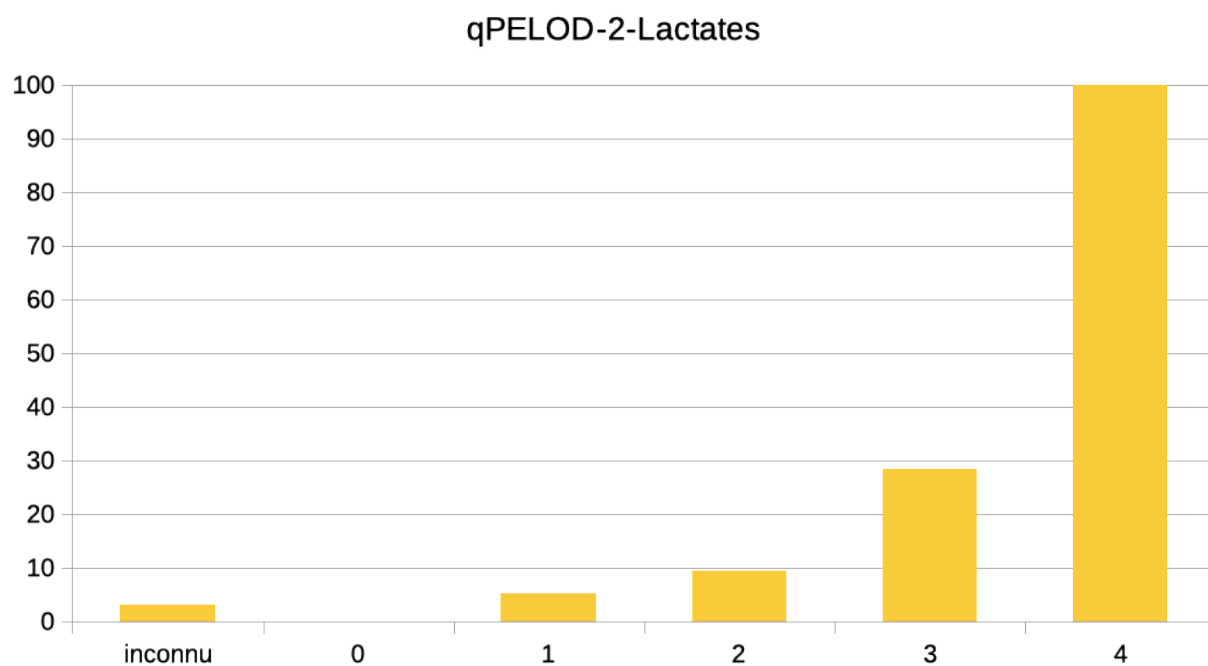
Le taux de mortalité en fonction du score qSOFA.



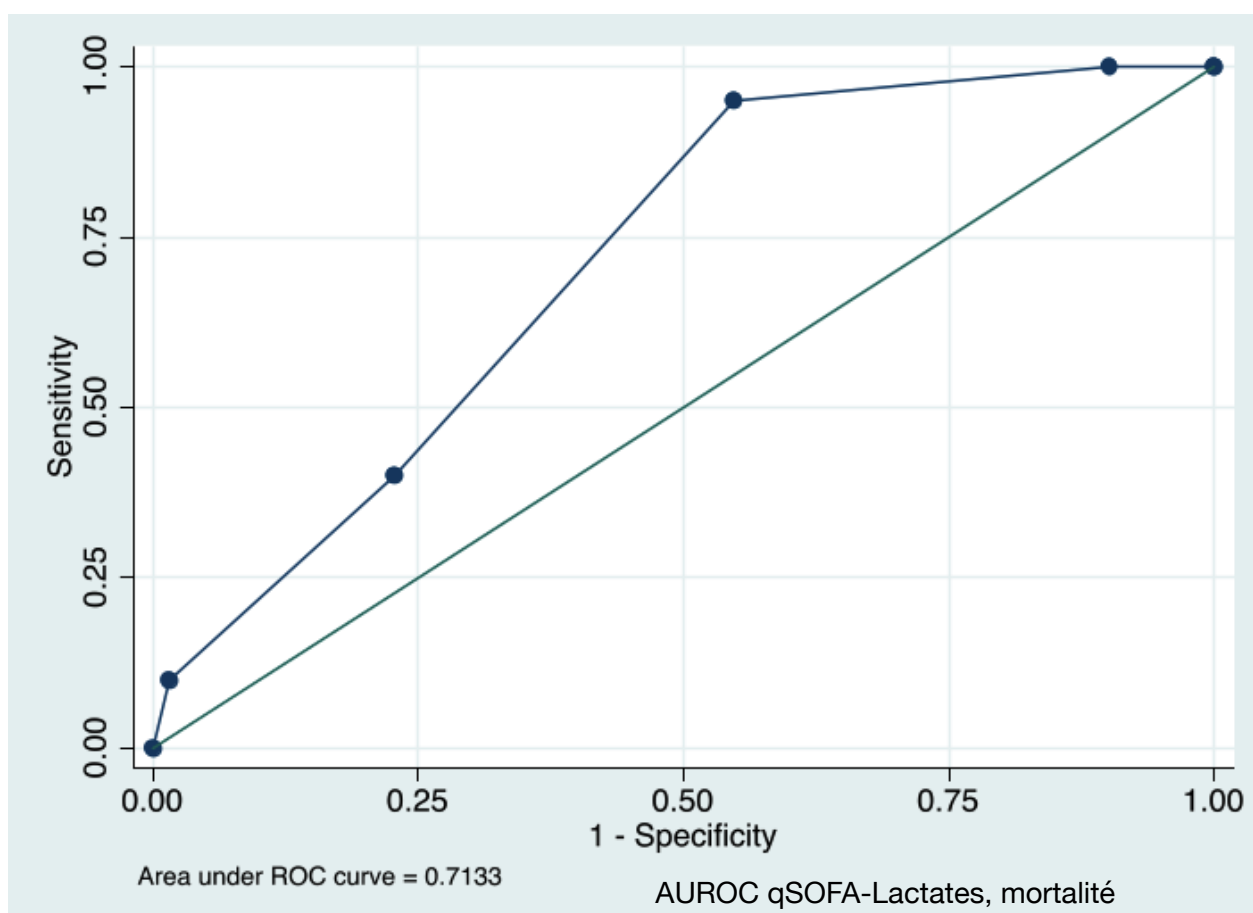
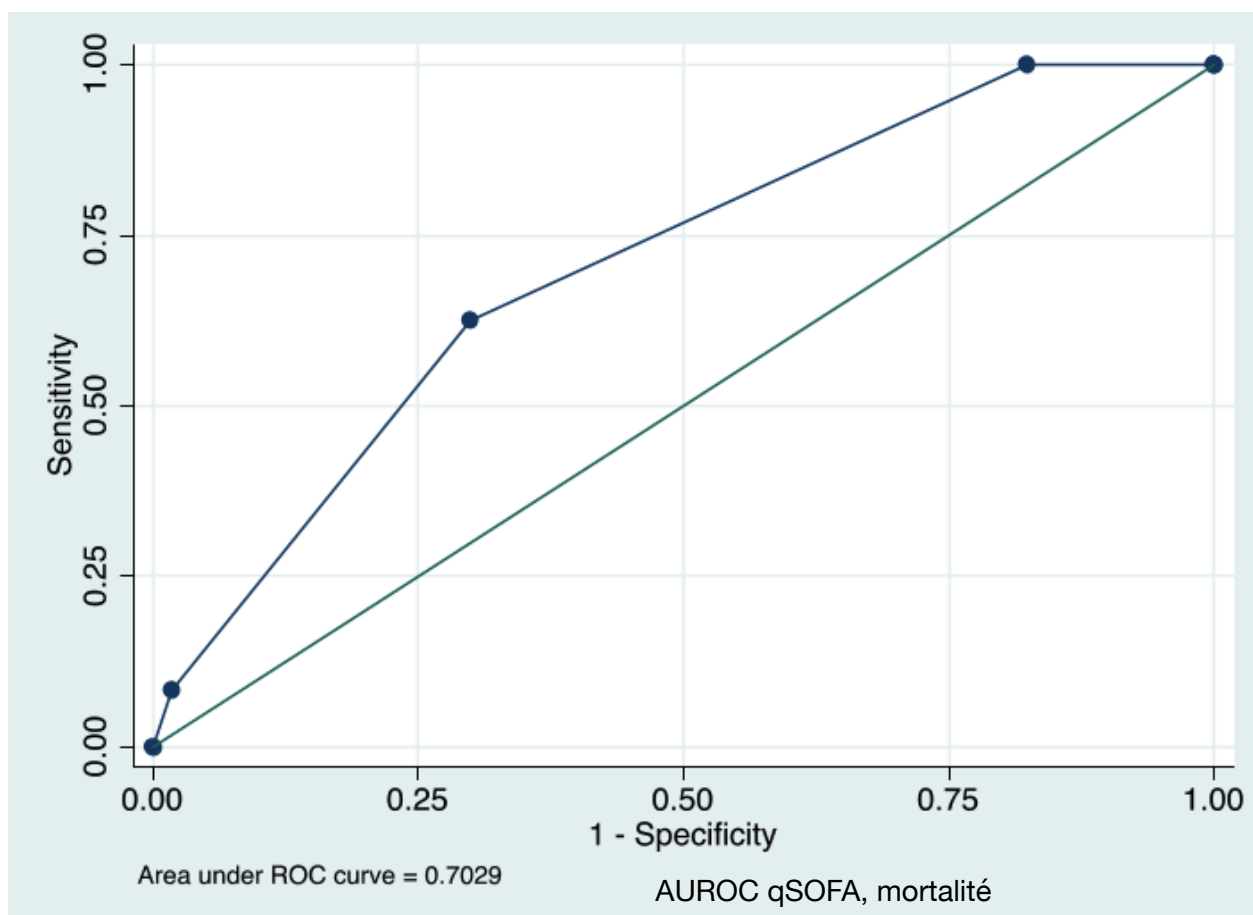
Le taux de mortalité en fonction du score qSOFA-Lactates.

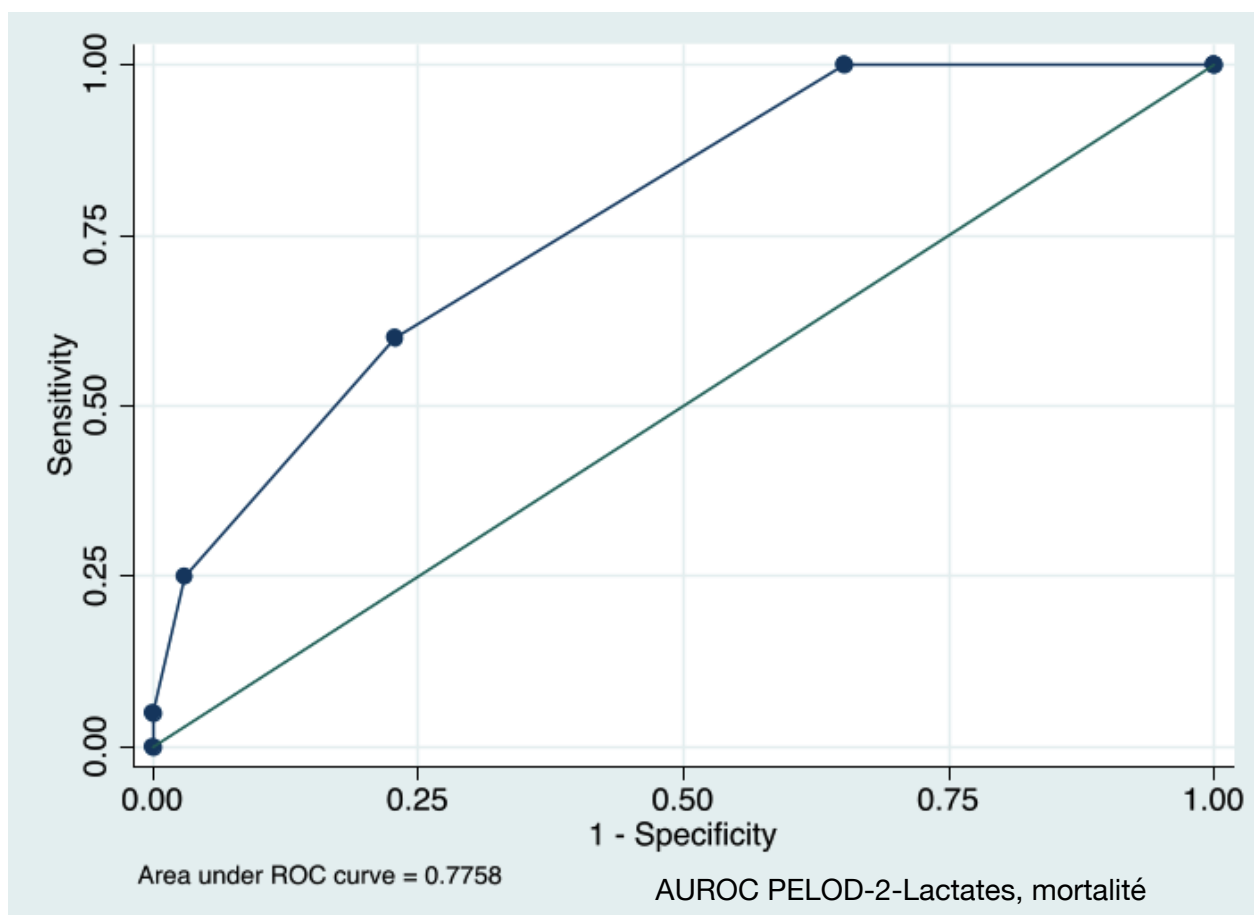
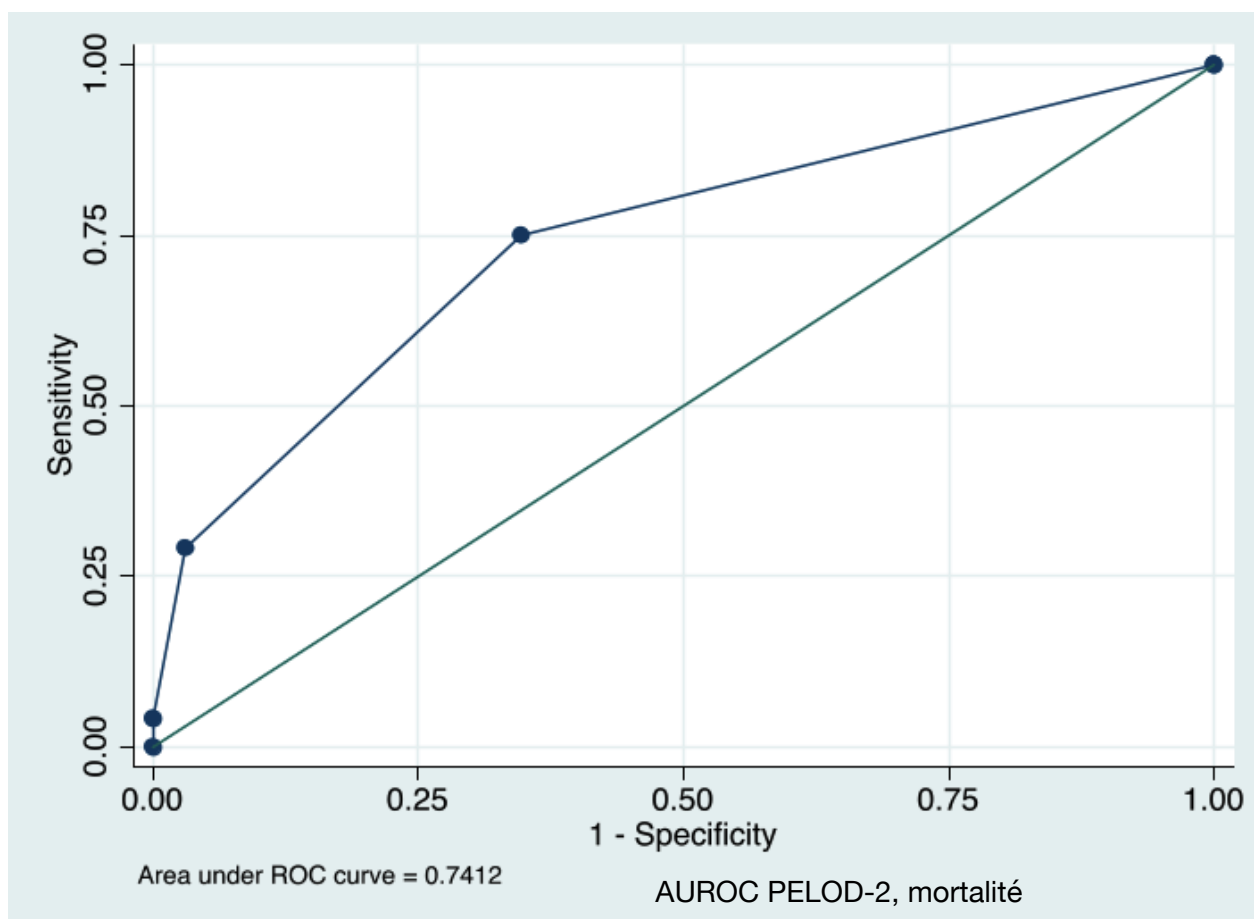


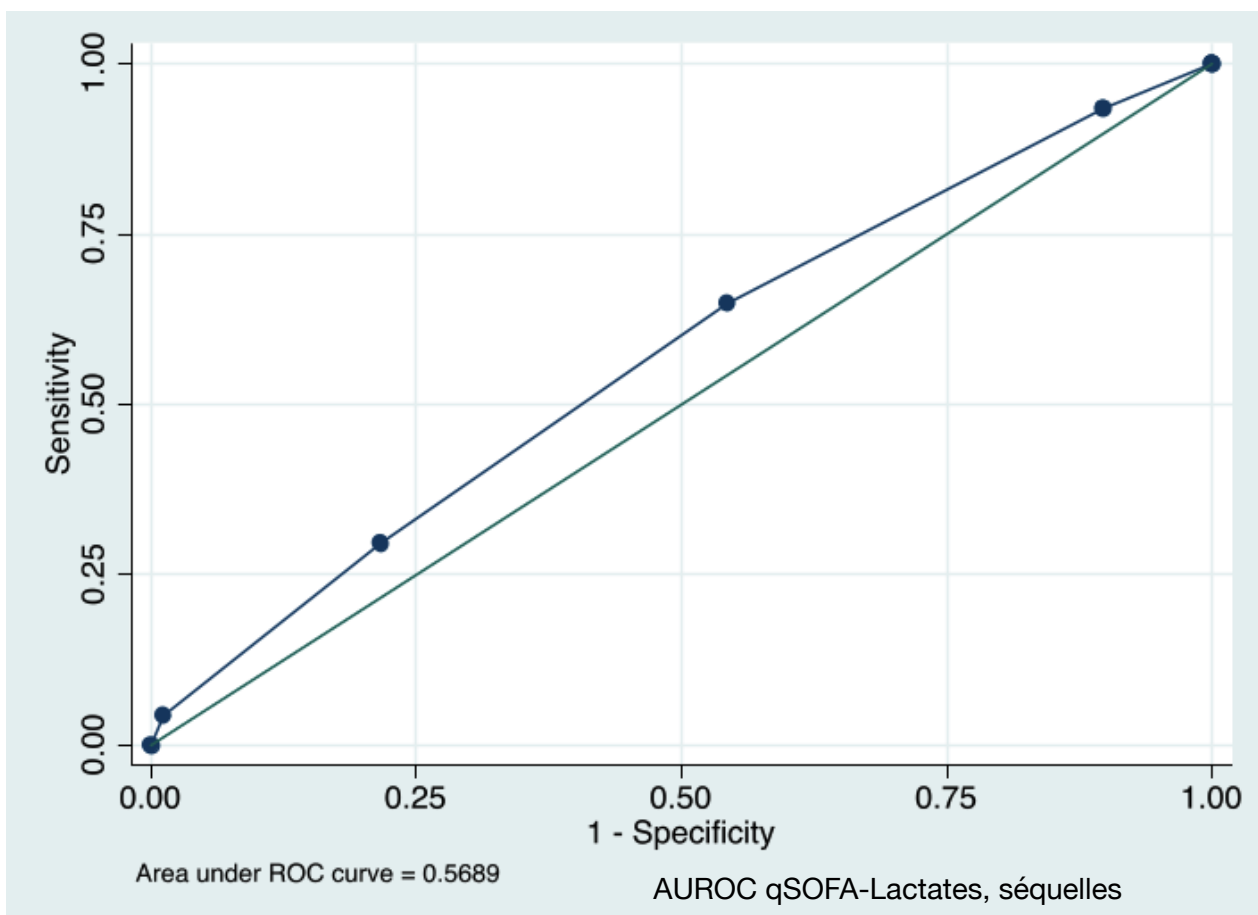
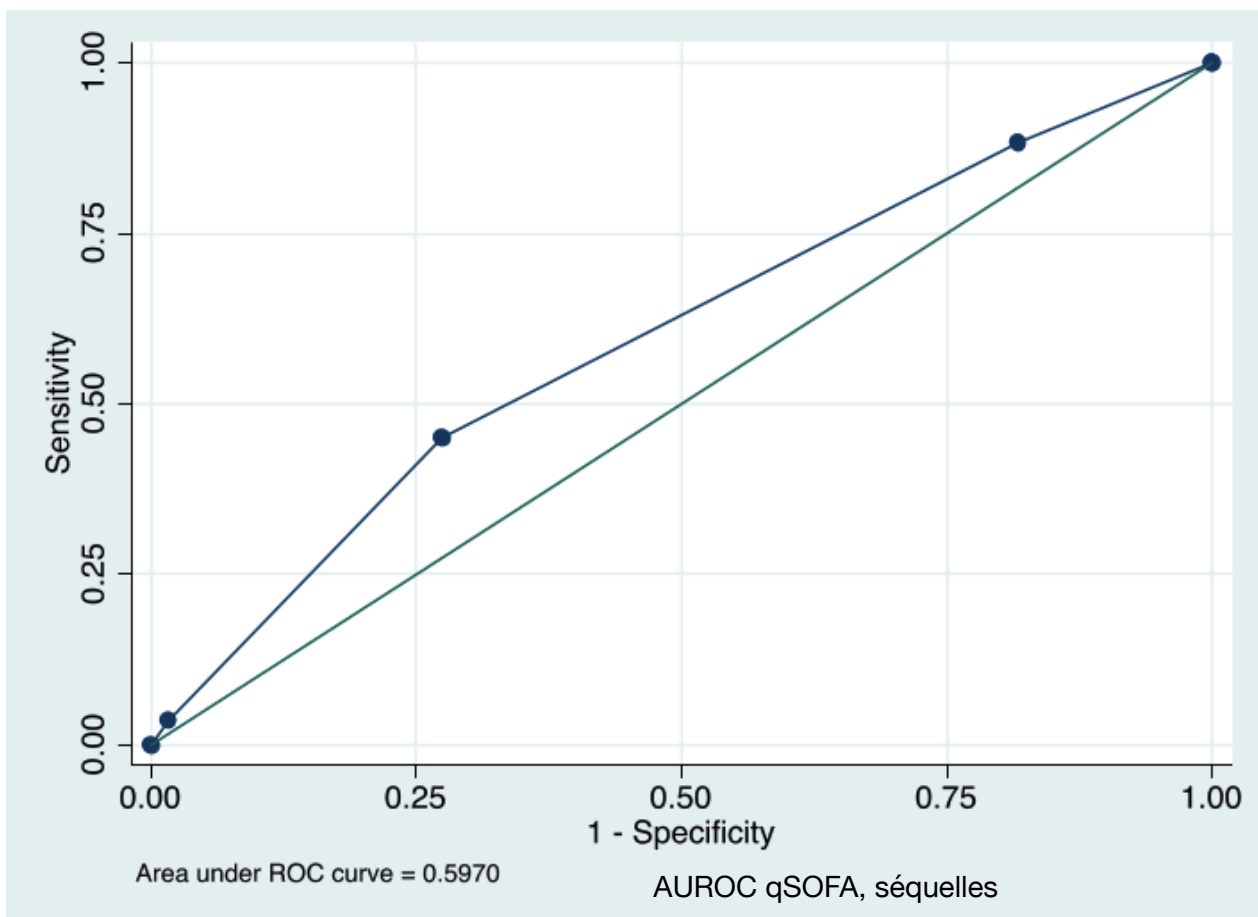
Le taux de mortalité en fonction du score qPELOD-2.

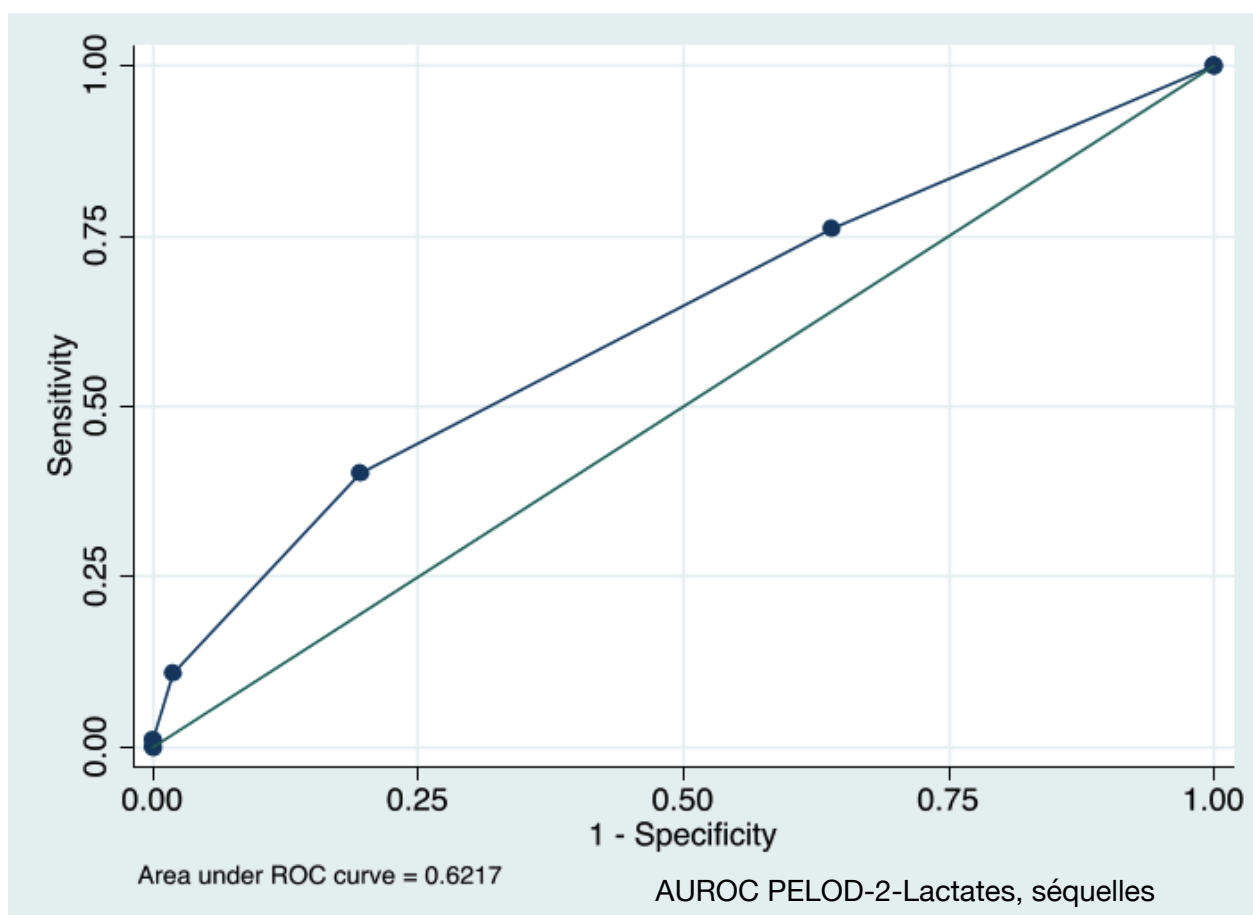
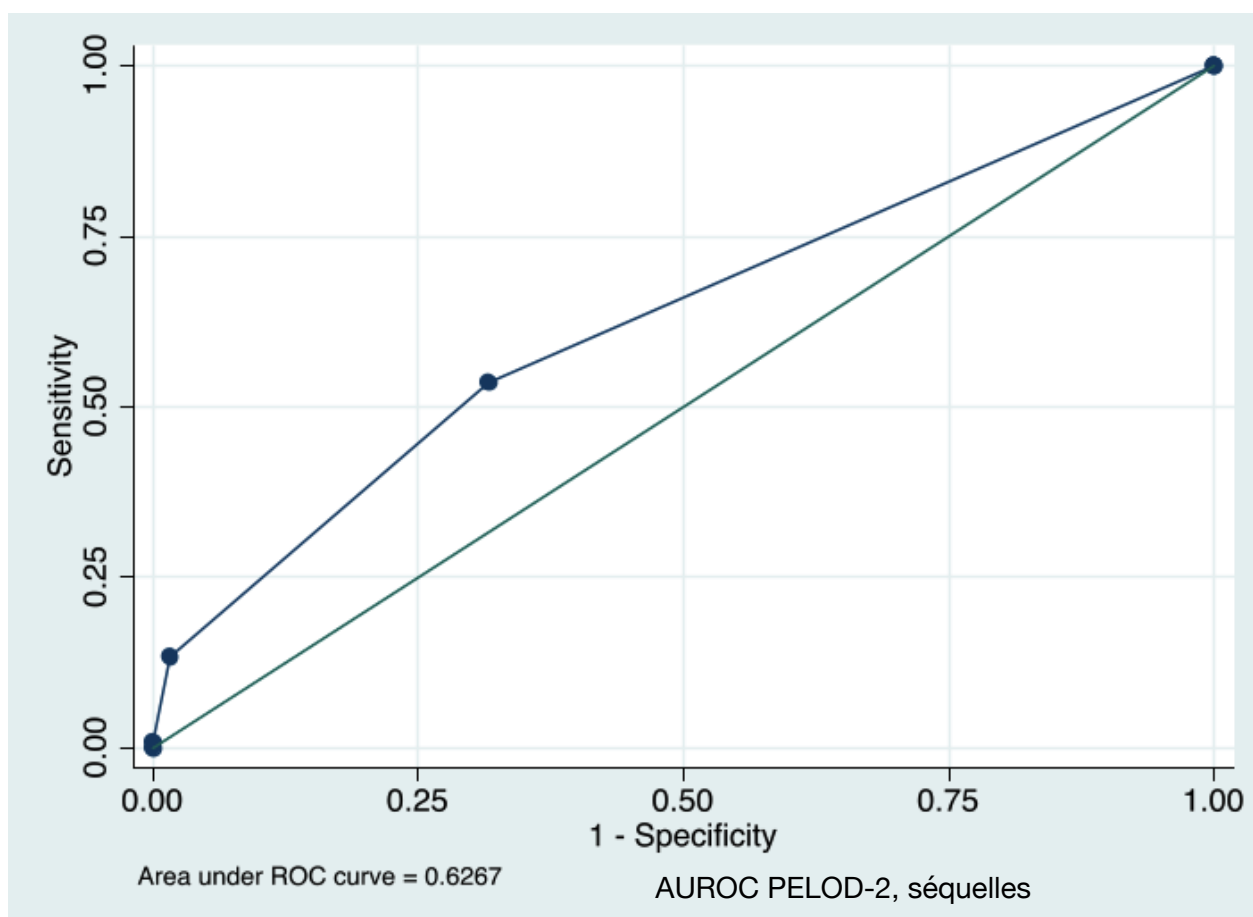


Le taux de mortalité en fonction du score qPELOD-2-Lactates.









	qSOFA	qSOFA-L	qPELOD-2	qPELOD-2-L
Critère de jugement principal (mortalité intra-hospitalière)				
Sensibilité	0,63	0,95	0,29	0,6
Spécificité	0,7	0,45	0,97	0,77
VPP [IC;95 %]	10 % [7; 14]	10 % [9; 11]	33 % [18; 52]	14 % [10; 19]
VPN [IC;95 %]	3 % [2; 5]	1 % [0; 4]	4 % [3; 5]	3 % [2; 5]
LR+ [IC;95 %]	2,09 [1,49; 2,94]	1,73 [1,51;2,00]	9,54 [4,25;21]	2,63 [1,75;3,95]
LR-[IC;95 %]	0,54 [0,32; 0,90]	0,11 [0,02;0,75]	0,73 [0,56;0,95]	0,52 [0,30;0,89]
Critère de jugement principal ou secondaire (séquelles grave à la sortie)				
Sensibilité	0,45	0,65	0,13	0,46
Spécificité	0,73	0,46	0,98	0,81
VPP [IC;95 %]	34 % [28; 40]	30 % [26; 34]	71 % [50; 86]	48 % [40; 56]
VPN [IC;95 %]	19 % [16; 22]	22 % [17; 27]	21 % [20; 22]	21 % [18; 24]
LR+ [IC;95 %]	1,64 [1,26; 2,14]	1,19 [0,99; 1,44]	8,26 [3,38; 21]	2,36 [1,71; 3,26]
LR- [IC;95 %]	0,76 [0,63; 0,91]	0,77 [0,56; 1,05]	0,88 [0,82; 0,95]	0,67 [0,55; 0,81]

Discussion

Cette étude a permis de mener une première validation externe du score qSOFA et qPELOD-2 dans une population d'enfants admis dans une unité de soins intensifs présentant une infection bactérienne. La performance de deux scores proposés par van Nassau et Schlapbach était identique. Cela s'explique possiblement par le faible nombre de patients âgés de moins d'un mois, pour lesquels ces deux scores sont connus pour différer. L'aire sous la courbe du qSOFA pour prédire la mortalité intra-hospitalière est de 0,703 ce qui est identique aux résultats observés par van Nassau (0,72) pour prédire le transfert en soins intensifs pédiatriques depuis le service

des urgences et la mortalité, mais par contre plus faible que l'aire sous la courbe mesurée par Singer (0.81; 95% CI, 0.80-0.82), alors que Schlapbach rapporte 0,638 pour la mortalité intra-hospitalière.

L'aire sous la courbe du score pronostique qPELOD-2 est de 0,741, ce qui n'est pas significativement différent de celle de l'étude de van Nassau (0.60 [0.45–0.76]) mais inférieure à celle constatée par Leclerc (0.82 [0.76–0.87]) dans l'étude initiale, mais avec une sensibilité pour prédire la mortalité inacceptable de 29,2 %.

Nos résultats suggèrent que la valeur du dosage de lactates ajoutée aux scores déjà existants permettrait d'en améliorer la performance pour prédire la mortalité indépendamment du score initial utilisé. En revanche, la performance pour prédire la mortalité via un score composite ou de la survenue de séquelles à la sortie s'avère décevant.

La force de notre étude est basée sur la pertinence clinique de sa population, constituée des patients issus de nombreux services d'unités des soins intensifs français, pour lesquels une infection bactérienne était fortement suspectée sur le tableau clinique (par ex. purpura fébrile, pneumopathie lobaire) ou biologiquement prouvée. L'identification bactériologique a permis d'identifier l'agent causal dans plus de deux tiers des cas. Par ailleurs, il s'agit de la première étude évaluant le score clinique pour prédire les séquelles à la sortie d'hospitalisation. Les conséquences cliniques d'infections bactériennes varient en fonction du site atteint et peuvent présenter la gravité allant de séquelles esthétiques au handicap neurologique profond ou moteur dans les suites d'amputation des membres. Les séquelles en population pédiatriques sont très peu étudiées malgré leurs conséquences extrêmement graves pour le développement de l'enfant et les coûts de santé du futur adulte (23).

Parmi les possibles limites de notre étude, il n'a pas été possible d'évaluer précisément l'utilisation de scores de sepsis dans la population néonatale très rarement admise au sein de services de soins intensifs pédiatriques.

Enfin, les adaptations de deux scores en complétant l'évaluation par le dosage de lactates sanguins ont été biaisées par un certain nombre de données manquantes (environ 30%) qui n'ont probablement pas été dosées chez des patients présentant les tableaux cliniques les moins sévères.

Grâce à l'identification bactérienne, nous avons pu évaluer l'épidémiologie des infections bactériennes sévères en soins intensifs pédiatriques français dans les années 2015-2018. Nous montrons que, malgré l'implantation du vaccin méningococque C dans le calendrier vaccinal, ces infections graves sont toujours présentes, et même s'il n'y a pas eu de décès dans notre population étudiée, cette infection est toujours associée avec un taux de séquelles graves très élevée (30%). L'écologie bactérienne française est possiblement influencée par vaccino-septicisme français (20) et diffère des autres pays européens, où les infections méningocoques sont devenues exceptionnelles (24).

Dans cette étude, nous avons validé les scores de sepsis en tenant compte de l'épidémiologie locale. Nous avons démontré que le complément de biologie par le dosage de lactates sanguins améliore la performance des scores du sepsis.

Dans la définition du Sepsis-3, l'augmentation de lactates fait partie intégrale de critères du choc septique. Le taux sanguin de lactates à l'admission aux soins intensifs pédiatriques est corrélé avec la mortalité (25) (AUROC 0,79; Se 61%; Sp 86%).

Dans la littérature, des nombreux biomarqueurs ont démontré leur efficacité dans la prédiction de l'infection grave. Depuis une dizaine d'années des chercheurs s'efforcent de trouver le test optimal qui pourrait changer les pratiques cliniques dans les services des urgences pédiatriques et en soins intensifs (26–30). A l'heure actuelle, il n'existe pas de test diagnostique simple pour différencier une infection bactérienne, potentiellement grave, et une infection virale. Les derniers tests sont basés sur un panel d'examens, qui malgré leur performance, n'ont pas trouvé d'utilisation systématique dans les services des urgences. En dehors de l'argument de délai diagnostique nécessaire pour obtenir les résultats, il est important de prendre en compte les

contraintes techniques dans les pays en voie de développement qui ne disposent pas de plateau technique nécessaire (31,32). L'avantage de dosage de lactates repose sur le délai d'obtention des résultats au laboratoire relativement court et de développement de techniques de dosage délocalisé au lit du malade (33).

Conclusion

Les principales caractéristiques de la nouvelle définition de Sepsis-3 ont souligné la différenciation du sepsis de l'infection ne mettant pas la vie en danger. En revanche, la définition de Sepsis-2 chez l'enfant se concentre sur le syndrome de l'inflammation systémique, en appliquant des critères non validés, couramment observés en dehors du sepsis (34). Le paradigme du SIRS en tant que caractéristique du sepsis pédiatrique est maintenu depuis deux décennies, mais n'a pas fait ses preuves dans la pratique clinique. La nouvelle définition du sepsis doit faire face au progrès dans la compréhension de l'infection chez l'enfant et intégrer les modifications dans la perception du sepsis de l'adulte. Le score qSOFA s'avère être un outil de repérage prometteur pour prédire la mortalité chez l'enfant porteur de l'infection bactérienne sévère. Le dosage systématique de lactates constitue peut-être une opportunité de repérage des enfants les plus malades et d'amélioration de performances de triage des patients depuis le service des urgences pédiatriques. Une validation de performances de scores de sepsis sur les grandes populations des urgences pédiatriques est nécessaire pour valider leurs efficacité. L'étude multicentrique internationale DIAFEVER actuellement en cours dans 25 services d'urgences pédiatriques pourra, sans doute, contribuer à ce travail de validation externe indispensable avant l'utilisation de cet outil.

Bibliographie :

1. WHO Executive Board (EB140/12). Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. [Internet]. 2017 janv. Disponible sur: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_12-en.pdf
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med.* mars 2018;6(3):223–30.
3. Gül F, Arslantaş MK, Cinel İ, Kumar A. Changing Definitions of Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* juin 2017;45(3):129–38.
4. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and Septic Shock: A History. *Crit Care Clin.* 1 janv 2009;25(1):83–101.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *CHEST.* 1 juin 1992;101(6):1644–55.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* avr 2003;29(4):530–8.
7. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801–10.
8. 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.* janv 2005;6(1):2–8.
9. Kaukonen K-M, Bailey M, Bellomo R. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis. *N Engl J Med.* 27 2015;373(9):881.
10. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707–10.
11. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):762–74.
12. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, Angus DC, Friedrich ME, Kissoon N, et al. Association Between the New York Sepsis Care Mandate and In-Hospital Mortality for Pediatric Sepsis. *JAMA.* 24 2018;320(4):358–67.

13. Liang LD, Kotadia N, English L, Kissoon N, Ansermino JM, Kabakyenga J, et al. Predictors of Mortality in Neonates and Infants Hospitalized With Sepsis or Serious Infections in Developing Countries: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2018;6:277.
14. Tan B, Wong JJ-M, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 avr 2019;173(4):352–62.
15. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 02 2017;171(10):e172352.
16. Shime N, Kawasaki T, Nakagawa S. Proposal of a New Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score for Possible Validation. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. 2017;18(1):98–9.
17. Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D. Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2018;44(2):179–88.
18. van Nassau SC, van Beek RH, Driessen GJ, Hazelzet JA, van Wering HM, Boeddha NP. Translating Sepsis-3 Criteria in Children: Prognostic Accuracy of Age-Adjusted Quick SOFA Score in Children Visiting the Emergency Department With Suspected Bacterial Infection. *Front Pediatr*. 2018;6:266.
19. 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*. juill 2013;41(7):1761–73.
20. Lorton F, Chalumeau M, Assathiany R, Martinot A, Bucchia M, Roué J-M, et al. Vaccine-preventable severe morbidity and mortality caused by meningococcus and pneumococcus: A population-based study in France. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018;32(5):442–7.
21. 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 Lond Engl*. 19 juill 2003;362(9379):192–7.
22. Diagnostic Test Calculator [Internet]. [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: <http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>
23. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF, McPeake J, Alderson P. Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 02 2018;11:CD012701.
24. Maat M, Buysse CM, Emonts M, Spanjaard L, Joosten KF, de Groot R, et al. Improved survival of children with sepsis and purpura: effects of age, gender, and era. *Crit Care*. 2007;11(5):R112.

25. Bai Z, Zhu X, Li M, Hua J, Li Y, Pan J, et al. Effectiveness of predicting in-hospital mortality in critically ill children by assessing blood lactate levels at admission. *BMC Pediatr*. 28 mars 2014;14:83.
26. Standage SW, Wong HR. Biomarkers for pediatric sepsis and septic shock. *Expert Rev Anti Infect Ther*. janv 2011;9(1):71–9.
27. Wong HR, Salisbury S, Xiao Q, Cvijanovich NZ, Hall M, Allen GL, et al. The pediatric sepsis biomarker risk model. *Crit Care Lond Engl*. 1 oct 2012;16(5):R174.
28. Wong HR, Weiss SL, Giuliano JS, Wainwright MS, Cvijanovich NZ, Thomas NJ, et al. Testing the prognostic accuracy of the updated pediatric sepsis biomarker risk model. *PloS One*. 2014;9(1):e86242.
29. Jacobs L, Berrens Z, Stenson EK, Zackoff MW, Danziger LA, Lahni P, et al. The Pediatric Sepsis Biomarker Risk Model (PERSEVERE) Biomarkers Predict Clinical Deterioration and Mortality in Immunocompromised Children Evaluated for Infection. *Sci Rep [Internet]*. 23 janv 2019 [cité 14 juill 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6344559/>
30. Lautridou A, Ancel P-Y, Launay E, Denizot S, Orsonneau J-L, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. sept 2012;31(9):2407–12.
31. Khilnani P, Singhi S, Lodha R, Santhanam I, Sachdev A, Chugh K, et al. Pediatric Sepsis Guidelines: Summary for resource-limited countries. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med*. janv 2010;14(1):41–52.
32. Wiens MO, Kumbakumba E, Kissoon N, Ansermino JM, Ndamira A, Larson CP. Pediatric sepsis in the developing world: challenges in defining sepsis and issues in post-discharge mortality. *Clin Epidemiol*. 2012;4:319–25.
33. Collange O, Garcia V, Kindo M, Meyer N, Lavaux T, Mertes PM, et al. Comparison of capillary and arterial lactate levels in patients with shock. *Anaesth Crit Care Pain Med*. juin 2017;36(3):157–62.
34. Pavare J, Grope I, Gardovska D. Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr*. 3 avr 2009;9:25.

Vu, le Président du Jury,

Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Vu, le Directeur de Thèse,

Professeure Christèle GRAS-LE GUEN

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Évaluation des scores de sepsis chez l'enfant porteur d'infection bactérienne sévère.

RESUME

Contexte: En 2016, la définition du sepsis (Sepsis-3) a changé le repérage des adultes porteurs d'une infection grave en proposant l'utilisation d'un score SOFA simplifié (qSOFA). La définition de Sepsis-2 chez l'enfant reste inchangée à ce jour et repose sur l'existence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). L'objectif de cette étude était d'établir les performances des différents scores rapides (qSOFA, qPELOD-2) adaptés pour l'âge, ainsi que les scores complétés par le dosage de lactates, pour prédire la mortalité et les séquelles dans des unités de soins intensifs pédiatriques (USIP) chez les enfants porteurs d'une infection bactérienne sévère (IBS).

Méthodes: Étude rétrospective, multicentrique, menée chez des enfants (<18 ans) admis dans des USIP avec une IBS entre mars 2015 et juillet 2018. Les scores qSOFA, qPELOD-2, qSOFA-L et qPELOD-2-L ont été comparés par la surface sous la fonction d'efficacité du récepteur (AUROC). Le critère de jugement principal était la mortalité, le critère de jugement secondaire était la mortalité ou les séquelles graves à la sortie.

Résultats: Nous avons inclus 503 patients, dont 25 sont décédés (4,97%). Le qSOFA tend à être meilleur prédicteur de la mortalité en USIP (Se 63%, Sp 70%, AUROC 0,70) que le qPELOD-2 (Se 29%, Sp 97%, AUROC 0,73). La valeur du dosage de lactates ajoutée aux scores déjà existants permet d'en améliorer leur performance: qSOFA-L (Se 95%, Sp 45%, AUROC 0,71), qPELOD-2-L (Se 60%, Sp 77%, AUROC 0,78).

Conclusion: Un score qSOFA adapté à l'enfant présente des valeurs pronostiques intéressantes pour prédire la mortalité à l'admission en réanimation. L'adjonction des lactates aux scores existants pourrait améliorer leurs performances. L'étude devra être conduite également chez des enfants fébriles aux urgences dans le but d'améliorer les performances de triage, et l'analyse des séquelles prolongées au-delà de la sortie de réanimation.

MOTS-CLES

Sepsis-3, qSOFA, qPELOD-2, lactates, pédiatrie, score, infection bactérienne, soins intensifs