

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2019

N° 2019-61

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MÉDECINE GÉNÉRALE)

par

FUSEAU ULYSSE

Né le 24/04/1990 à La Roche Sur Yon

Présentée et soutenue publiquement le 14 mai 2019

REVUE NARRATIVE : COMPARAISON DES TAUX DE MORTALITÉ LIÉS AUX
INFECTIONS BACTÉRIENNES SÉVÈRES CHEZ LES ENFANTS DANS LES PAYS À
REVENU ÉLEVÉ

Président : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Directeur de thèse : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Christophe ROZÉ
Madame le Docteur Elise LAUNAY
Madame le Docteur Fleur LORTON

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
SERMENT	3
REMERCIEMENTS	4
INTRODUCTION	5
MATÉRIEL ET MÉTHODE	8
RÉSULTATS	11
DISCUSSION	15
CONCLUSION	20
ANNEXES	22
BIBLIOGRAPHIE	26
RÉSUMÉ	32

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Pour m'avoir fait confiance, pour m'avoir proposé un sujet de thèse et pour toute votre aide.

Au Docteur Fleur LORTON

Pour toute votre aide apportée pour la réalisation de la thèse.

Au Professeur Jean-Christophe ROZÉ et au Docteur Elise LAUNAY

Pour me faire l'honneur de participer à mon jury de thèse.

À mes parents et mon frère,

Pour tout ce que vous m'avez apporté et appris, pour votre soutien infailible.

À mes amis Alexis, Alexis, Antoine, Aude, Audrey, Aurèle, Bruno,
Clélia, Justine, Katy, Flavien, Nina,

Pour votre aide et tous les moments passés ensemble.

Bien évidemment à Lucie,

Pour tout : ton amour, ton aide, ton soutien.

Introduction

Une résolution de l'OMS en 2017 a listé les sepsis comme une urgence de santé publique pour les dix prochaines années¹. Elle projette de réduire le nombre des sepsis en améliorant la prévention, le diagnostic et la prise en charge. En effet, l'UNICEF estime que les infections sont à l'origine de plus de 25% des décès des enfants âgés entre 1 mois et 5 ans dans le monde². La campagne « Surviving Sepsis » débutée en 2004³ a permis de mettre en place de nombreuses recommandations et guides de bonne pratique avec pour objectif de diminuer de 25% la mortalité lié au sepsis. Elle s'est focalisée notamment sur la prise en charge initiale des sepsis, en particulier sur l'antibiothérapie et les modalités de remplissage vasculaire. Les dernières définitions des sepsis pour la population pédiatrique datent de 2005. Ces définitions ont une implication importante sur les estimations précises de l'incidence des sepsis, les études épidémiologiques, les protocoles de recherche, et les prises en charges⁴. Elles sont basées sur la définition du sepsis de 2001 de l'adulte (conférence « Sepsis-2 »⁵) :

- le sepsis se définit par une infection présumée ou prouvée avec un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) ,
- le sepsis sévère se définit par une infection associée à une dysfonction d'organe,
- le choc septique se définit par une infection associée à une dysfonction cardiaque.

Le SRIS correspond à des manifestations fréquentes présentées par les enfants fébriles, qu'une infection soit présente ou non. Il s'agit en fait d'un syndrome peu spécifique et qui a ses limites d'utilisation pour les cliniciens car il ne permet pas d'identifier les patients à risque de défaillance d'organe. Les sepsis et les sepsis sévères sont souvent confondus et mal étiquetés malgré le critère de dysfonction d'organe qui les différencie⁴. En 2016, lors de la Troisième Conférence Internationale De Consensus Des Définitions De Sepsis Et De Choc Septique, celles-ci ont été redéfinies, uniquement pour les adultes⁶ :

- le sepsis se définit par « la dysfonction d'organe secondaire à une réponse inappropriée de l'hôte envers une infection »,

- le choc septique se définit par « un sepsis qui associe une profonde anomalie circulatoire et métabolique. Le risque de mortalité est augmenté par rapport au sepsis seul ».

- l'utilisation du score SOFA⁶ (« Sequential Organ Failure Assessment ») permet d'identifier les patients avec une dysfonction d'organe.

La définition du sepsis sévère pour l'adulte a été supprimée. Il a été reconnu la nécessité de développer une mise à jour de la définition des sepsis pour la population pédiatrique et l'utilisation d'un score SOFA adapté à cette dernière, le pSOFA. Une méta-analyse internationale⁷ sur l'incidence des sepsis en pédiatrie publiée dans The Lancet en 2018, regroupant 23 études menées entre 1979 et 2016 dans des pays à revenu élevé, a estimé qu'il y a 3 millions d'épisodes de sepsis en néonatalogie et 1,2 million en pédiatrie par an dans le monde, avec un taux de mortalité évalué à 1 à 5 % pour les sepsis

et à 9 à 20% pour les sepsis sévères. Cependant, nous ne savons pas s'il existe une certaine variabilité entre les pays à revenu élevé. La comparaison des sepsis en pédiatrie entre ces pays permettrait d'étudier leur hétérogénéité d'incidence et les facteurs influençant le taux de mortalité dans le but d'améliorer les prises en charges. Les recommandations et guides de bonne pratique dans chaque pays sont adaptés à l'épidémiologie bactérienne et/ou à l'antibiorésistance locale. De plus, dans des pays à revenu élevé que l'on peut considérer comme semblables sur la qualité des soins, des détails concernant l'organisation, l'offre de soin, ainsi que la prévention peuvent influencer la morbi-mortalité des sepsis.

L'objectif de cette revue narrative⁸ est de rechercher une différence du taux de mortalité lié au sepsis dans la population pédiatrique entre plusieurs pays à revenu élevé.

Matériel et Méthode

Identification des études

Nous avons appliqué le protocole PRISMA-P de 2009⁹ pour cette revue narrative, conformément à la recommandation internationale du groupe d'étude EQUATOR. Nous avons utilisé la base de données MEDLINE avec l'interface de recherche PubMed. Nous avons utilisé les mots clés du vocabulaire MeSH (sepsis OR septic) AND (epidemiology, incidence, burden OR prevalence) AND (child, children, infant). Nous avons limité nos recherches aux années 2008 à 2018 et aux publications en langue anglaise. Nous avons également inclus les bases de données DIABACT 3 et 4 non publiées à l'heure actuelle. Nous avons exclu les doublons.

Critères d'éligibilité des études

Les critères de sélection des études étaient :

- Etude épidémiologique
- Concernant les pays à revenu élevé, selon la classification de la Banque Mondiale¹⁰ (PIB/habitant >12 056 dollars/an).
- Recueil de données réalisé entre 2008 et 2018
- Concernant les enfants de moins de 18 ans hospitalisés pour une infection bactérienne.
- Ayant comme critère principal la mortalité
- Etude publiée en langue anglaise
- Utilisant les définitions de sepsis et sepsis sévère de la Conférence De Consensus Du Sepsis Pédiatrique de 2005¹¹ ou les combinaisons de codes pertinentes pour sepsis et sepsis sévère de la classification internationale des maladies (CIM-9/CIM-10)^{12,13}

Nous avons exclu les études limitées à des sous-groupes de sepsis (par exemple, sepsis dus à des organismes Gram-négatifs), à des sous-groupes de patients (par exemple, patients atteints de cancer) et les études avec des informations manquantes sur le recueil des données ou les critères d'inclusion.

Extraction de données et classification des études

Après lecture des articles, nous avons extrait les données sur la période d'observation, le nombre de patients, les épisodes de sepsis et sepsis sévère, la présence de comorbidités, le nombre de décès, l'épidémiologie bactérienne et les localisations initiales. Les données concernant les nouveau-nés ont été exclues du fait de l'épidémiologie particulière chez ces patients (infections materno-fœtales).

Analyse statistique

Nous avons comparé la mortalité entre les populations des différentes études. Dans un second temps, nous avons comparé les proportions de sepsis liés au méningocoque et au pneumocoque.

Test Statistique

Nous avons utilisé un test de Khi 2 pour comparer la mortalité entre les différentes études. Nous avons utilisé également un test de Khi2 pour comparer les proportions d'infections bactériennes à Méningocoque et à Pneumocoque. Nous avons produit les analyses statistiques avec le logiciel en ligne biostatTGV¹⁴. Une p-value inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

Résultats

Etudes sélectionnées

Nous avons identifié 42 études : 25 ont été exclues après lecture des résumés et 8 après lecture du texte intégral (3 pour un manque de données et 5 pour des bases de données datant de plus de 10 ans) (figure 1).

En respectant les critères d'éligibilité, nous avons donc sélectionné 9 études (tableau 1) :

- Sphlabach/Australie-Nouvelle Zélande¹⁵ : étude réalisée entre 2002 et 2013.
- PIGS-Sphlabach/Suisse¹⁶ : étude réalisée de 2011 à 2015
- DIABACT 3/France : données recueillies de 2009 à 2014 dans la région ouest de la France
- DIABACT 4/France : données recueillies de 2014 à 2018 au niveau national en France
- EUCLIDS/Europe¹⁷ : étude réalisée de 2012 à 2016 dans plusieurs pays européens
- Shime/Japon¹⁸ : étude réalisée de 2007 à 2009
- REPEM/Internationale¹⁹ : étude réalisée de 2010 à 2011
- Balamuth/USA²⁰ : étude réalisée de 2004 à 2012
- Thompson et Kissoon/Canada²¹ : étude réalisée de 2004 à 2009

Nous avons exclu les études épidémiologiques qui concernaient les pays à revenu faible et intermédiaire, comme l'étude De Souza²² de 2016 en Amérique du sud et l'étude Wang²³ de 2014 en Chine. Nous avons également exclu les études trop anciennes comme l'étude espagnole de Bou Monterde²⁴ menée de 1999 à 2004. Les études sélectionnées provenaient des quatre continents (Amérique, Europe, Asie, Océanie). A ce jour, aucun pays africain n'appartient aux pays à revenu élevé¹⁰. L'étude REPEM¹⁹ a eu lieu dans 12 pays différents dont la Turquie qui appartient aux pays à revenu intermédiaire de la tranche supérieure. Ces études étaient, pour 5 d'entre elles, prospectives et les 4 autres étaient rétrospectives. Elles utilisaient des bases de données créées avec la classification internationale des maladies (CIM-9/CIM-10). Elles utilisaient toutes les définitions de sepsis et sepsis sévères de la Conférence De Consensus Du Sepsis Pédiatrique de 2005¹¹.

Recueil comparatif des données

Pour l'analyse du critère principal, nous avons uniformisé les données lorsque cela était nécessaire en excluant les nouveau-nés de moins de 28 jours (études Sphlabach d'Australie-Nouvelle Zélande¹⁵, PIGS-Schalpbach¹⁶ de Suisse et Shime¹⁸ du Japon), et les nouveau-nés de moins de 2 mois (études Balamuth¹⁷ des Etats-Unis, Thompson et Kissoon²¹ du Canada). Les bases de données françaises DIABACT 3 et 4 et les études européennes EUCLIDS¹⁷ et REPEM¹⁹ n'ont pas été modifiées. Les critères « sexe » et « présence de comorbidité » ont été calculés à partir des pourcentages des populations

initiales pour les études Shime¹⁸ du Japon, REPEM¹⁹, Balamuth²⁰ des USA et Sphlapbach¹² d'Australie et Nouvelle-Zélande, pour lesquelles ces données n'étaient pas disponibles dans la population étudiée. Nous avons extrait les localisations initiales des sepsis. La proportion de méningite variait de 8% au minimum pour l'étude suisse PIGS¹⁶ à 36% au maximum pour l'étude française DIABACT 4, et la proportion de pneumonie variait de 10% au minimum pour l'étude internationale REPEM¹⁹ à 22% au maximum pour l'étude japonaise Shime¹⁸. Nous avons également extrait les données liées aux bactéries les plus fréquemment retrouvées. L'épidémiologie bactérienne était très variable. La bactérie la plus représentée dans les études françaises DIABACT 3 et 4, l'étude internationale REPEM¹⁹ et l'étude européenne EUCLIDS¹⁷ était le méningocoque, tandis que dans les études Shime¹⁸ du Japon, Sphlapbach¹⁵ d'Australie-Nouvelle Zélande et l'étude Thompson et Kisson²¹ du Canada, les staphylocoques doré ou à coagulase négative étaient majoritaires. (tableau 2)

Critère de jugement principal

Les taux de mortalité liés au sepsis en pédiatrie sont très variables d'un pays à l'autre : on observe le taux de mortalité le plus élevé dans l'étude de Shime¹⁵ du Japon et l'étude Balamuth²⁰ aux USA : 18% (respectivement IC 95% 15-31 et IC 95% 17-18) ; et le taux le plus bas dans l'étude internationale REPEM¹⁹ : 4,5% (IC 95% 2-8). La différence entre les taux de mortalité des études sélectionnées était significative ($p=2.297 \times 10^{-313}$). (tableau 2)

Critères de jugement secondaires

Nous avons étudié dans un second temps les proportions de sepsis liés au méningocoque et au pneumocoque. Concernant le méningocoque, la proportion variait de 0% (IC 95% 0-4) au minimum pour l'étude Shime¹⁸ du Japon, à 39% (IC 95% 32-47) au maximum pour la base de données DIABACT 3 française. La différence entre les études sélectionnées était significative ($p=2.757 \times 10^{-49}$). Concernant le pneumocoque, la proportion variait de 4%, (IC 95% 2-10) au plus bas pour l'étude Shime¹⁸ du Japon, à 26% (IC 95% 20-32) au plus élevé pour la base de données DIABACT 3 française. La différence entre les études sélectionnées était significative ($p=1.850 \times 10^{-30}$). (tableau 2)

Discussion

Cette étude montre que dans des pays à revenu élevé situés sur tous les continents hors Afrique, les taux de mortalité liés au sepsis en pédiatrie sont très différents. Ils varient entre 5% au minimum pour la France (IC 95% 3-7) à 18% au maximum pour les Etats-Unis (IC 95% 17-18) et le Japon (IC 95% 15-31). De plus, nous montrons que l'épidémiologie bactérienne des sepsis est hétérogène. La proportion des sepsis à méningocoque se situe entre 0% (IC 95% 0-4) pour le Japon à 39% (IC 95% 32-47) pour la France. C'est également le cas pour la proportion des sepsis à pneumocoque, qui varie de 4% (IC 95% 2-10) pour le Japon à 26% (IC 95% 20-32) pour la France. Cependant, la plupart des études épidémiologiques sur les sepsis en pédiatrie présente plusieurs limites.

Biais et limite de l'étude

Il s'agit d'une revue narrative qui comporte des biais de sélection car les études sélectionnées ne sont pas strictement superposables. Le premier biais de cette étude concerne les nouveau-nés : en effet, cette sous-population est sujette à une surmortalité notamment liée aux infections materno-foetales. Nous les avons donc exclus. Cependant, bien que l'OMS les définisse comme les enfants de moins de 28 jours, certaines études considéraient comme « nouveau-nés » les enfants de moins de 2 mois. Le second biais de notre étude concerne l'origine des sepsis. En effet, pour les études Splapbach-PIGS¹⁶ de Suisse, Splapbach¹⁵ d'Australie et Nouvelle-Zelande, Shime¹⁸ du Japon, Balamuth²⁰ des USA et Thompson et Kisson¹⁸ du Canada, les infections nosocomiales ont été incluses. Cela a un impact sur l'épidémiologie bactérienne, avec une surreprésentation des germes comme le staphylocoque doré ou à coagulase négative et sur la mortalité liée à un recrutement de patients plus fragiles. Le troisième biais est lié à la nécessité, dans l'étude Splapbach-PIGS¹⁶ de Suisse, d'avoir une hémoculture positive pour être inclus. Cela peut expliquer la proportion faible de méningites par rapport aux autres études (8% versus, par exemple, 32-36% dans les études DIABACT françaises) et donc la sous-représentation des bactéries comme le méningocoque et le pneumocoque. Le dernier biais est lié au service concerné par le recrutement : les études Splapbach-PIGS¹⁶ de Suisse et REPEM¹⁹ incluaient l'ensemble des hospitalisations pour sepsis alors que toutes les autres incluaient uniquement

les hospitalisations en unité de soin intensif pédiatrique. Ainsi, le taux de mortalité pour ces deux études pouvait être sous-évalué car les patients pouvaient être de gravité clinique moindre. Par ailleurs, le recueil de données au sein de la plupart de ces études était réalisé de façon rétrospective, en utilisant les systèmes de codages de la classification internationale des maladies (CIM-9/CIM-10) non conçus spécifiquement pour les sepsis. De même, une proportion des sepsis comptabilisés sont « présumés » et non « confirmés ». Ainsi, des enfants fébriles sans infection avérée pouvaient être inclus au sein de ces études. Cette revue narrative présente donc des limites pour comparer la mortalité et l'épidémiologie bactérienne des sepsis entre différents pays. Il serait donc nécessaire de normaliser les critères de sélection et les recueils des données au sein des études épidémiologiques des sepsis pour diminuer ce type de biais.

Les facteurs influençant le sepsis

Trois facteurs sont identifiés comme influençant les sepsis :

- La bactérie : son type, son profil de résistance aux antibiotiques, la localisation de l'infection.
- L'hôte : ses comorbidités, sa génétique, sa zone géographique, la vaccination
- Le soin : l'offre de soin, le parcours de soin, les recommandations vaccinales.

La nouvelle obligation vaccinale en France modifie-t-elle l'incidence et la mortalité des sepsis en pédiatrie ?

Nous avons montré que la proportion des sepsis liés au méningocoque et au pneumocoque est différente entre les pays à revenu élevé. Cela peut être expliqué par la répartition géographique naturelle du méningocoque. Par exemple, il est très peu présent au Japon : dans l'étude Shime¹⁸, on n'observait aucun cas de méningocoque sur les 119 patients inclus alors qu'en France, il représente 18% à 39% des cas de sepsis dans les études DIABACT. Il existe également une répartition géographique différente des sérogroupes (A, B, C, W125, Y) : en effet, en Europe et en France, les sérogroupes B et C sont les plus représentés¹⁹ tandis qu'en Afrique, il existe une zone que l'on nomme « la ceinture africaine de la méningite » où le séro groupe A est majoritaire²⁵. Il y évolue par épidémies, dans une zone limitée en fonction de la pluviométrie. La vaccination est donc adaptée à cette répartition géographique naturelle, ciblant le méningocoque C dans les zones concernées. Cette vaccination a montré son efficacité au Royaume-Uni : en effet, l'introduction de ce vaccin en 1999 est à l'origine d'une baisse de 99% des méningites liées au méningocoque C en 10 ans, en passant de 955 cas et 118 décès en 1999 à 13 cas et 2 décès en 2009²⁶. La couverture vaccinale au Royaume-Uni pour les enfants de 2 ans était de 92% en 2017²⁷. En revanche, en France, la couverture vaccinale pour les enfants de 2 ans était seulement de 71% en 2017²⁸ alors que l'objectif national de l'organisation Santé Publique France est de 95%²⁵. En effet, la France est un des premiers pays au monde où l'on pense

que la vaccination n'est pas sûre pour la santé²⁹. Depuis le 1er janvier 2018, la loi rend obligatoire en France la réalisation de 11 vaccins³⁰, incluant donc le méningocoque de type C afin de lutter contre sous vaccination. Cette modification vaccinale pourra-t-elle entraîner une modification de l'incidence et de la mortalité liée aux sepsis dans la population pédiatrique au cours des prochaines années ?

La vaccination à l'origine de l'émergence de nouvelles bactéries ?

L'étude Splapbach¹⁵ d'Australie et Nouvelle-Zélande a eu lieu sur deux périodes distinctes de 6 ans : 2002-2007 et 2008-2013. La vaccination anti-méningococcique pour le type C a été mise en place à partir de 2003 en Australie³¹ et 2004 en Nouvelle-Zélande³². Le taux de couverture vaccinale pour l'Australie était de 94% en 2007. Dans cette étude, on observe que le méningocoque était la bactérie la plus fréquemment retrouvée sur la première période (287 cas soit 14% des sepsis). Sur la seconde période, le méningocoque n'était plus responsable que de 6 % des sepsis (152 cas) ($p < 0.0001$). En revanche, le nombre de sepsis liés à d'autres bactéries a augmenté, dont notamment le staphylocoque à coagulase négative ($p < 0.0001$), les streptocoques A et B ($p = 0.002$), les klebsielles ($p = 0.0002$) et les « autres bactéries/non étiquetées » ($p < 0.0001$), pour un nombre total de cas de sepsis finalement stable entre les deux périodes. La nouvelle loi sur l'obligation vaccinale peut-elle modifier l'épidémiologie bactérienne et ainsi être à l'origine de l'émergence de nouvelles bactéries ?

Conclusion

Cette étude a permis de constater que l'épidémiologie des sepsis en pédiatrie est très différente entre les pays à revenu élevé, en effet, le taux de mortalité varie de 5% à 18% et l'épidémiologie bactérienne est propre à chaque pays. Cependant, il est difficile de conclure sur les causes de ces différences. En effet, la majorité des études épidémiologiques sur les sepsis en pédiatrie présente les mêmes limites. La première est l'utilisation le plus souvent de bases de données rétrospectives, utilisant des codages de classification internationale des maladies (CIM-9/CIM-10)^{12,13} non conçus spécifiquement pour les sepsis. Il serait nécessaire de mettre en place de grandes cohortes prospectives pour éviter les biais liés au codage. La deuxième est qu'une grande proportion des sepsis est présumée plutôt que confirmée. Par exemple, de nombreux enfants, fébriles, sont identifiés comme « sepsis » alors qu'il n'y a pas d'infection avérée, tandis que des enfants atteints d'une cause virale avec des signes de dysfonction respiratoire ne seront, le plus souvent, pas étiquetés comme un sepsis par le clinicien. La troisième limite est l'absence, dans la plupart des études, de catégorisation entre les sepsis communautaires et les sepsis nosocomiaux, ce qui peut entraîner un biais sur l'épidémiologie et la morbi-mortalité.

La résolution de 2017¹ de l'Organisation Mondiale de la Santé sur les sepsis en pédiatrie reconnaît qu'il y a un manque de données fiables sur l'incidence et la morbidité des sepsis. Le sepsis reste un poids important pour la santé publique, estimé à 3 millions d'épisodes de sepsis en néonatalogie et 1,2

million d'épisodes en pédiatrie par an dans le monde. Il est nécessaire de redéfinir le sepsis en pédiatrie en se basant par exemple sur la définition des sepsis chez l'adulte modifiée en 2016³³ avec pour objectif de repérer les enfants plus graves, sans pour autant modifier les traitements proposés³⁴. Une prochaine étude pourrait s'intéresser à comparer à nouveau les taux de mortalité entre les pays à revenu élevé avec la nouvelle définition des sepsis en pédiatrie.

Annexes

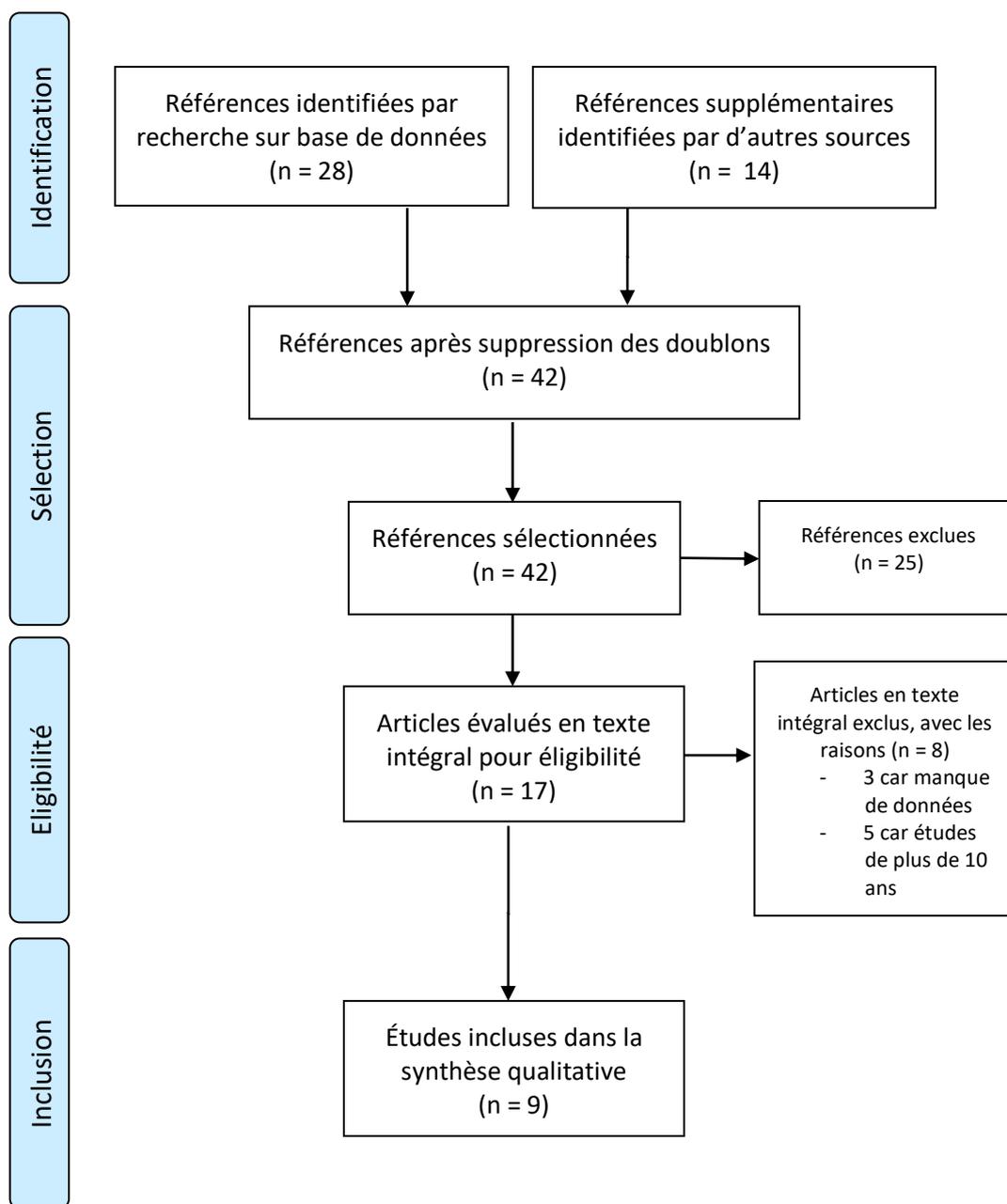


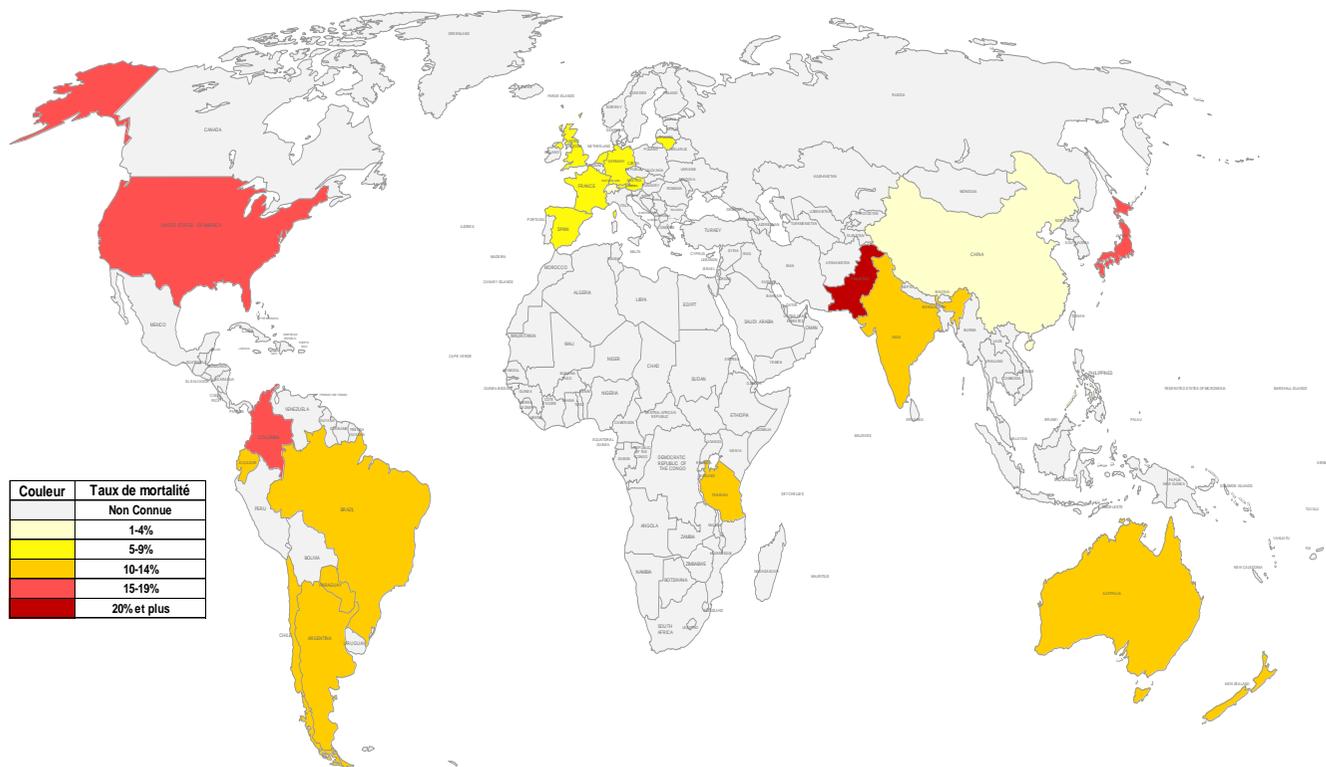
FIGURE 1 : Flow chart : sélection des études
n : nombre d'étude

Tableau 1 : Description des études sélectionnées

Etude	Sphlabach / Australie-Nouvelle Zelande	PIGS-Schalpbach/Suisse	DIABACT 3 / France	DIABACT 4 / France	EUCLIDS / Europe	Shime/Japon	REPEM / International	Balamut / USA	Thompson et Kissoon / Canada
Retrospective / Prospective	Rétrospective	Prospective	Prospective	Prospective/retrospective	Prospective	Prospective	Retrospective	Retrospective	Retrospective
Multicentrique	10 CH en Australie et Nouvelle Zelande Utilisation de la base de données ANZPIC (Australian and New Zealand Paediatric Intensive Care)	5 CHU et 5 CHR suisses	HUGO (hopitaux-universitaire du grand ouest) 6 CHU	12 CHU en France	52 CHU dans 7 pays européens (Autriche 9, Allemagne 7, Lituanie 1, Pays bas 5, Espagne 9, Suisse 8 et Royaume uni 13)	9 CHU au Japon	16 services d'urgence pediatrique dans 12 pays differents (5 Belgique, 1 Pays bas, 1 France, 1 Arabie Saoudite, 1 turque, 1 USA, 1 Angleterre, 1 Espagne, 1 Portugal, 1 Suisse, 1 Italie, 1 Israel)	44 hopitaux pediatriques aux USA Utilisation de la base de données Pediatric Health Information Systems database	Utilisation de la base de données de l'institut canadien d'information de la santé
Type etude	Épidémiologique cohorte	Épidémiologique cohorte	Épidémiologique	Epidemiologique	Epidemiologique cohorte	Epidemiologique	Epidemiologique	Epidemiologique cohorte	Epidemiologie cohorte
Date	2002-2013	01/01/2011-31/12/2015	2009/2014	2015-2018	07/2012-01/2016	1/01/2007-21/12/2009	05/2010-09/2011	2004-2012	2004-2009
Objectif	Etude épidémiologique des infections bactériennes	Etude épidémiologique et la sévérité des sepsis confirmés par hémocultures positives	Étude épidémiologique sur les infections bactériennes évitables par vaccination	Etude pour construire et valider un outil de repérage automatiques des parcours de soins à risques de suboptimalité des soins permettant d'évaluer la performance du système de soins	Etude épidémiologique descriptive des enfants admis en unités de soins intensifs pour une infection communautaire	Etude épidémiologique descriptive des enfants admis en unités de soins intensifs pour un sepsis sévère	Etude épidémiologique descriptive des enfants admis aux services des urgences pour un sepsis sévères avec des signes hypoperfusions.	Etude épidémiologique descriptive de l'évolution de la prevalence, de la prise en charge et de la mortalité sepsis sévère en pediatrie	Etude épidémiologique descriptive des hospitalisations pour des sepsis au canada.
Inclusion	Tous les enfants de - 16 ans admis en unité de soin intensif	Les enfants de - de 17 ans avec une hémoculture positive et une SRIS	Enfants entre 1 mois à 16 an admis en USI ou décédés avant l admission avec un prelevement bacterien positif ou/et un SRIS	Inclusion des enfants de 0 mois à 18 ans admis en réanimation pediatrique avec une infection bacterienne communautaire sévère	Enfants âgés de 29 jours à 18 ans admis en unité de soin intensif pour un infection communautaire	Inclusion des enfants de 0 de 15 ans admis en unité de soin intensif avec une sepsis sévère.	Inclusion de tous les enfants de 1 mois à 16 ans avec des signes de sepsis communautaire et des signes hypoperfusions	Inclusion de tous les enfants de - 18 ans hospitalisés pour un sepsis sévère/ choc septique.	Inclusion de tous les enfants de - de 18 ans hospitalisés pour un sepsis
Exclusion	Les prématurés traités en neonatale	Hémocultures isolées liés à une contamination et enfant après une autogreffe de moelle, les infection fongiques	Infections nosocomiales, les infections non bactériennes	Infections nosomiales et les infections virales	Infections nosocomiales	Manque de donnée	Infections nosocomiales, manque de donnée.	-	-
Classification des groupes	1 infection invasive 2 sepsis 3 choc septique définition SSG 4 pas d infection invasive	1 Enfants sains, 2 Néonatale (- 28 jours), 3 Enfants avec comorbidite	1 les infections liées au meningocoque 2 les infections liées au pneumocoques 3 les infections avec une autre bacteries	-	1 : Enfants de 29 jours à 1 an 2 : Enfants 1 à 5 ans 3 : Enfants de 5 à 12 ans 4 : Enfants de 12 à 18 ans	1 : Enfants de - de 31 jours 2 : Enfants 1 mois à 1 an 3 : Enfants de 1 à 12 ans 4 : Enfants de 13 à 15 ans	1 : Bon pronostic 2 : Mauvais pronostic	1 : Enfants de 0 jours a 2 mois 2 : Enfants de 2 mois à 12 mois 3 : Enfants de 1 an à 4 ans 4 : Enfants de 5 ans à 9 ans 5 : Enfants de 10 ans à 14 ans 6 : Enfants de 15 ans à 18 ans	1 : Neonat 2 : Enfants de 0 jours a 2 mois 3 : Enfants de 3 mois à 23 mois 4 : Enfants de 2 an à 4 ans 5 : Enfants de 5 ans à 12 ans 6 : Enfants de 13 ans à 17 ans
Critère principal	La mortalité lors de l'hospitalisation	La mortalité dans les 30 jours suivants le sepsis	La mortalité	La mortalité	La mortalité lors de l'hospitalisation	La mortalité dans les 28 jours suivant hospitalisation	La mortalité	La mortalité	La mortalité
Nombre inclusions	N = 11 574 - 6688 pour infection invasive, - 2847 pour sepsis - 2039 pour choc septique	N =1181 épisodes pour 1096 enfants, - 382 E pour 379 enfants sains, - 402 E pour 391 néonatalogie - 397 pour 341 avec comorbidites	N=262 enfants avec 190 infections documentées : - 75 méningocoques - 49 pneumocoques	N= 521 enfants	N = 795 enfants : - 261 pour les enfants de 29 jours a 1 an - 278 pour les enfants 1 à 5 Ans - 151 pour les enfants de 5-12 ans -105 pour les enfants de 12-18 ans	N = 127 cas : - 261 pour les enfants de 29 jours a 1 an - 278 pour les enfants 1 à 5 Ans - 151 pour les enfants de 5-12 ans -105 pour les enfants de 12-18 ans	N = 176 cas - 166 avec un bon pronostic -10 avec un mauvais pronostic	N = 25 236 cas - 4 656 pour les enfants de 0 jours a 2 mois - 3 688 pour les enfants de 2 mois à 12 mois - 5 273 pour les enfants de 1 an à 4 ans - 3 358 pour les enfants de 5 ans à 9 ans - 4 274 pour les enfants de 10 ans à 14 ans - 3 987 pour les enfants de 15 ans à 18 ans	N = 20 130 cas - 11 325 pour les enfants de neonate - 3 787 pour les enfants de 0 à 2 mois - 1 713 pour les enfants de 2 mois à 2 ans - 990 pour les enfants de 2 ans à 4 ans - 1 284 pour les enfants de 5 ans à 12 ans - 1 031 pour les enfants de 13 ans à 17 ans
Proportion bactérie identifiée	1989/4436. 45%	100% 1181/1181	190/262 soit 72%	473/521 soit 90%	428/795 (54%)	95/127 (75%)	98/176 (55%)	Pas identification	8652/20130 (42%)
Proportion type de bacterie	2002-2007 31% 2008-2013 14% Meningocoque 7% 4,5% Pneumocoque	2% Meningocoque 10% Pneumocoque 88% Autres bactéries	28% Meningocoque 18% Pneumocoque 47% Autres bacteries	18% Meningocoque 18% Pneumocoque 64% Autres bacteries	31% Méningocoque 18% Pneumocoque 51% d'autres bactéries	0% Méningocoque 4% Pneumocoque 96% d'autres pathogènes	25% Méningocoque 11% Pneumocoque 64% Autres bactéries	Pas identification	6% Pneumocoque 94% Autres bactéries
Résultats	Diminution de la mortalité pour les infections invasives et sepsis et pas pour les chocs septiques entre 2002-2007 et 2008-2013	Epidémiologie des bactéries à l'origine des sepsis	Possibilité de réduire la morbi-mortalité de 25% avec une vaccination à jour	-	Les infections bactériennes sont responsables d'une part importante de la morbi-mortalité dans les pays à hauts revenus.	Les sepsis sévères correspond à 1,4 % des admissions en soins intensif et la mortalité est de 19 %	La prise en charge aux urgences a permis un passage dans les soins intensifs.	La prévalence des sepsis sévères en pediatrie a augmenté sur la période de l'étude (9 ans) et la mortalité a diminué.	Les sepsis sont une cause importante de la morbi-mortalité en pediatrie
Proportion de mortalité liée à une infection bactérienne	6,5% de mortalité (765 enfants)	7% de mortalité (82 enfants)	10% de mortalité (28 enfants)	5% de mortalité (26 enfants)	6 % de mortalité (51 enfants)	19% de mortalité (23 enfants)	4,5 % de mortalité (8 enfants)	22 % de mortalité (5536 enfants)	5 % de mortalité

**Tableau 2 : Données extraites des études sélectionnées
les populations, les proportions des bactéries à l'origine des sepsis , les localisations et les taux de mortalité**

Etudes		Sphlapbach Australie Nouvelle-Zelande	PIGS- Schalpbach Suisse	DIABACT 3 France	DIABACT 4 France	EUCLIDS Europe	Shime Japon	REPEM	Balamuth USA	Thompson et Kissoon Canada
Nombre de cas apres exploitation des données		4886	779	262	521	795	119	176	20 608	8 805
Sexe n (%)	Garçon	2687 (55)	451 (58)	145 (55)	288 (57)	428 (54)	56 (47)	87 (50)	9479 (46)	4901 (55)
	Fille	2199 (45)	328 (42)	117 (45)	216 (43)	367 (46)	63 (53)	89 (50)	11129 (54)	3904 (45)
Comorbidité n (%)	Oui	2296 (47)	397 (51)	199 (76)	121 (23)	450 (56)	35 (29)	63 (36)	14425 (70)	-
	Non	2590 (53)	382 (49)	63 (24)	400 (77)	345 (44)	84 (71)	113 (64)	6183 (30)	-
Taux immunisation du pays à 2 ans %	Meningocoque	91	72	48-68	72	89	0	-	0	88
	Pneumocoque	91	80	89	91	89	-	-	82	80
Nombre de bactérie identifié		1989	779	190	498	428	95	98	-	4196
Proportion parmi les bacteriémie n (%) IC à 95% [;]	Neisseria meningitidis	439 (22) [20 ; 24]	28 (4) [2 ; 5]	75 (39) [32 ; 47]	87 (18) [15 ; 22]	131 (31) [26 ; 35]	0 (0) [0 ; 4]	25 (26) [14 ; 28]	-	-
	Streptococcus pneumoniae	117 (6) [5 ; 7]	114 (15) [12 ; 17]	49 (26) [20 ; 32]	84 (18) [14 ; 21]	78 (18) [15 ; 22]	4 (4) [2 ; 10]	11 (11) [5 ; 15]	-	511 (12) [11 ; 13]
	Streptococcus A	237 (12)	50 (6)	14 (7)	36 (8)	-	7 (7)	5 (5)	-	184 (4)
	Staphylococcus aureus	460 (23)	129 (17)	15 (8)	49 (10)	-	27 (28)	5 (5)	-	532 (13)
	Staphylococcus a coagulase negative	24 (1)	49 (6)	-	39 (8)	-	14 (15)	7 (7)	-	845 (20)
	Escherichia coli	173 (9)	146 (19)	11 (6)	-	-	5 (5)	15 (15)	-	600 (15)
	Pseudomonas spp	123 (6)	20 (3)	-	-	-	11 (12)	6 (6)	-	138 (3)
	Autre bactérie	416 (21)	243 (30)	26 (13)	178 (38)	219 (51)	27 (29)	24 (25)	-	1386 (33)
Symptômes cliniques n (%)	Meningite	-	60 (8)	85 (32)	191 (36)	182 (23)	19 (16)	42 (23)	-	-
	Pneumonie	-	90 (11)	41 (16)	77 (15)	149 (19)	26 (22)	18 (10)	-	-
	Autre localisation	-	629 (81)	136 (52)	230 (44)	186 (24)	50 (42)	65 (37)	-	-
	Absence de localisation	-	0 (0)	0 (0)	23 (5)	278 (66)	24 (20)	53 (30)	-	-
Nombre de décès		505	37	28	26	51	22	8	3709	1274
Taux de mortalité		10%	5%	12%	5%	6%	18%	4,50%	18%	6%
Intervalle de confiance à 95% [;]		[8 ; 10]	[3 ; 6]	[7 ; 15]	[3 ; 7]	[5 ; 8]	[15 ; 31]	[2 ; 8]	[17 ; 18]	[6 ; 6]



Pays	Etudes	Taux de mortalité du sepsis
Allemagne	EUCLIDS	6%
Argentine	De Souza	14%
Autriche	EUCLIDS	6%
Australie	Sphlabach	10%
Bresil	De Souza	14%
Canada	Thompson et Kissoon	6%
Chine	Wang	3,50%
Chilie	De Souza	14%
Colombie	Jaramillo-Bustamant	18%
Equateur	De Souza	14%
Espagne	EUCLIDS	6%
France	DIABACT 4	5%
Inde	Ganjoo	10,50%
Japon	Shime	18%
Lithuanie	EUCLIDS	6%
Nouvelle Zelande	Sphlabach	10%
Pakistan	Khan	24%
Pays bas	EUCLIDS	6%
Paraguay	De Souza	14%
Royaume unis	EUCLIDS	6%
Tanzanie	Bleakly Kortz	14%
Suisse	PIGS-Schalpbach	4,50%
USA	Balamut	18%

Carte 1 : Taux de mortalité lié au sepsis en pédiatrie en fonction des pays incluant les données des études sélectionnées et des études non sélectionnées

Bibliographie

1. WHO | Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. *WHO* Available at:
<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/sepsis/en/>. (Accessed: 17th April 2019)
2. Child Mortality. *UNICEF DATA* Available at:
<https://data.unicef.org/topic/child-survival/under-five-mortality/>. (Accessed: 4th April 2019)
3. Dellinger, R. *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* **32**, 858–873 (2004).
4. Schlapbach, L. J. & Kissoon, N. Defining Pediatric Sepsis. *JAMA Pediatr.* **172**, 312–314 (2018).
5. International Sepsis Definitions Conference *et al.* 2001
SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* **29**, 530–538 (2003).
6. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* **315**, 801–810 (2016).
7. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review - The Lancet Respiratory Medicine. Available at:
[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(18\)30063-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(18)30063-8/fulltext). (Accessed: 11th September 2018)

8. Systematic review methodology in higher education: Higher Education Research & Development: Vol 31, No 5. Available at:
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07294360.2012.702735>.
(Accessed: 4th April 2019)
9. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J. Clin. Epidemiol.* **62**, 1006–1012 (2009).
10. World Bank Country and Lending Groups – World Bank Data Help Desk.
Available at:
<https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519>.
(Accessed: 4th April 2019)
11. 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.* **6**, 2–8 (2005).
12. Classification internationale des maladies (CIM 9) | CépiDc. Available at:
<https://www.cepiddc.inserm.fr/causes-medicales-de-deces/cim-9>. (Accessed: 4th April 2019)
13. Organisation mondiale de la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes CIM-10. 3, 3,.* (Organisation mondiale de la santé, 2009).
14. BiostaTGV - Statistiques en ligne. Available at:
<https://biostatgv.sentiweb.fr/?module=tests/chideux>. (Accessed: 4th April 2019)

15. Schlapbach, L. J. *et al.* Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* **15**, 46–54 (2015).
16. Epidemiology of blood culture-proven bacterial sepsis in children in Switzerland: a population-based cohort study - ScienceDirect. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S235246421730010X?via%3Dihub>. (Accessed: 4th April 2019)
17. Boeddha, N. P. *et al.* Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit. Care* **22**, (2018).
18. Shime, N. *et al.* Incidence and risk factors for mortality in paediatric severe sepsis: results from the national paediatric intensive care registry in Japan. *Intensive Care Med.* **38**, 1191–1197 (2012).
19. Paediatric community-acquired septic shock: results from the REPEM network study. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3631515/>. (Accessed: 4th April 2019)
20. Balamuth, F. *et al.* Pediatric Severe Sepsis in US Children’s Hospitals. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* **15**, 798–805 (2014).
21. Thompson, G. C. & Kissoon, N. Sepsis in Canadian children: a national analysis using administrative data. *Clin. Epidemiol.* **6**, 461–469 (2014).
22. de Souza, D. C. *et al.* Epidemiology of Sepsis in Children Admitted to PICUs in South America. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* **17**, 727–734 (2016).

23. Wang, Y. *et al.* An epidemiologic survey of pediatric sepsis in regional hospitals in China. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* **15**, 814–820 (2014).
24. Bou Monterde, R. *et al.* [Estimation of incidence and analysis of sepsis in an area of Valencia (Spain)]. *An. Pediatr. Barc. Spain 2003* **66**, 573–577 (2007).
25. Méningite à méningocoques. Available at: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>. (Accessed: 4th April 2019)
26. Campbell, H., Andrews, N., Borrow, R., Trotter, C. & Miller, E. Updated Postlicensure Surveillance of the Meningococcal C Conjugate Vaccine in England and Wales: Effectiveness, Validation of Serological Correlates of Protection, and Modeling Predictions of the Duration of Herd Immunity. *Clin. Vaccine Immunol. CVI* **17**, 840–847 (2010).
27. Meningococcal disease | Vaccine Knowledge. Available at: <http://vk.ovg.ox.ac.uk/meningococcal-disease>. (Accessed: 4th April 2019)
28. Méningocoque C / Données / Couverture vaccinale / Maladies à prévention vaccinale / Maladies infectieuses / Dossiers thématiques / Accueil. Available at: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture-vaccinale/Donnees/Meningocoque-C>. (Accessed: 4th April 2019)
29. Larson, H. J. *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine* **12**, 295–301 (2016).
30. LOI n° 2017-1836 du 30 décembre 2017 de financement de la sécurité sociale pour 2018 | Legifrance. Available at: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2017/12/30/CPAX1725580L/jo/texte>. (Accessed: 5th April 2019)

31. Services, D. of H. & H. Vaccine history timeline. Available at:
<https://www2.health.vic.gov.au:443/public-health/immunisation/immunisation-schedule-vaccine-eligibility-criteria/vaccine-history-timeline>. (Accessed: 4th April 2019)
32. Meningococcal B immunisation programme and MeNZBTM vaccine. *Ministry of Health NZ* Available at: <https://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/immunisation-programme-decisions/meningococcal-b-immunisation-programme-and-menzbtm-vaccine>. (Accessed: 4th April 2019)
33. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) | Critical Care Medicine | JAMA | JAMA Network. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2492881>. (Accessed: 18th September 2018)
34. Obonyo, N. G., Schlapbach, L. J. & Fraser, J. F. Sepsis: Changing Definitions, Unchanging Treatment. *Front. Pediatr.* **6**, (2019).

Vu, le Président du Jury
Professeur Christèle GRAS-LE GUEN PU-PH

Vu, le Directeur de Thèse
Professeur Christèle GRAS-LE GUEN PU-PH

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de Thèse : REVUE NARRATIVE : COMPARAISON DES TAUX DE MORTALITÉ LIÉS AUX INFECTIONS BACTERIENNES SÉVÈRES CHEZ LES ENFANTS DANS LES PAYS À REVENU ÉLEVÉ

RÉSUMÉ

Introduction : L'incidence des sepsis en pédiatrie est estimée à 3 millions d'épisodes en néonatalogie et 1,2 million en pédiatrie par an dans le monde, avec un taux de mortalité évalué à 1 à 5 % pour les sepsis et à 9 à 20% pour les sepsis sévères. Cependant, nous ne savons pas s'il existe une différence entre les pays à revenu élevé. L'objectif de cette revue narrative est de rechercher une différence du taux de mortalité lié au sepsis dans la population pédiatrique entre plusieurs pays à revenu élevé.

Matériel et méthode : Pour cette revue narrative, nous avons sélectionné puis extrait les données d'études épidémiologiques sur le sepsis en pédiatrie datant de moins de 10 ans. Le critère de jugement principal était la différence de taux de mortalité entre les pays. Les critères de jugement secondaires étaient les différences de proportions de sepsis à méningocoque et pneumocoque entre les pays.

Résultats : Notre recherche a identifié 42 études et 9 ont été incluses dans notre revue. La différence entre les taux de mortalité des études sélectionnées est significative ($p=2.297 \times 10^{-313}$) avec un taux de mortalité qui est au minimum à 4,5% (IC 95% 2-8) pour l'étude internationale REPEM et 5% (IC 95% 3-7) pour l'étude française DIABACT4 et au maximum à 18% pour l'étude japonaise Shime (IC 95% 17-18) et l'étude américaine Balamuth (IC 95% 17-18). La différence de proportion des sepsis lié au méningocoque et au pneumocoque était significative (respectivement, $p=2.757 \times 10^{-49}$ et $p=1.850 \times 10^{-30}$)

Conclusion : Il existe une grande diversité des sepsis en pédiatrie entre les pays à revenu élevé autant concernant le taux de mortalité que l'épidémiologie bactérienne.

MOTS-CLÉS

Sepsis, Pédiatrie, Enfant, Mortalité, Epidémiologie bactérienne, Revue Narrative