

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE ET DE TECHNIQUES MEDICALES

*Hémodynamique non invasive
et approche thérapeutique
du choc septique chez l'enfant*

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale CHIMIE BIOLOGIE
Discipline Science de la vie et de la santé
Spécialité Biomolécules, Pharmacologie, Thérapeutique

*présentée
et soutenue publiquement par*

Jean-Michel LIET

le 3 octobre 2005, devant le jury ci dessous :

Rapporteurs :

M. Alain MERCAT, professeur des universités – praticien hospitalier, Angers
M. Sylvain RENOLLEAU, professeur des universités – praticien hospitalier, Paris

Examineurs :

M. Francis LECLERC, professeur des universités – praticien hospitalier, Lille
M. Gilles POTEL, professeur des universités – praticien hospitalier, Nantes

Directeur de thèse :

M. Jean-Christophe ROZE, professeur des universités – praticien hospitalier, Nantes

Table des matières

<u>TABLE DES MATIERES</u>	3
<u>LISTE DES ABREVIATIONS</u>	5
<u>1. INTRODUCTION</u>	6
<u>2. LE CHOC SEPTIQUE CHEZ L'ENFANT</u>	8
<u>SPECIFICITES PHYSIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES DU CHOC SEPTIQUE CHEZ L'ENFANT</u>	8
<u>LE CHOC SEPTIQUE EN REANIMATION PEDIATRIQUE</u>	10
<u>AVANCEES RECENTES DANS LE TRAITEMENT DU CHOC SEPTIQUE</u>	20
<u>3. MODELE EXPERIMENTAL</u>	23
<u>MISE AU POINT D'UN MODELE EXPERIMENTAL DE CHOC SEPTIQUE</u>	23
<u>PUBLICATION : MODELE EXPERIMENTAL</u>	27
<u>MONITORAGE DU DEBIT CARDIAQUE PAR THERMODILUTION TRANSPULMONAIRE</u>	29
<u>4. REMPLISSAGE VASCULAIRE : INTERET POTENTIEL DES HEA CHEZ LE NOUVEAU-NE</u>	36
<u>INTRODUCTION</u>	36
<u>PUBLICATIONS : HEA ET NOUVEAU-NE</u>	39
<u>ECHOCARDIOGRAPHIE ET MESURE DU DEBIT CARDIAQUE</u>	56
<u>PARAMETRES PREDICTIFS DE L'EFFICACITE D'UN REMPLISSAGE</u>	60
<u>5. VASOCONTRICION SYSTEMIQUE : DOPAMINE ET PRESSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES DU NOUVEAU-NE</u>	62
<u>INTRODUCTION</u>	62
<u>PUBLICATION: DOPAMINE ET HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE</u>	65
<u>DISCUSSION</u>	69
<u>6. PERFUSION TISSULAIRE : SEPSIS ET MILRINONE</u>	72
<u>INTRODUCTION</u>	72
<u>PUBLICATION : MILRINONE ET SEPSIS</u>	76
<u>DISCUSSION</u>	82
<u>7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</u>	84
<u>8. REFERENCES</u>	86
<u>9. LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX</u>	104
<u>ANNEXES</u>	106
<u>ANNEXE 1 : SPECIFICITES PHYSIOPATHOGENIQUES ET THERAPEUTIQUES DU CHOC SEPTIQUE</u>	

<u>CHEZ L'ENFANT.....</u>	107
<u>ANNEXE 2 : MONITORAGE ET SURVEILLANCE HEMODYNAMIQUE D'UN ENFANT EN CHOC SEPTIQUE.....</u>	114
<u>ANNEXE 3 : TITRES ET TRAVAUX.....</u>	122

Liste des abréviations

DC : débit cardiaque
 DCC : débit cardiaque continu
 Δ PP : variabilité de la pression artérielle pulsée
 DVG : débit ventriculaire gauche
 ECMO : assistance extracorporelle
 EVLW : eau pulmonaire extravasculaire
 FC : fréquence cardiaque
 FEG : fraction d'éjection globale
 GEDV : volume cardiaque diastolique total
 IFC : index de fonction cardiaque
 IPE : inhibiteur des phosphodiesterases
 ITBV : volume sanguin intrathoracique
 ITV : intégrale temps vitesse
 MAFV: vitesse moyenne aortique
 PAM : pression artérielle moyenne
 PAPO : pression artérielle pulmonaire d'occlusion
 PELOD : score pédiatrique de défaillance d'organe (*pediatric logistic organ dysfunction*)
 PRISM : score pédiatrique prédictif de mortalité (*pediatric risk of mortality*)
 PVC : pression veineuse centrale
 RVS : résistances vasculaires systémiques
 SA : surface de l'anneau aortique
 SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
 SpO₂ : saturation percutanée de l'hémoglobine en oxygène
 SvcO₂ : saturation veineuse centrale de l'hémoglobine en oxygène
 VVS : variabilité du volume systolique

1. INTRODUCTION

Si la mortalité en cas de choc septique est plus faible chez l'enfant que chez l'adulte, elle reste le plus souvent supérieure à 10% et est à l'origine d'une morbidité non négligeable. La recherche clinique dans le cadre du choc septique de l'adulte est abondante. Néanmoins, l'enfant, et à plus forte raison le nouveau-né, présentent de nombreuses particularités (chapitre 2), si bien que les résultats des travaux réalisés chez l'adulte ne sont pas toujours transposables à l'enfant.

Cette thèse qui a pour thème le choc septique chez l'enfant explore successivement trois volets du

traitement hémodynamique d'un choc septique que sont le remplissage vasculaire, la vasoconstriction systémique et l'optimisation de la perfusion tissulaire.

Dans un premier temps (chapitre 3), nous avons réalisé un modèle animal de choc septique qui, d'une part nous permettra de développer un nouvel outil hémodynamique faisant appel à la thermodilution transpulmonaire, et d'autre part nous permettra par la suite d'explorer l'action d'un inhibiteur des phospho-diesterases sur l'hémodynamique générale et la perfusion tissulaire.

Dans un second temps (chapitre 4), un hydroxyethyl-amidon, colloïde jusqu'à présent très peu utilisé en pédiatrie, a été exploré du point de vue de la tolérance rénale, puis du point de vue hémodynamique par étude échocardiographique et Doppler. En effet, ce soluté de remplissage pourrait diffuser plus difficilement au travers des membranes, ce qui présente un intérêt chez le nouveau-né naturellement prédisposé à présenter un syndrome de fuite capillaire.

Dans un troisième temps (chapitre 5), la dopamine, vasoconstricteur utilisé en première ligne chez l'enfant, est étudiée par rapport à son retentissement sur les pressions artérielles pulmonaires du nouveau-né dont l'augmentation peut précipiter l'organisme vers l'hypoxémie réfractaire, à cet âge où le canal artériel est encore perméable.

Enfin, la milrinone a été utilisée en première ligne dans le cadre d'un choc septique expérimental (chapitre 6). Ses effets hémodynamiques ont été analysés en dehors de tout remplissage et avant tout traitement par vasoconstricteur. En effet, malgré des études cliniques favorables chez l'enfant, cette molécule est très peu utilisée dans le cadre du sepsis en raison de la crainte de majorer l'hypotension si la volémie n'est pas optimale.

L'ensemble de ce travail est précédé d'une synthèse des données et surtout des définitions du choc septique chez l'enfant qui ont été récemment réactualisées (chapitre 2).

2. LE CHOC SEPTIQUE CHEZ L'ENFANT

Spécificités physiopathogéniques et thérapeutiques du choc septique chez l'enfant.

Le choc septique qu'il se développe chez un enfant ou chez un adulte garde de très nombreuses similitudes. Néanmoins, il serait erroné de considérer l'enfant comme un petit adulte. Le choc septique de l'enfant présente en effet de nombreuses particularités [Liet 2001 ; ANNEXE 1].

En période néonatale, la circulation pulmonaire est instable, avec un risque élevé de retour à une circulation cardio-pulmonaire de type fœtal qui exclut à 80% le système pulmonaire par un système de shunt au travers du canal artériel et du foramen ovale [Rasanen 1996]. Ce retour à une circulation de type fœtal s'accompagne le plus souvent d'une hypoxémie réfractaire.

En période néonatale, tout oedème pulmonaire va inactiver le surfactant qui fait déjà souvent défaut chez l'enfant prématuré, accroissant ainsi le risque de détresse respiratoire [Kobayashi 1991, Pryhuber 1991].

Le ventricule gauche fait face à la naissance après le clampage du cordon à une augmentation importante de sa postcharge, travaille au maximum de ses possibilités grâce à une stimulation sympathique submaximale et ne peut guère s'adapter à une demande accrue [Sidi 1992].

Les défenses immunitaires sont immatures [Lewis 2001] et cette immunodéficiences participe au fait que les enfants âgés de 0 à 4 semaines représentent à eux seuls un tiers de la population

pédiatrique avec sepsis sévère [Watson 2003].

Tant en période néonatale (de 0 à 28 jours de vie) qu'en période pédiatrique (de 28 jours à 18 ans), les germes responsables du sepsis varient selon l'âge [Jacobs 1990].

La répartition de l'eau totale dans les différents compartiments hydriques de l'organisme et la vitesse de renouvellement des fluides diffèrent en fonction de l'âge [Hochman 1979]. En cas de choc septique, une réanimation très rapide et agressive, souvent basée sur un remplissage abondant, est un paramètre essentiel pour la survie [Ngo 2001, Carcillo 1991, Han 2003]. Ce remplissage vasculaire nécessite souvent un volume de 40 à 60 mL/kg, et parfois beaucoup plus [De Kleijn 2002, Riordan 1999, Min 1975].

L'adaptation cardio-vasculaire pour faire face aux différentes agressions passe chez le jeune enfant d'avantage par une augmentation de la fréquence cardiaque que par une augmentation du volume d'éjection [Schwartz 2001, Crone 1980], et en cas de choc septique, la fonction myocardique semble plus souvent et plus précocement altérée [Mercier 1988]. Par ailleurs, la normalisation de la tension artérielle n'est pas un objectif suffisant pour s'assurer de l'efficacité de la réanimation, car les enfants peuvent compenser la chute des tensions artérielles par une vasoconstriction périphérique intense associée néanmoins à une perfusion tissulaire insuffisante [Dellinger 2004]. Contrairement à l'adulte, c'est la persistance d'un bas débit cardiaque, plus que la persistance de résistances systémiques effondrées, qui est associé à la mortalité du choc septique [Pollack 1984, Pollack 1985, Carcillo 1989, Monsalve 1984, Mercier 1988, Simma 1997, Walther 1985, Ferdman 1998, Feltes 1994, Ceneviva 1998].

Le nombre de récepteurs adrénergiques semble varier aussi en fonction du développement de l'organisme [Shaul 1991, Whitsett 1981] et les catécholamines présentent des particularités pharmacocinétiques différentes de celles retrouvées chez l'adulte [Seri 1998, Padbury 1990, Perez 1986].

La taille même de l'organisme de l'enfant vient compliquer la prise en charge et le monitoring, par la difficulté des accès veineux et par l'impossibilité de recourir à certaines techniques d'évaluation hémodynamique comme celles qui nécessitent un cathétérisme artériel pulmonaire [Liet 2004 ; ANNEXE 2].

Le choc septique en réanimation pédiatrique

Définitions.

En 1989 par Bone et al. ont précisé pour la première fois les différents degrés du « syndrome septique » [Bone 1989] : syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS), sepsis (SIRS + infection), sepsis sévère (sepsis avec défaillance d'organe, hypoperfusion tissulaire ou hypotension artérielle), choc septique (sepsis avec hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire adéquat). Ces définitions ont été revues avant de faire l'objet d'un consensus entre les différentes sociétés savantes européennes et nord-américaines lors d'une conférence internationale en 2001 [Levy 2003]. Ces différentes définitions initialement développées chez l'adulte ont du être adaptées à l'enfant.

En pédiatrie, malgré les premiers travaux de Hayden [Hayden 1994] et de Saez-Llorens [Saez-Llorens 1993], des définitions variées du sepsis ont été utilisées dans les études cliniques qui ont inclus des enfants atteints d'un sepsis grave, entravant la comparaison et la synthèse des

différents résultats pédiatriques. Un regain d'intérêt pour ces définitions a réapparu lors de la conception de l'étude sur la protéine c activée dans laquelle 600 enfants devaient être inclus à travers le monde. Carcillo et al. ont décrit le choc septique en s'appuyant sur la tachycardie et cinq signes cliniques de bas débit (vigilance, temps de recoloration cutané, pouls, aspect des extrémités, diurèse) (Tableau 1) [Carcillo 2002]. Ce sont ces définitions qui ont été reprises dans la conférence internationale de 2001 sur les définitions du sepsis [Levy 2003].

Tableau 1. Diagnostic clinique de choc septique chez l'enfant

(collège américain de *Critical Care Médecine* [Carcillo 2002], conférence internationale de 2001 sur les définitions du sepsis [Levy 2003]).

	Nouveau-né à terme	Nourrisson de 1 mois à 1 an	Nourrisson de 1 an à 2 ans	Enfant 2 ans à 7 ans	Enfant 8 ans à 15 ans
► Infection suspectée avec hyperthermie (> 38,5°C) ou hypothermie (< 36°C)					
► Tachycardie (peut être absente en cas d'hypothermie)	> 180	> 160	> 140		
► Signes d'hypoperfusion + + +	<ul style="list-style-type: none"> - altération de la conscience : irritation inconsolable, ou absence d'interaction avec ses parents, ou ne pouvant pas être réveillé - temps de recoloration :: allongé > 2 secondes (choc froid) ou instantané (choc chaud) - pouls périphériques : faibles (choc froid), ou bondissants (choc chaud) - extrémités froides et marbrées (choc froid) - oligurie (< 1 mL/kg/h) 				
► Hypotension artérielle : PAM-PVC en mm d'Hg (en cm d'eau) (est inconstante car signe tardif chez l'enfant)	< 40 (55)	< 45 (60)	< 50 (65)		

PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale.

En 2002, une conférence pédiatrique internationale a établi un consensus à la fois sur les définitions des différents degrés du sepsis et de la défaillance d'organe chez l'enfant (Tableaux 2 et 3) [Goldstein 2005].

L'un des objectifs de cette troisième génération de définitions pédiatriques a été notamment d'améliorer la performance de la recherche clinique sur le sepsis en pédiatrie en fournissant des critères précis au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) pédiatrique et à la défaillance d'organe. Cette dernière a un grand intérêt chez l'enfant comme critère de jugement de l'efficacité des thérapeutiques sur le choc septique en raison du taux de mortalité relativement faible dans cette classe d'âge [Curley 2005].

Par ailleurs, ces définitions ont aussi un intérêt clinique. Elles permettent de préciser le niveau de

gravité. Le degré de sepsis (SIRS, sepsis, sepsis sévère, choc septique) et la défaillance d'organe (évaluée par le score PELOD [Leteurtre 2003]) ont une influence cumulative sur le risque de mortalité [Leclerc 2005]. Le sepsis aggrave le risque de décès chez les enfants ayant une défaillance d'organe, mais la défaillance d'organe augmente aussi le risque de décès chez les enfants ayant un sepsis.

Ces dernières définitions issues d'un travail collégial conséquent gardent des limitations. Les tranches d'âge retenues profiteraient d'être alignées sur celles déjà utilisées comme par exemple par les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Les critères retenus pour la défaillance d'organes sont dichotomiques et perdent ainsi de la précision. Contrairement à l'adulte, l'enfant peut être en état de choc sans être hypotendu et la distinction sepsis sévère et choc septique est alors artificielle. Enfin, ces définitions sont statiques et peuvent être difficiles à utiliser pour rendre compte d'un processus dynamique comme le sepsis qui présente des variations rapides dans le temps.

Tableau 2. Définitions pédiatriques du SIRS, de l'infection, du sepsis, du sepsis sévère, et du choc septique

(conférence pédiatrique internationale sur le sepsis [Goldstein 2005])

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) :

présence **d'au moins un des 2 signes suivants, la température ou le décompte des leucocytes étant anormal :**

- hyperthermie $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ou hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$
- tachycardie inexplicée OU pour l'enfant de moins de 1 an bradycardie inexplicée
- polypnée ou ventilation mécanique pour un processus aigu
- hyperleucocytose ou leucopénie ou $>10\%$ neutrophiles immatures

Infection :

Infection suspectée ou prouvée OU tableau clinique associé à une haute probabilité d'infection

Sepsis :

SIRS associé à une infection suspectée ou prouvée

Sepsis sévère :

Sepsis avec en plus l'un des éléments suivants

- Défaillance cardiovasculaire
- Syndrome de détresse respiratoire aiguë
- 2 ou plus autres défaillances d'organes (Tableau 3)

Choc septique :

Sepsis avec défaillance cardiovasculaire (Tableau 3)

SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

Tachycardie	Bradycardie	Polypnée	Leucocytes	Pression systolique
(/mn)	(/mn)	(/mn)	(x 10³ /mm³)	(mmHg)

0 jour à 1 semaine	> 180	< 100	> 50	>34	<65
1 semaine à 1 mois		> 40	>19,5 ou <5		<75
1 mois à 1 an	<90		> 34	>17,5 ou <5	<100
2 à 5 ans	> 140	na	> 22	>15,5 ou <6	<94
6 à 12 ans	> 130	na	> 18	>13,5 ou <4,5	<105
13 à 18 ans	> 110	na	> 14	>11 ou <4,5	<117

Na : non applicable

Tableau 3. Critères de défaillance d'organe

(conférence pédiatrique internationale sur le sepsis [Goldstein 2005])

Défaillance cardiovasculaire : présence malgré l'administration d'un remplissage intraveineux isotonique ≥ 40 mL/kg en 1 heure d'un des critères suivants

- hypotension (voir Tableau 2)
- nécessité d'une drogue vasoactive pour maintenir la pression artérielle
- 2 éléments parmi les suivants : acidose métabolique inexplicée (déficit en base > 5 mEq/L, lactacidémie > 2 fois la limite supérieure de la normale, oligurie ($< 0,5$ mL/kg/h), temps de recoloration cutanée > 5 secondes, différence de plus de 3°C entre la température centrale et périphérique

Défaillance respiratoire : présence d'un des critères suivants

- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ en l'absence de cardiopathie cyanogène ou de pathologie respiratoire préexistante
- $\text{PaCO}_2 > 20$ mmHg au-delà de la valeur de base
- Oxygénodépendance vérifiée ou $\text{FiO}_2 > 50\%$ pour maintenir une saturation $\geq 92\%$
- Recours à une ventilation mécanique invasive ou non-invasive

Défaillance neurologique : présence d'un des critères suivants

- score de Glasgow ≤ 11
- changement brutal de la vigilance avec diminution d'au moins 3 points par rapport au score de Glasgow habituel

Défaillance hématologique : présence d'un des critères suivants

- thrombopénie $< 80.000/\text{mm}^3$ ou diminution de 50% du taux de plaquettes par rapport à la plus haute valeur relevée dans les 3 jours précédents
- INR > 2

Défaillance rénale :

- créatininémie > 2 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge, ou augmentation > 2 fois la valeur de base

Défaillance hépatique : présence d'un des critères suivants

- bilirubine totale ≥ 4 mg/dL (non applicable aux nouveau-nés)
- ALAT > 2 fois la limite supérieure de la normale pour l'âge

INR : *International Normalized Ratio* (rapport temps de prothrombine témoin sur contrôle);
ALAT: alanine amino-transférase

Epidémiologie.

Le sepsis sévère, défini par un sepsis accompagné d'une défaillance d'organe aiguë, est une cause importante de mortalité et de morbidité [Angus 2001, Carcillo 2002]. Dans les pays industrialisés, le taux de mortalité est de 13,5% chez l'enfant [Kutko 2003] et de 35% chez l'adulte [Brun-Buisson 2004].

Une pathologie associée au sepsis sévère est retrouvée presque une fois sur deux chez l'enfant [Watson 2003]. Avant 1 an, il s'agit le plus souvent d'une pathologie pulmonaire chronique, alors que les pathologies neuromusculaires prédominent chez les enfants âgés de 1 à 9 ans et les pathologies relevant de l'oncologie chez les adolescents.

La morbidité associée au sepsis regroupe des défaillances d'organes prolongées, des séquelles neurologiques, des séquelles cutanées et des amputations distales [Martinot 1997, Hazelzet 1996, Anderson 1997].

Recommandations concernant le support hémodynamique

Le collège américain de la société *Critical Care Medicine* a publié en 2002 des recommandations concernant le support hémodynamique des patients de pédiatrie et de néonatalogie en choc septique et a formulé des objectifs thérapeutiques précis (Tableau 4) [Carcillo 2002]. Les recommandations pédiatriques ont été reprises par la campagne « survivre au sepsis » [Dellinger 2004] et sont résumées dans la Figure 1. Les recommandations néonatales sont résumées dans la Figure 2.

Tableau 4. Objectifs thérapeutiques

(collège américain de *Critical care Medicine* [Carcillo 2002])

Objectifs thérapeutiques	Première heure	Après la première heure
---------------------------------	----------------	-------------------------

pédiatrie	<ul style="list-style-type: none"> .Recoloration cutanée < 2 sec .Pouls normaux sans différence périphérie/troncs artériels proximaux, .Extrémités chaudes, .Diurèse > 1 mL /kg/h, .Conscience normale, .Pression artérielle normale pour l'âge 	<ul style="list-style-type: none"> .Recoloration cutanée < 2 sec .Pouls normaux sans différence périphérie/troncs artériels proximaux, .Extrémités chaudes, .Diurèse > 1 mL /kg/h, .Conscience normale, .Index cardiaque >3,3 et <6 L/mn/m² .PAM-PVC normale pour l'âge, .SvcO₂>70%, .Maximaliser la précharge
néonatalogie	<ul style="list-style-type: none"> .Recoloration cutanée < 2 sec .Pouls normaux sans différence périphérie/troncs artériels proximaux, .Extrémités chaudes, .Diurèse > 1 mL /kg/h, .Conscience normale, .Pression artérielle normale pour l'âge, .Différence SpO₂ sus et sous-ductale < 5%, .SpO₂>95% 	<ul style="list-style-type: none"> .Recoloration cutanée < 2 sec .Pouls normaux sans différence périphérie/troncs artériels proximaux, .Extrémités chaudes, .Diurèse > 1 mL /kg/h, .Conscience normale, .Pression artérielle normale pour l'âge, .Différence SpO₂ sus et sous-ductale < 5%, .SpO₂>95%, .SvcO₂>70%, .Absence de shunt droit-gauche, de régurgitation tricuspидienne, d'insuffisance cardiaque droite (échocardi)

PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale ; SpO₂ : saturation percutanée de l'hémoglobine en oxygène ; SvcO₂ : saturation veineuse centrale (ou dans la veine cave supérieure).

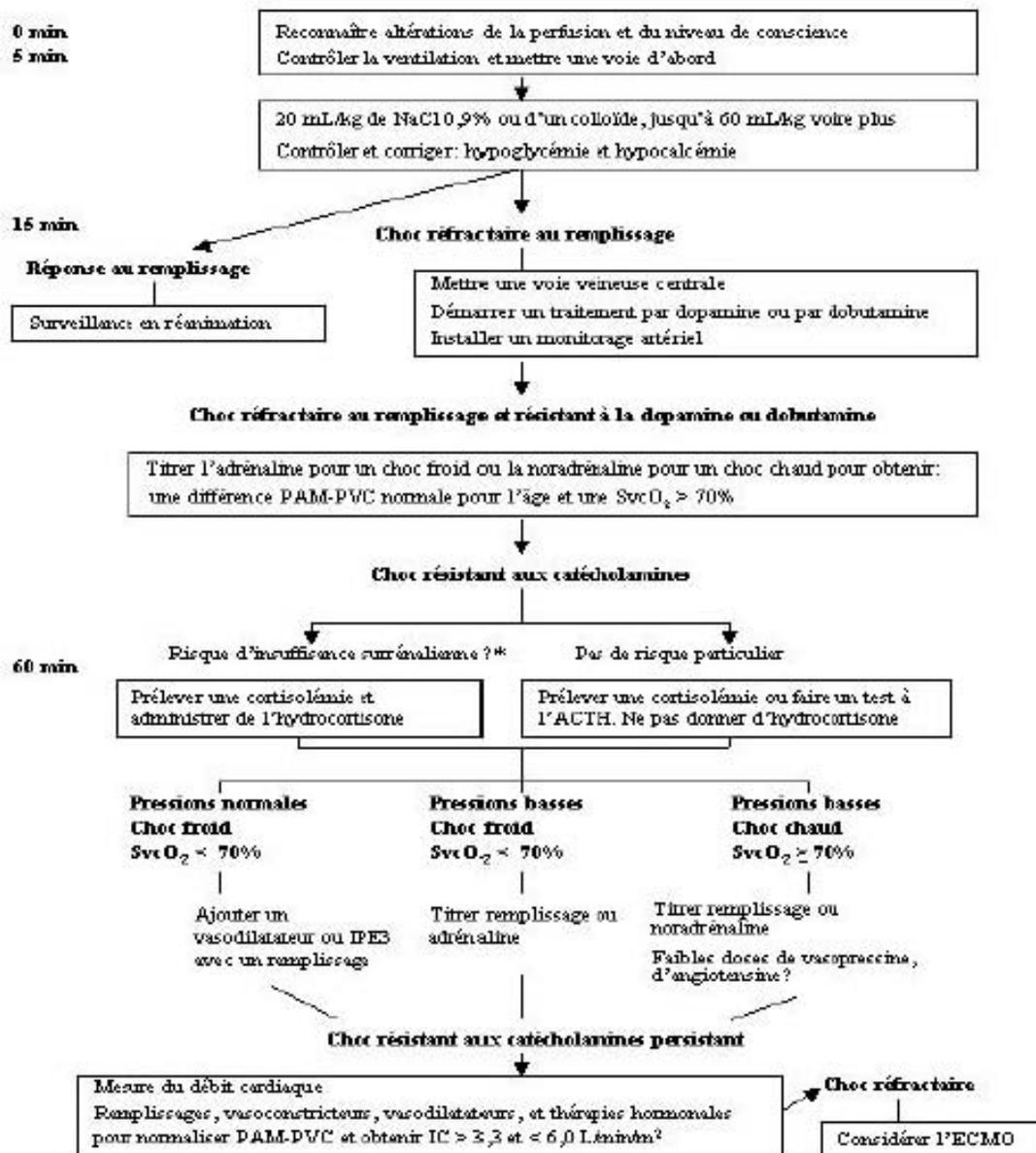


Figure 1. Recommandations concernant la prise en charge du choc septique de l'enfant (*Critical Care Medicine* [Carcillo 2002], campagne survivre au sepsis [Dellinger 2004])

SvcO₂: saturation veineuse centrale; PAM: pression artérielle moyenne; PVC: pression veineuse centrale; ACTH : hormone adrénocorticotrope; IPE : inhibiteur des phosphodiesterase; IC : index cardiaque; ECMO : assistance extra-corporelle

* Risque d'insuffisance surrénalienne = choc septique avec purpura, traitement antérieur par corticoïdes pour une maladie chronique, enfant avec pathologie hypophysaire ou surrénale.

En choc septique, insuffisance surrénale si cortisolémie < 180microg/L (496nmol/L) ou si 30 à

60 mn après test ACTH augmentation du cortisol ≤ 90 microg/l (248 nmol/L).

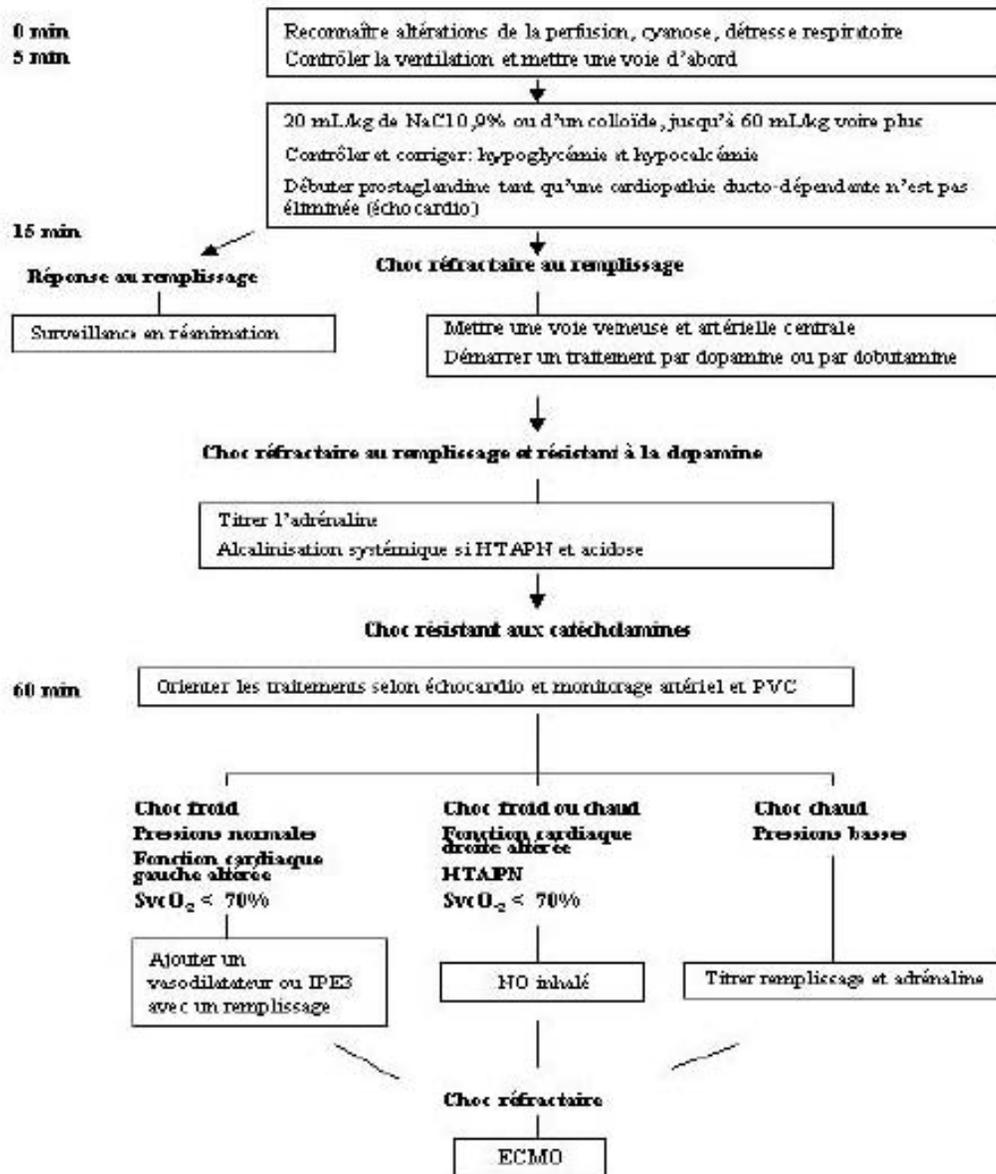


Figure 2. Recommandations concernant la prise en charge du choc septique chez le nouveau-né

(collège américain de *Critical Care Medicine* [Carcillo 2002])

HTAPN: hypertension artérielle pulmonaire néonatale; PVC : pression veineuse centrale ; SvcO₂: saturation veineuse centrale ; IPE3 : inhibiteur des phosphodiésterases type 3 ; NO : monoxyde d'azote ; ECMO : assistance extracorporelle.

Avancées récentes dans le traitement du choc septique

Le traitement optimal du choc septique demeure en pleine évolution avec de nombreuses avancées grâce à des travaux essentiellement réalisés chez l'adulte [Hotchkis 2003].

La protéine C activée a fait son entrée dans l'arsenal thérapeutique en réduisant la mortalité dans le choc septique [Bernard 2001, Dhainaut 2003], bien qu'elle augmente aussi le risque hémorragique [Warren 2002, Siegel 2002].

Le recours précoce à l'insuline pour contrôler l'hyperglycémie permet de réduire l'incidence du sepsis et de réduire la mortalité chez les patients bactériémiques (12,5% versus 29,5%) [Van den Berghe, 2001], avec un mécanisme qui reste débattu: restauration de la fonction phagocytaire des neutrophiles, effet anti-apoptose de l'insuline [Gao 2002]...

Rivers a montré qu'un traitement agressif et surtout précoce, basé sur des paramètres telles que la pression artérielle moyenne, la diurèse, la pression veineuse centrale, la saturation veineuse centrale de l'hémoglobine et l'hématocrite, réduit la mortalité [Rivers 2001].

L'étude SAFE a établi que si les remplissages vasculaires étaient faits avec de l'albumine 4% ou du NaCl 0.9% la mortalité était similaire à 28 jours (20,9% versus 21,1%), avec cependant une tendance à une surmortalité dans le sous-groupe sepsis rempli par NaCl 0.9% [Finfer 2004].

Une hormonothérapie substitutive par hydrocortisone à faible dose restaure la réponse contractile et pressive aux catécholamines et réduit la mortalité [Annane 2002].

Une ventilation mécanique réalisée avec des faibles volumes courants (≤ 6 mL/kg) permet de réduire les lésions pulmonaires induites par la ventilation et la mortalité [The Acute Respiratory Distress Syndrome Network 2000].

Le concept PIRO (*Prevention Infection Response Organ dysfunction*) pourrait aussi permettre mieux différencier la population des malades concernés par un choc septique et sélectionner des groupes de malade plus homogènes pour les études cliniques et les traitements spécifiques [Vincent 2003]. Cette classification, analogue au système TNM utilisé pour classer les tumeurs en grade, analyse les conditions prédisposant au sepsis (P), la nature et l'extension de l'infection (I), la nature et l'intensité de la réponse de l'hôte (R), et les défaillances d'organe associées (O).

Etudes pédiatriques récemment publiées

Une recherche électronique (*Pubmed*) sur les 5 dernières années des essais cliniques randomisés contrôlés pédiatriques concernant le sepsis sévère (à l'exclusion des études portant sur les vaccins, les antibiotiques et les pathologies tropicales) retrouve 5 études néonatales [Poindexter 2004, Edwards 2004, Kucukoduk 2002, Kamala 2002, Ahmad 2002], 2 études pédiatriques [De Kleijn 2003, Nahum 2002] et 5 études regroupant des enfants avec le plus souvent une majorité d'adultes [Busund 2002, Phu 2002, Tugrul 2002, Albertson 2003, Lopez 2004].

Les études néonatales ont conclu à l'échec d'une supplémentation en glutamine [Poindexter 2004], d'un traitement prophylactique cutané [Edwards 2004] ou de l'administration précoce de GCSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) [Kucukoduk 2002, Ahmad 2002] pour prévenir ou contrôler un sepsis, ou diminuer la mortalité globale. L'addition d'héparine dans l'alimentation parentérale réduit les incidents sur les cathéters centraux mais les résultats ne sont pas significatifs [Kamala 2002].

Les études pédiatriques ont permis de conclure à la bonne tolérance de la protéine C activée chez l'enfant avec purpura fulminans et/ou choc septique méningococémique [de Kleijn 2003], et à

l'efficacité de la tunnelisation sous-cutanée des voies centrales fémorales pour diminuer la colonisation du cathéter [Nahum 2002].

Les autres essais randomisés ont conclu à l'inefficacité d'un inhibiteur de la NO synthétase [Lopez 2004], d'un anticorps dirigé contre une lipopolysaccharide (dans le sepsis à bacille gram négatif) [Albertson 2003] et d'une préparation polyclonale d'immunoglobulines [Tugrul 2002]. Busund et al. ont rapporté des résultats suggérant l'intérêt de la plasmaphérèse dans le traitement du choc septique [Busund 2002]. Phu et al. ont conclu à la supériorité de l'hémofiltration sur la dialyse péritonéale dans le choc septique avec insuffisance rénale aiguë en terme de mortalité, de normalisation de l'acidose et de la créatininémie, et en durée d'épuration extra-rénale [Phu 2002].

3. MODELE EXPERIMENTAL

Mise au point d'un modèle expérimental de choc septique

Le modèle animal retenu a été le lapin de race « New Zealand », encore jeune (environ 2 mois), pesant entre 2,4 et 3 kg. Cet animal présentait deux avantages. Premièrement, il était couramment utilisé dans le laboratoire de l'UPRES EA 1156 (Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections). Ensuite, il s'agissait d'un animal auquel j'avais déjà eu recours lors de mes travaux sur la toxicité rénale de la ciclosporine pendant mon DEA au laboratoire de Néphrologie-Hémaphérèse-Tranplantation (UPRES EA 563, à Dijon) [Prévoit 2002].

L'appareil circulatoire du lapin est organisé comme celui de tous les mammifères et les grands vaisseaux sanguins sont distribués selon les schémas classiques. Des données concernant la physiologie du lapin sont détaillées sur un site Internet par François Lebas, Directeur de recherche de l'INRA [Lebas]. Des données hémodynamiques, incluant notamment le débit cardiaque, y sont disponibles (Tableau 4).

Tableau 5. Données hémodynamiques de la lapine non gestante
[Lebas].

paramètres	Lapine non gestante	Unités
Poids	3,2 kg	kg
Fréquence respiratoire	44 ± 44	par minute
Fréquence cardiaque	288 ± 8	par minute
Volume d'éjection systolique	2,02 ± 0,14	mL/mn
Débit cardiaque	584 ± 44	mL/mn
Index cardiaque	180 ± 11	mL/mn/kg
Pression artérielle	101 ± 4	mmHg
Pression veineuse (veine cave inférieure)	3,6 ± 0,3	mmHg
Volume sanguin circulant	146 ± 18	mL

Cet animal a déjà été utilisé dans le cadre d'études relatives au sepsis par différentes équipes dont notamment l'équipe du professeur Payen à Lariboisière. Les lapins sont alors le plus souvent sédatisés par barbituriques, curarisés et ventilés [Losser 1997]. Nous avons choisi de les anesthésier par kétamine, ce qui permettait de les laisser respirer spontanément et d'éviter l'effet vasoplégiant des barbituriques. Néanmoins aucune drogue anesthésique n'est totalement dépourvue d'effets secondaires sur l'hémodynamique. Ainsi, la kétamine stimule la production endogène de noradrénaline [Kienbaum 2000, White 1982]. Nous avons donc décidé que notre étude comprendrait un groupe contrôle pour que les résultats puissent être interprétables.

Le sepsis peut être induit par injection d'endotoxines [Pastor 1994, Albert 2004] ou directement par injection d'une suspension de germes [Lin 1996]. Nous avons choisi cette dernière solution en utilisant une souche de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. La dose à injecter a été titrée de façon à trouver la concentration permettant à la fois d'induire un choc septique mais aussi une survie des lapins pendant une durée d'au moins quelques heures.

Différents outils ont été essayés pour évaluer l'hémodynamique chez ces lapins. Nous ne disposons pas des sondes Doppler qui peuvent être insérées directement autour des gros vaisseaux pour en mesurer les débits sanguins [Ricard-Hibon 1998]. Nous avons tenté d'évaluer les paramètres hémodynamiques par échocardiographie, mais nous avons renoncé en raison de la précision qu'aurait du avoir l'appareil pour mesurer le diamètre des gros vaisseaux chez un animal de petite taille ayant par ailleurs une fréquence cardiaque très rapide. Le débit cardiaque ne semblait pas non plus pouvoir être estimé à partir des vitesses moyennes en raison de la variabilité du diamètre de l'anneau aortique avec la volémie [Slama 2002]. Nous avons eu recours à une technique de thermodilution s'apparentant à celle utilisée par Lin et al [Lin 1994]. Cette méthode, détaillée plus loin, a pu être employée grâce à un appareil automatisé développé par *Pulsion Medical Systems (Munich, Allemagne)* après mise en place d'un cathéter veineux jugulaire et d'un cathéter artériel fémoral.

Publication : Modèle expérimental

Liet JM, Jacqueline C, Rozé JC, Potel G.

Modèle animal de choc septique hypokinétique

^{ème}
30^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de langue française, Paris,
janvier 2002.

Rean Urg 2001 ;10 (suppl 1) :147S

MODELE ANIMAL DE CHOC SEPTIQUE HYPOKINETIQUE

Physiopathologie du sepsis
- SP19 - (224)

JM. Liet, C. Jaqueline, JC. Rozé, G. Potel

Service de Réanimation Pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, 44093 NANTES

UPRES EA 1156: Stratégies en épidémiologie et thérapeutiques des infections, Université de Nantes, 44035 NANTES

OBJECTIF:

Etudier un modèle "pédiatrique" de choc septique

METHODES:

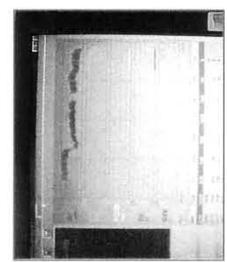
5 lapins sont sédatisés, en ventilation spontanée et équipés avec un cathéter veineux central jugulaire et un cathéter artériel fémoral de thermomodulation. La pression artérielle est mesurée en continu. Le débit cardiaque est déterminé par thermomodulation pulmonaire, à l'aide d'un moniteur (PICCO, Pulison Medical Systems, Munich, Allemagne) et est indexé en fonction du poids. Ce moniteur permet également de mesurer un volume télédiastolique global (VTDG) destiné à évaluer la précharge. Les résistances artérielles systémiques (RVS) sont calculées à partir du débit cardiaque (DC), des pressions artérielles moyennes systémiques (PAM) et de la pression veineuse centrale (PVC) et sont indexées en fonction du poids.

protocole: après une période de stabilisation d'une heure, une solution de 10 mL de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 à la concentration de 10^9 CFU.mL⁻¹ est perfusée à T0 pendant 10 mn par une veine marginale de l'oreille.

RESULTATS:

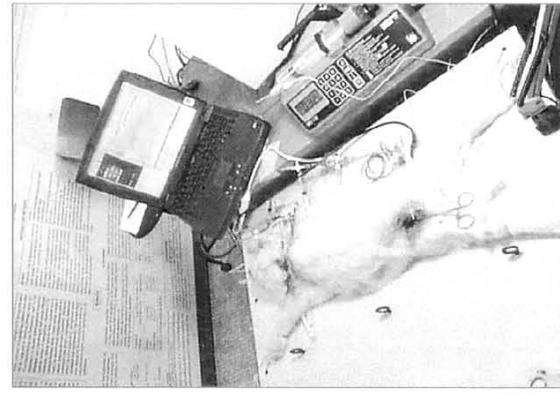
En l'absence de remplissage et de vasoconstricteurs, une perfusion de *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 induit dans ce modèle un choc hypokinétique avec une chute du débit cardiaque et des pressions artérielles.

	T0	15mn	30mn	60mn	120mn	240mn	p
FC (min ⁻¹)	243±11	223±8	234±6	248±15	274±14	276±20	ns
PAM (mmHg)	101±5	91±15	79±13	73±8	68±3	78±13	<0.05
DC (mL.mn ⁻¹ .kg ⁻¹)	231±14	185±44	166±59	178±19	190±14	146±21	<0.05
RVS (10 ³ .dynes.sec.cm ⁻⁵ .kg ⁻¹)	35±2	40±9	42±15	33±5	29±4	42±6	<0.05
VTDG (mL)	51±11	51±15	42±6	37±9	42±14	41±15	<0.05
LPS (EU.mL ⁻¹)			175±24			175±25	



COMMENTAIRES:

Ce modèle expérimental de choc septique possède des analogies avec ce que l'on peut observer parfois chez le jeune enfant. En effet, en raison d'une vasoconstriction réflexe, la pression artérielle est relativement peu altérée alors que le débit cardiaque s'effondre. L'évolution des VTGD évoque une hypovolémie.



Monitoring du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire

Le système PiCCO (*Pulsion Medical Systems, Munich, Allemagne*) est un système de monitoring hémodynamique relativement peu invasif. Il nécessite l'installation d'un cathéter artériel particulier le plus souvent fémoral, et d'un capteur sur une des voies de sortie d'un cathéter veineux jugulaire classique, ces deux éléments étant tous deux reliés par câble à un moniteur (Figure 2).

Ce moniteur fournit deux types de données (Tableau 5). Certaines sont fournies ponctuellement par la thermodilution transpulmonaire, les autres en continu par l'analyse de l'onde de pouls artériel.

La thermodilution transpulmonaire donne la mesure du débit cardiaque, mais aussi une estimation par calcul de différents volumes comme le volume sanguin intrathoracique, l'eau pulmonaire extravasculaire.

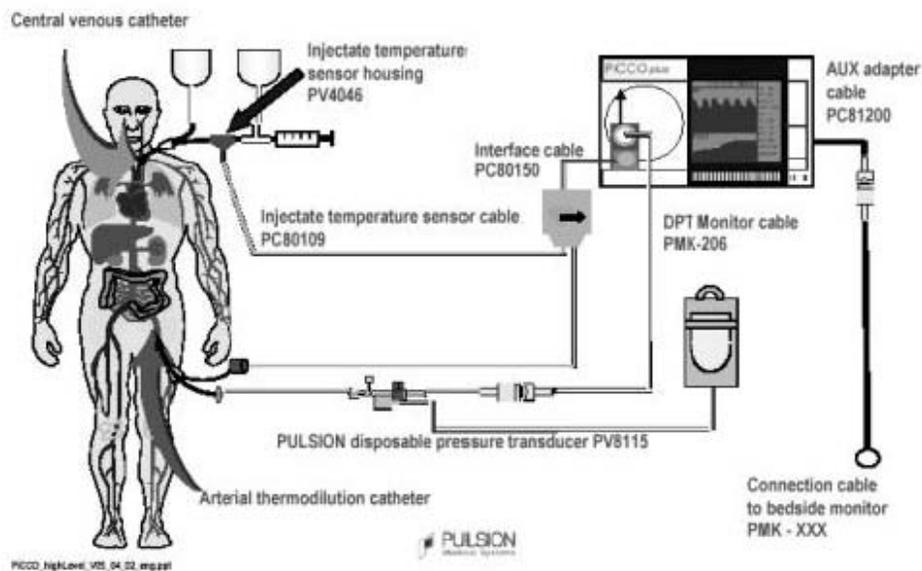


Figure 3. Installation du monitoring par PiCCO

[<http://www.pulsion.com/eng/frameset.php>]

Le montage nécessite un cathéter artériel spécifique et un cathéter veineux central classique.

Le cathéter artériel sera installé le plus souvent en artériel fémoral (il ne peut pas être connecté de façon distale sur une artère radiale). Il est ensuite connecté par un câble électrique au moniteur et par une colonne liquidienne à un transducteur de pression lui-même également connecté au moniteur.

Un capteur particulier (contenant un détecteur thermique) est à placer sur la ligne d'un cathéter veineux jugulaire classique, entre un robinet servant pour l'injection des bolus nécessaires à la calibration et l'extrémité distale du cathéter. Ce capteur est également relié par câble électrique au moniteur.

Tableau 6. Paramètres hémodynamiques fournis par le moniteur PiCCO

Ces données peuvent toutes être indexées au poids.

Le détail de la mesure des temps et des calculs des volumes apparaît dans les figures 3 et 4.

paramètres	formules	validation	limites
<i>PAR THERMODILUTION TRANSPULMONAIRE</i> <i>(après injection d'un indicateur thermique)</i>			
Débit cardiaque (DC)	Méthode de Steward-Hamilton : $DC = (T_s - T_i) \cdot V_i \cdot k / \Delta T_s \cdot dt$.Validé par rapport à la thermodilution par swan ganz: <i>adulte</i> [von Spiegel 1996, Gödje C1998, Zollner 1998, Sakka JCVA2000, Bindels 2000, Holm 2001]; <i>enfant</i> [McLuckie 1996] .Validé par rapport au principe de Fick : <i>enfant</i> [Tibby ICM1997, Pauli 2002] .Validé par rapport à une dilution au lithium : <i>enfant</i> [Linton 2000]	-Shunts intracardiaques importants, régurgitation valvulaire importante, anévrisme aortique, arythmie -Complications des voies artérielles fémorales chez les petits enfants [Egan 2005]

Volume sanguin intrathoracique (ITBV)	ITBV = 1,25 GEDV = 1,25.DC.(MTt-DSt)	<p>.Validé par rapport à une technique de dilution à deux indicateurs: <i>adulte + enfant</i> [Sakka ICM2000] ; <i>adulte</i> [Reuter 2002]</p> <p>.Intérêt clinique comme indicateur de précharge : <i>adulte</i> [Gödje EJCS1998, Gödje 2000, Della Rocca 2002, Boussat 2002, Wiesenack 2001, McLuckie 2000, Buhre 2001]; <i>enfant</i> [Schiffmann 2002, Mahajan 2003, Cecchetti 2003]</p> <p>.Varie de façon non « mathématiquement couplé » au DC [McLuckie 2000]</p>	<p>-Surestimation si anévrisme aortique, si cathéters trop périphériques, -Tenir compte des réductions du lit vasculaire pulmonaire (pneumectomie...) -Normes inconnues chez le petit enfant</p>
Volume cardiaque diastolique total (GEDV)	GEDV = DC.(MTt-DSt)	<p>.Intérêt clinique comme indicateur de la précharge : <i>adulte</i>, augmente avec le remplissage et non avec la dobutamine [Michard 2003] ; <i>enfant</i> [Schiffmann 2002]</p>	-Comme ITBV
Eau pulmonaire extravasculaire (EVLW)	EVLW = DC.MTt -ITBV	<p>.Validé par rapport à la gravimétrie : <i>animal</i> [Katzenelson 2001, Kirov 2004]</p> <p>.Validé par rapport à une technique de double dilution : <i>animal</i> [Neumann 1999], <i>adulte</i> [Sakka 2000]</p> <p>.Valeur pronostique : <i>adulte + enfant</i> [Mitchell 1992, Sakka 2002]</p>	-Bonne corrélation mais surestimation par rapport à la gravimétrie
Index de fonction cardiaque (IFC)	IFC = DC / GEDV soit IFC = DC / DC.(MTt-DSt)	<p>.Évalué par rapport à l'échocardiographie: <i>adulte</i> [Combes 2004] seuil IFC < 4 prédit FR < 40% avec sensibilité 86%, spécificité 88%</p>	-Évaluation biventriculaire: sousestimation ventricule gauche si défaillance droite
Fraction d'éjection globale (FEG)	FEG = 4.VS/ DC.(MTt-DSt)	<p>.Validé par rapport à l'échocardiographie: <i>adulte</i> [Combes 2004]</p>	-Comme FEG VS calculée : influence des variations du tonus artériel ?

PAR ANALYSE CONTINUE DE L'ONDE DE POULS

donne la température centrale, la fréquence cardiaque et la pression artérielle sanglante (et la ΔPP sur nouvelle version PiCCO+)

Débit cardiaque continu (DCC)	DCC = cal.Fc.S(ACP+Cp)	. Validé par rapport à la valeur obtenue par thermodilution : <i>adulte</i> [Gödje 1999, Buhre 1999, Zöllner 2000, Gödje 2002] ; <i>enfant</i> [Marajan 2003] agrément lâche 0,1±1,94 ² L/mn/m ; <i>animal</i> [Sun 2002]	-Nécessite un cathéter artériel de 3 Fr minimum et un bon signal artériel -Agrément lâche -Recalibrations régulières nécessaires
Variabilité du volume systolique (VVS)	VVS = (VSmax-VSmin)/VS moy	.Indice prédictif d'efficacité d'un remplissage : <i>adulte</i> (seuil 9,5% : sensibilité 79% spécificité 93%) [Berkenstadt 2001], seuil 9,5% : sensibilité 79% spécificité 85% [Reuter CCM2003] indice peu fiable dans une série d'adultes cardiaques [Wiesenack 2003]	-Uniquement chez le patient ventilé, varie avec le volume courant [Reuter ICM2003] -Validé chez des patients adultes sédatisés avec volume courant de 10mL/kg -VS est calculé : influence des variations du tonus artériel ?
Résistances vasculaires systémiques (RVS)	RVS = (PAM-PVC) /DC		- Il est nécessaire de mesurer la PVC et de rentrer la valeur dans le moniteur.

ΔPP : variabilité de la pression artérielle pulsée ; DC: débit cardiaque; Ts: température sanguine; Ti: température de l'injectat; Vi: volume injecté; k: constante de correction variant avec les températures ; $S\Delta Ts.dt$: aire sous la courbe de thermodilution ; MTt : temps de transit moyen (correspond au temps écoulé pour que le bolus aille d'un capteur à l'autre) ; DSt : exponentielle de la pente de décroissance de la courbe de thermodilution

VS : volume systolique ; FR : fraction de raccourcissement ;

Cal : facteur de calibration spécifique au malade et déterminé automatiquement selon les propriétés mécaniques du lit artériel ; Fc : fréquence cardiaque ; ACP : aire sous l'onde systolique du pouls ; Cp : compliance aortique

PAM : pression artérielle moyenne ; PVC : pression veineuse centrale

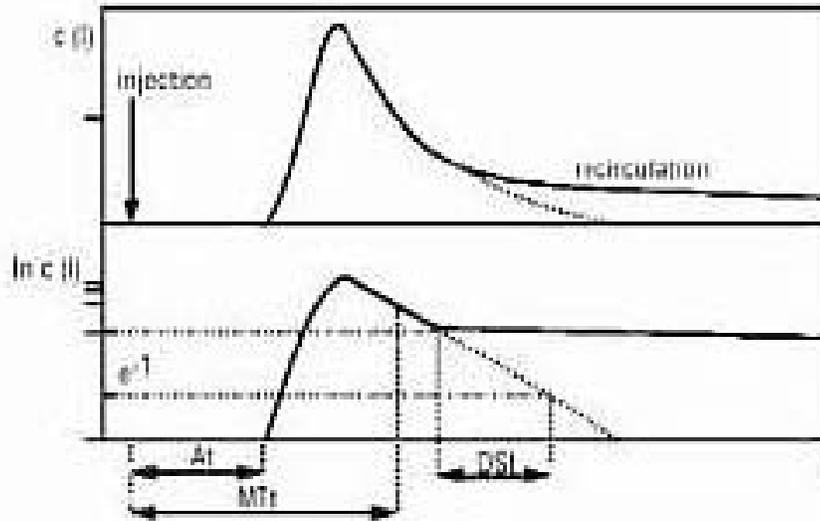


Figure 4. Temps mesurés par le PiCCO.

Le MTt ou temps de transit moyen correspond au temps écoulé pour que le bolus aille d'un capteur à l'autre, soit le plus souvent de la veine jugulaire à l'artère fémorale.

Le DSt ou exponentielle de la pente de décroissance de la courbe de thermodilution.

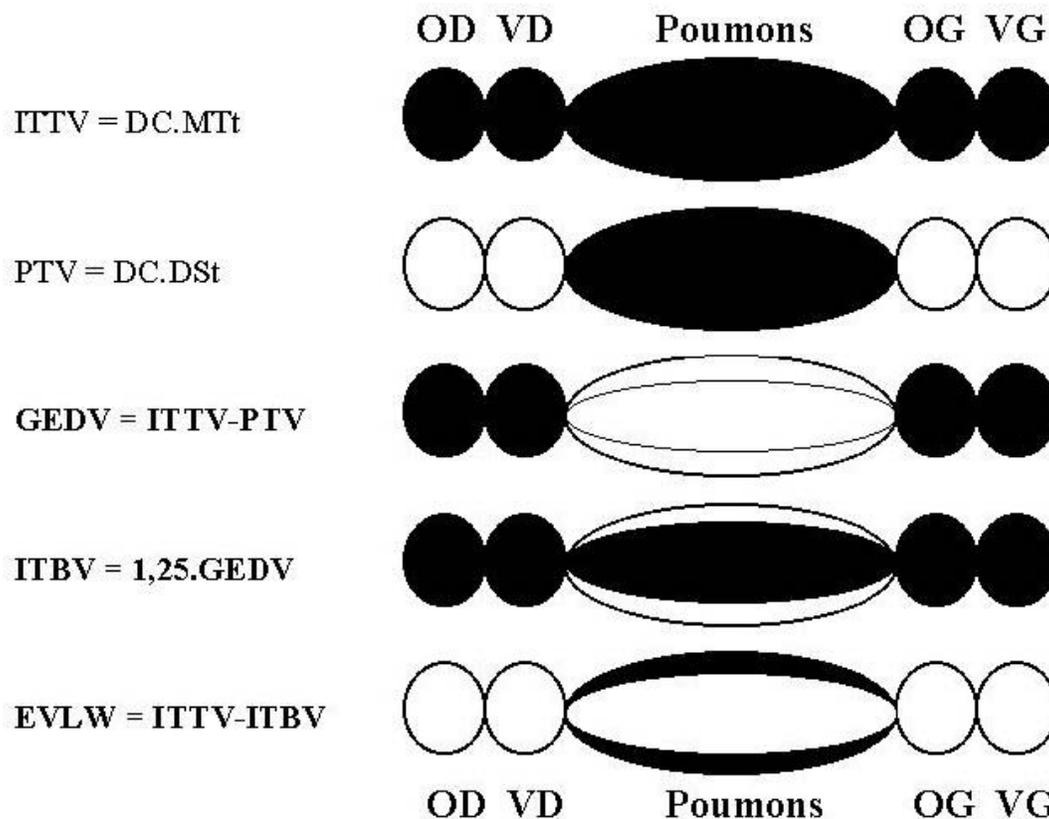


Figure 5. Volumes évalués par le monitoring PiCCO

ITBV (Volume sanguin intrathoracique); GEDV (Volume cardiaque diastolique total); EVLW (Eau pulmonaire extravasculaire).

OD: oreillette droite; VD: ventricule droit; OG: oreillette gauche; VG: ventricule gauche ;
DC : débit cardiaque ; MTt: temps de transit moyen ; DSt : exponentielle de la pente de décroissance de la courbe de thermodilution.

Le produit du débit cardiaque (DC) par le temps de transit moyen (MTt) correspond au volume liquidien dans lequel se disperse le bolus froid entre le capteur jugulaire et artériel fémoral (ITTV ou volume intrathoracique thermique). Le volume aortique est considéré comme proportionnellement négligeable dans les calculs qui en découlent.

Le produit du débit cardiaque (DC) par le DSt donne le volume de la plus grande chambre de mélange (PTV ou volume pulmonaire thermique).

4. REMPLISSAGE VASCULAIRE : INTERET POTENTIEL DES HEA CHEZ LE NOUVEAU-NE

Introduction

Le remplissage vasculaire est un élément essentiel dans la prise en charge du choc septique. Dans les 15 premières minutes, l'organigramme pédiatrique recommande de corriger la glycémie et la calcémie, et d'injecter des bolus de 20 mL/kg de sérum salé isotonique ou d'un colloïde, jusqu'à 60 mL/kg et plus [Carcillo 2002, Dellinger 2004]. L'organigramme néonatal reprend les mêmes mesures avec des bolus de 10 mL/kg et un recours aux prostaglandines pour rouvrir le canal artériel tant qu'une anomalie cardio-vasculaire congénitale ducto-dépendante n'est pas éliminée [Carcillo 2002].

Après qu'il ait été mis en évidence que les paramètres hémodynamiques différaient entre les enfants survivants ou non à un choc septique [Pollack 1985], les premières publications pédiatriques rapportant l'intérêt d'un recours à remplissage vasculaire rapide et abondant sont celles de Carcillo et al. dans les années 1990 [Carcillo 1991, Ceneviva 1998]. Pour la première fois était démontré chez l'enfant en choc septique, qu'un remplissage de plus de 40mL/kg administré dans la première heure à l'arrivée aux urgences était associé à une diminution de la mortalité, sans augmentation de la fréquence de survenue d'un œdème pulmonaire [Carcillo 1991]. La même équipe avait rapporté aussi que contrairement à l'adulte, c'était le transport en oxygène qui était altéré chez l'enfant, beaucoup plus que l'extraction de l'oxygène par les cellules [Carcillo 1989]. La pertinence des recommandations établies à partir de ces travaux a été confirmée par la mortalité plus faible observée en pédiatrie et en néonatalogie lorsque ces principes étaient suivis [Han 2003]. Chez l'adulte, l'importance du remplissage vasculaire a été encore soulignée par les travaux de Rivers et al. [Rivers 2001]. En se basant sur des objectifs physiologiques comme la saturation veineuse centrale en oxygène et en instituant une thérapeutique agressive, cette équipe a pu réduire la mortalité du choc septique par rapport à un groupe contrôle traité classiquement (30,5% versus 46,5%, $p=0,009$). Entre ces deux groupes et dans les six premières heures de la prise en charge, les traitements se distinguent notamment par la quantité des volumes liquidiens administrés qui est bien plus importante dans le groupe ayant la meilleure survie (environ 3,5L vs 5L, $p<0,001$).

Est-ce que le type de remplissage utilisé a une importance ?

Cette question est à l'origine de nombreuses controverses [Khandelwal 2002]. L'étude SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) dans laquelle ont été inclus près de 7000 adultes a permis de conclure qu'en unité de réanimation le recours à l'albumine 4% par rapport au recours au sérum salé isotonique n'avait pas d'influence sur la mortalité à 28 jours, ni sur les durées du séjour en réanimation, de l'hospitalisation, de la ventilation mécanique ou du recours aux techniques d'épuration extra-rénale [Finfer 2004]. Seule différait la quantité de liquide perfusée : + 24% le premier jour dans le groupe cristalloïde.

Chez le nouveau-né, le soluté de référence a été pendant longtemps l'albumine. En raison des risques de transmission infectieuse que comporte ce produit d'origine humaine, de son coût élevé, de sa faible disponibilité et des études relatant la possibilité de recourir aux cristalloïdes [So 1997, Oca 2003], les recommandations concernant le remplissage chez le nouveau-né se sont tournées vers le sérum salé isotonique [Niermeyer 2000].

Les hydroxyethyl amidons (HEA) qui sont très peu étudiés chez l'enfant et qui ne l'étaient pas du tout chez le nouveau-né semblent avoir un intérêt au moins théorique. La répartition des secteurs hydriques est particulière chez le nouveau-né avec un secteur extracellulaire supérieur au secteur intracellulaire, le secteur plasmatique étant de 90 mL/kg [Salle 1997, Dechaux 1993, Guignard 1997]. Plus l'enfant est petit, plus il est prédisposé à présenter un syndrome de fuite capillaire qui

est associé à une morbidité et mortalité importantes [Hazelzet 1998, Sonntag 1998, Seghaye 1996, Stiller 2001, Abrahamow 2002]. Un HEA avec un poids moléculaire de 200 kD devrait donc diffuser plus difficilement au travers des membranes biologiques que l'albumine qui a un poids moléculaire de 69 kD. Des données animales concernant le choc septique appuient cette hypothèse [Marx 2002].

Dans un premier temps, nous avons vérifié la tolérance du nouveau-né à un HEA déjà utilisé en thérapeutique. Pour cela nous avons exploré le retentissement rénal d'une exposition à un HEA. Le rein est en effet un organe dont la maturation se poursuit après la naissance, et des effets secondaires rénaux liés aux HEA avaient été rapportés chez l'adulte. Cette publication a été accompagnée d'un éditorial, puis d'une lettre à la rédaction à laquelle nous avons répondu. Dans un second temps, nous avons essayé de comparer les effets hémodynamiques d'un HEA, de l'albumine et du sérum salé isotonique chez le nouveau-né avec défaillance circulatoire.

Publications : HEA et nouveau-né

Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Rozé JC.

Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study.

Pediatr Crit Care Med 2003; Jul;4(3):305-7.

Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Rozé JC.

Hydroxyethyl starch in neonates.

Pediatr Crit Care Med 2004; 5(2):203.

Liet JM, Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-LeGuen C, Rozé JC.

Effects of hydroxyethyl starch on cardiac output in hypotensive neonates: a comparison with isotonic saline and 5% albumin.

Acta Paediatrica

Echocardiographie et mesure du débit cardiaque

La méthode de référence pour la mesure du débit cardiaque et la seule utilisée en clinique pendant longtemps est le cathétérisme cardiaque droit introduit en 1970 par Swan et Ganz et nécessitant le placement d'un cathéter dans l'artère pulmonaire. Cette méthode invasive qui nécessite à la fois le matériel nécessaire et une équipe soignante formée n'est pas utilisable chez les plus jeunes enfants. Il n'en reste pas moins que la mesure directe du débit cardiaque reste nécessaire en pédiatrie, car le clinicien n'a pas d'autre moyen fiable d'évaluer ce paramètre hémodynamique fondamental [Tibby ADC1997, Egan 2005].

L'échocardiographie avec Doppler qui n'expose pas le patient à un risque iatrogène a pris une place de plus en plus importante dans l'évaluation hémodynamique [Brown 2002, Lattik 2002] et est utilisable chez les plus jeunes enfants [Rozé 1994]. Deux équations permettent de calculer le débit cardiaque et donnent le même résultat [Alverson 2000]:

$$DVG = ITV \times FC \times SA,$$

avec DVG pour débit ventriculaire gauche, ITV pour l'intégrale temps-vitesse mesurée dans l'aorte ascendante, FC pour fréquence cardiaque et SA pour surface de l'anneau aortique ;

$$DVG = MAFV \times SA,$$

avec DVG pour débit ventriculaire gauche, MAFV pour vitesse moyenne aortique et SA pour surface de l'anneau aortique.

Pour mesurer la vitesse moyenne aortique, la courbe enveloppe s'inscrit dans un intervalle de temps qui comprend tout le cycle cardiaque (Figure 5), alors que dans le cas de la mesure de l'intégrale temps-vitesse la courbe enveloppe s'inscrit uniquement pendant la systole.

Cette méthode a été validée par Alverson et al. chez 33 enfants (de 3 jours à 17 ans) par rapport à la mesure du débit cardiaque obtenue selon le principe de Fick [Alverson 1982]. Cette mesure peut être réalisée par Doppler pulsé ou continu, par une approche supra-sternale, apicale ou sous-costale, et avec ou sans couplage avec une vue en 2D. Il est nécessaire de s'assurer auparavant de l'absence d'anomalies de la chambre de chasse du ventricule gauche.

Cette méthode a l'inconvénient d'être dépendante de la mesure de l'anneau aortique : toute erreur de mesure du diamètre est portée au carré et entraîne des variations indues de la mesure du débit. La mesure isolée de la vitesse moyenne dans l'aorte ascendante (MAFV) permet de s'affranchir de la mesure du diamètre aortique et est bien corrélée chez l'adulte à l'index cardiaque mesuré par thermodilution [Evangelista 1995]. L'hypothèse que la vitesse moyenne est proportionnelle au débit cardiaque a été confirmée par le fait qu'il existe bien chez l'enfant une relation quasiment linéaire entre la surface de l'anneau aortique et la surface corporelle [Wodey 2002, Poutanen 2003].

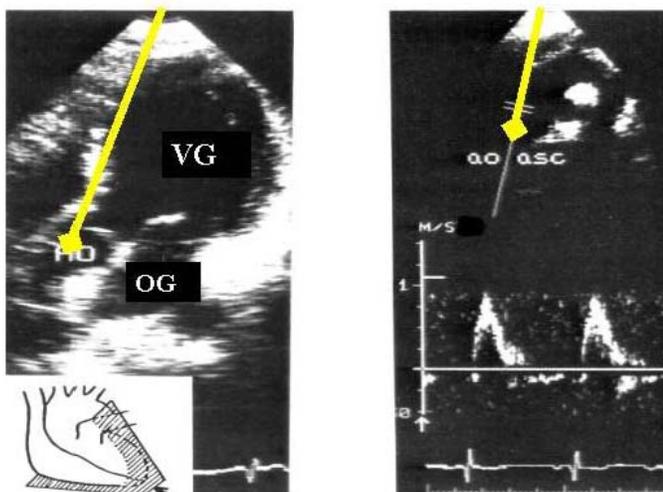
La zone de normalité de la vitesse moyenne aortique est constante de 1 mois à 15 ans : $MAFV = 28,4 \pm 4,8$ cm/s (88 enfants de 1 mois à 15 ans) [Seear 1991]. Ces valeurs ont été retrouvées également par Light dans une série de 120 enfants de 1 à 12 ans. On note cependant qu'Alverson dans une série de 31 d'enfants plus jeunes (0 à 1 an) trouve des normes un peu plus basses : $20,5 \pm 3,4$ cm/s [Alverson 1987].

Cette méthode non invasive d'évaluation du débit cardiaque comporte d'autres limites que les anomalies de la chambre de chasse du ventricule gauche. Il s'agit d'une méthode opérateur dépendante. La fenêtre Doppler doit impérativement être bien placée au milieu du tronc aortique, parallèlement au sens du flux sanguin, permettant l'obtention d'une image de flux avec des contours nets. En raison de la variabilité d'environ 10% du diamètre aortique entre la systole et la diastole, il est recommandé de mesurer la vitesse aortique à partir de trois cycles cardiaques [Seear 1991].

Le coefficient de variations entre différents opérateurs formés serait de 2,5%, ce qui est tout à fait acceptable en pratique clinique [Claflin 1988]. Pour Gardin et al. le degré de reproductibilité de la mesure de l'ITV chez l'adulte par un même opérateur est de 3% et la variabilité interopérateurs inférieure à 6% [Gardin 1984]. Le coefficient de variation moyen lié à la détermination des vitesses aortiques par méthodes Doppler avoisine les 6,5% dans les études pédiatriques [Hanseus 1994, Claflin 1988]. Cette reproductibilité du Doppler diffère peu de celle de la

thermodilution d'environ 5,5% [Tibby 1997, McLuckie 1996].

Chez le nouveau-né avec un canal artériel persistant et perméable (un flux sanguin issu de l'aorte se dirige alors vers l'artère pulmonaire), le débit de sortie du ventricule gauche (DVG) ne reflète plus le débit systémique (DC), puisqu'une partie de ce débit mesuré est en réalité détournée vers la circulation pulmonaire [Mellander 1988, Kluckow 2001, Weir 1999, Armstrong 2001]. La vélocité moyenne mesurée dans le tronc de l'artère pulmonaire reflète alors mieux le débit systémique car le débit mesuré correspond désormais à ce qui revient de la circulation générale par les systèmes veineux caves. Toutefois, il peut être également surestimé si un flux sanguin de sens gauche-droit traverse le foramen ovale. Aussi, la mesure du flux sanguin dans la veine cave supérieure a été préférée par certains, d'autant qu'il est alimenté à près de 80% par le débit sanguin cérébral [Drayton 1987, Salim 1995, Seri 2001]. Ce flux représente 49% du débit cardiaque systémique chez le nouveau-né à terme, atteint 55% à l'âge de 2,5 ans et la valeur adulte de 35% vers l'âge de 7 ans [Salim 1995].



- **Échocardiographie:**
 - Vitesse moyenne dans l'aorte ascendante:

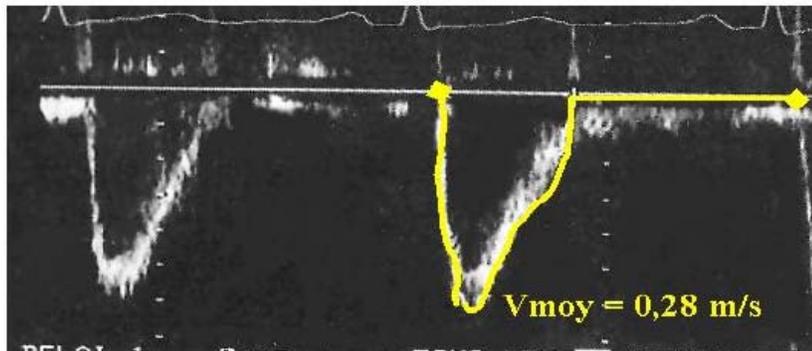


Figure 6. Mesure du débit cardiaque par la vitesse moyenne aortique (MAFV).

OG : oreillette gauche ; VG : ventricule gauche ; AO : aorte ascendante

En haut et à gauche : fenêtre apicale ou sous-costale ;

En haut et à droite : fenêtre suprasternale ;

En bas : Pour mesurer la vitesse moyenne aortique, la courbe enveloppe s'inscrit dans un intervalle de temps qui comprend tout le cycle cardiaque

Paramètres prédictifs de l'efficacité d'un remplissage

Le remplissage vasculaire est un élément fondamental du traitement du choc septique, mais un excès d'apports hydriques est source d'œdèmes interstitiels et pulmonaires. Les paramètres prédictifs de l'efficacité d'un remplissage sont donc des indices très précieux.

Chez l'adulte, la ventilation mécanique induit des variations de pressions intra-thoraciques responsables d'une variabilité de la pression artérielle pulsée (ΔPP) [Michard 2000, Kramer 2004], des vitesses aortiques [Feissel 2001], et du diamètre de la veine cave inférieure [Barbier 2004]. L'amplitude de ces variations est corrélée à la dépendance du débit cardiaque à la précharge. Ces marqueurs dynamiques ont le plus souvent une excellente sensibilité et spécificité en terme de prédiction de l'efficacité d'un remplissage sur le débit cardiaque, et sont beaucoup pertinents dans cet objectif que les paramètres statiques de la volémie telles que la PVC ou la PAPO. Une ΔPP supérieure à 13% permet chez l'adulte ventilé et sédaté de prédire l'efficacité d'un remplissage avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 96% [Michard 2000].

Nous avons essayé d'évaluer l'intérêt de la variabilité des vitesses aortiques chez l'enfant prématuré. Dans la seconde partie de l'étude concernant l'évaluation des HEA chez le nouveau-né, 21 enfants avaient reçu un remplissage vasculaire. Parmi ceux-ci, 14 pouvaient être considérés comme répondeurs au remplissage car ayant eu une augmentation supérieure à 10% de leur vitesse moyenne aortique. En construisant une courbe ROC, l'aire sous la courbe est de 0,61 témoignant d'un certain intérêt de ce marqueur chez le nouveau-né. En gardant la valeur

seuil de 12% proposée par Feissel et al. [Feissel 2001], la sensibilité est bonne (90%) mais la spécificité est mauvaise (31%). Cependant, le faible nombre d'enfants concernés par ces mesures ne permet pas d'établir des conclusions définitives (n = 17). Les volumes courants utilisés dans notre étude pour la ventilation mécanique sont très inférieurs à 8mL/kg, volume courant désormais considéré comme nécessaire chez l'adulte pour la fiabilité des indices dynamiques [De Backer 2005]. L'absence de sédation profonde pourrait venir perturber aussi l'interprétation de cet indice.

Les mesures des cavités cardiaques en fin de diastole ont été utilisées chez l'adulte comme indice prédictif d'efficacité d'un remplissage. La mesure par échocardiographie du volume diastolique du ventricule droit est significativement plus basse chez les répondeurs [Diebel 1994]. Toutefois la corrélation entre cette mesure avant remplissage et l'augmentation du volume d'éjection systolique après remplissage est lâche ($r^2=0,19$) [Wagner 1998]. La mesure du volume diastolique du ventricule gauche a également été étudiée avec des résultats variables [Tavernier 1998, Tousignant 2000, Feissel 2001]. Dans notre série, ce paramètre indexé au poids n'est pas apparu comme prédictif de l'efficacité d'un remplissage (aire sous la courbe ROC : 0,41 ; n = 18).

L'indice mitral ou rapport des pics de vélocité des ondes E et A obtenu par étude Doppler du flux transmitral a été étudié chez l'adulte comme indice prédictif d'efficacité d'un remplissage. L'onde E correspond à la phase précoce du remplissage diastolique du ventricule gauche, l'onde A à la phase tardive liée à la contraction auriculaire. Plus le gradient entre pression auriculaire et pression télédiastolique du ventricule gauche est bas, moins le remplissage passif est important et plus le rapport E/A est faible. Un rapport des intégrales temps vitesse E/A inférieur à 1,26 avant remplissage permet de prédire une augmentation d'au moins de 20% du volume d'éjection systolique avec une sensibilité de 75% et une spécificité de 60% (aire sous la courbe ROC : 0,71) [Lattik 2002]. Dans notre étude, nous n'avons pas relevé cet indice dont l'interprétation est difficile en raison de la fréquence cardiaque élevée.

5. VASOCONTRICION SYSTEMIQUE : DOPAMINE ET PRESSIONS ARTERIELLES PULMONAIRES DU NOUVEAU-NE

Introduction

Devant un choc réfractaire au remplissage, le traitement hémodynamique du choc septique passe le plus souvent par le recours à un vasoconstricteur systémique de façon à rétablir la pression de perfusion (Figures 1 et 2) [Carcillo 2002]. En néonatalogie la molécule le plus souvent choisie en première intention est la dopamine [Rozé 1993].

Chez le nouveau-né dont le canal artériel reste perméable, une réaugmentation des pressions artérielles pulmonaires peut conduire à un retour à une circulation de type fœtal avec une hypoxémie réfractaire par détournement du flux de sang non oxygéné issu des systèmes caves vers la circulation systémique par le canal artériel et le foramen ovale (Figure 6) [Walther 1992, Evans 1994, Gournay 2002].

Quel est l'effet d'un traitement par dopamine sur une circulation post-natale encore instable ?

Les études chez le jeune animal sont peu nombreuses et ne permettent pas de répondre définitivement à cette question [Polak 1993, McGovern 2000, Jaillard 2004]. Ainsi, nous avons entrepris d'étudier l'effet de la dopamine sur la circulation pulmonaire chez l'enfant prématuré dont le canal artériel était encore ouvert et qui présentait par ailleurs une hypotension artérielle systémique. Pour cela, nous avons calculé par échographie Doppler selon la méthode décrite par Musewe [Musewe 1990], le gradient de pression dans le canal artériel entre les pressions pulmonaires et aortiques. Les pressions systémiques étant mesurées directement par un brassard pneumatique, il était alors possible de connaître les pressions pulmonaires. Nous avons pu ainsi évaluer le retentissement d'un traitement par dopamine sur la circulation pulmonaire néonatale.

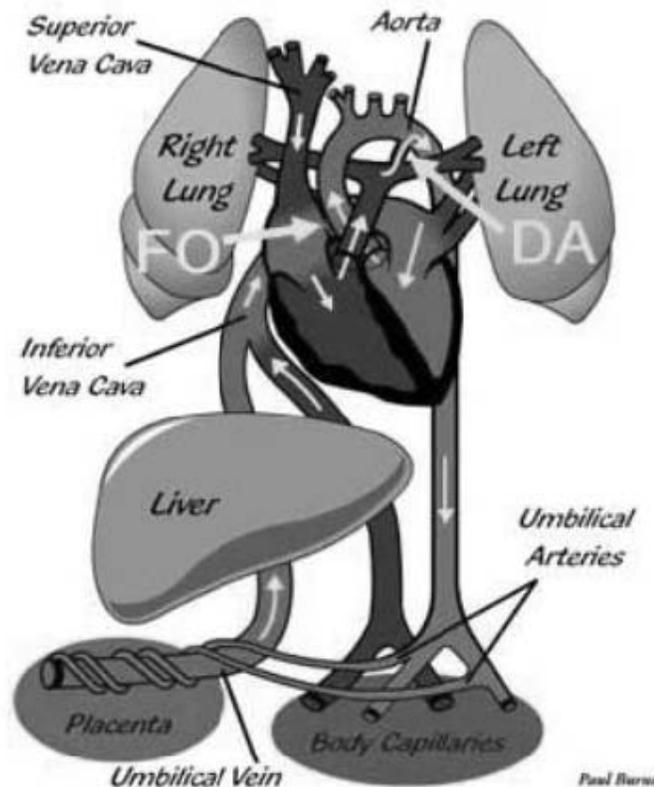


Figure 7. Circulation sanguine fœtale.

Avant la naissance, moins de 20% débit cardiaque pulmonaire droit perfuse les poumons. Le débit sanguin issu du cœur droit est détourné vers la circulation systémique par le foramen ovale (FO) et par le canal artériel (DA). Ainsi malgré une saturation artérielle très basse (de l'ordre de 60%) et une PO_2 d'environ 20 mmHg, un transport en oxygène suffisant est assuré par l'augmentation du débit cardiaque assurée par le fonctionnement en parallèle des deux

ventricules.

Les mécanismes qui entretiennent le régime de hautes résistances artérielles pulmonaires incluent la faible PO₂ fœtale, l'absence d'interface gaz-liquide et la production de médiateurs vasoconstricteurs.

Publication: dopamine et hypertension artérielle pulmonaire

Liet JM, Boscher C, Gras-LeGuen C, Gournay V, Debillon T, Rozé JC.

Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus

J Pediatr 2002; 140:373-5.

Discussion

Devant un choc septique, une évaluation hémodynamique globale ne permet pas de prédire le retentissement d'un traitement par inotrope sur les débits sanguins régionaux [Ruokonen 1993]. Chez l'adulte, les flux régionaux splanchniques et rénaux ont été très étudiés. La dopamine et la noradrénaline pourraient avoir des effets comparables, alors que l'adrénaline altère le débit splanchnique [De Backer 2003, Levy 1997]. Chez le nouveau-né, ce sont les flux pulmonaires et les flux cérébraux qui sont les plus critiques [Pellicer 2005]. Une altération des flux pulmonaires expose à un risque important d'hypoxémie profonde par inversion des flux sanguins par le canal artériel [Seri 1995, Seri 2001].

Notre étude n'a pas permis d'observer d'hypoxémie déclenchée par une inversion des shunts après traitement par dopamine. Néanmoins, il est apparu que pour certains enfants ce traitement induisait une augmentation des pressions artérielles pulmonaires supérieure à celle des pressions systémiques. Cette augmentation des pressions artérielles pulmonaires s'est accompagnée d'une diminution du flux sanguin pulmonaire que nous avons étudié par une mesure Doppler du flux sanguin dans l'artère pulmonaire gauche [Gournay 1998]. Cette augmentation des pressions pulmonaires associée à une légère diminution du débit pulmonaire doit inciter à la vigilance. Plus le flux artériel pulmonaire est élevé avant traitement par dopamine, plus ce traitement pourrait avoir un effet néfaste sur celui-ci (Tableau 7).

	Diminution de MLPAFV>10% (Groupe 1: n=7)	Variation < 10% (Groupe 2: n=5)	Augmentation de MLPAFV>10% (Groupe 3: n=6)	p
Highest dose of dopamine (µg/kg/min)	13 ± 4	7 ± 2*+	17 ± 2	0.009
Systemic MAP before dopamine (mmHg)	26 ± 4	26 ± 2	24 ± 5	NS
Systemic MAP with dopamine (mmHg)	42 ± 4++	34 ± 4*++	33 ± 6*++	0.019

MLPAFV before dopamine (m/s)	0.50 ± 0.7	0.41 ± 0.10	0.31 ± 0.11*	0.056
MLPAFV with dopamine (m/s)	0.36 ± 0.5++	0.41 ± 0.11	0.45 ± 0.17++	NS
FiO ₂ before dopamine (%)	48 ± 29	33 ± 8	46 ± 10	NS
FiO ₂ with dopamine (%)	40 ± 21	41 ± 17	30 ± 9++	NS

MAP: pression artérielle moyenne. MLPAFV: vitesse moyenne dans l'artère pulmonaire gauche;

* $p < 0.05$ vs. Groupe 1, + $p < 0.05$ vs. Groupe 3, ++ $p < 0.05$ vs avant dopamine

Tableau 7. Flux sanguin mesuré dans artère pulmonaire gauche par écho-Doppler.

(Données hémodynamiques non présentées dans la publication).

Ces données sont à interpréter avec précautions. En effet, comme nous n'avons pas mesuré le diamètre de l'artère pulmonaire gauche, les modifications des vitesses moyennes peuvent avoir été influencées par des variations de diamètre de celle-ci, les parois pulmonaires étant plus élastiques que celle de l'aorte.

La dopamine a également des effets endocrines et immunologiques défavorables. Cette molécule déprime la sécrétion de nombreuses hormones anté-hypophysaires comme celles nécessaires à l'organisme pour répondre à un stress : la thyrotropine et l'hormone de croissance [Van den Berghe 1994]. La dopamine réduit également la sécrétion de prolactine qui est une hormone immuno-régulatrice impliquée dans les défenses anti-infectieuses [Devins 1992].

Le retentissement de la noradrénaline sur la circulation pulmonaire a été évalué chez l'animal avec des résultats plus favorables pour la noradrénaline que pour la dopamine [Wilson 1993, Jaillard 2004]. La noradrénaline induit chez l'agneau nouveau-né un effet vasorelaxant pulmonaire qui disparaît après inhibition des NO synthétases [Jaillard 2004]. Ces résultats encourageants n'ont pas été validés chez le nouveau-né humain.

6. PERFUSION TISSULAIRE : SEPSIS ET MILRINONE

Introduction

La milrinone est un inhibiteur de la phospho-diesterase (IPE) de type 3 qui inhibe la dégradation de l'AMP cyclique (Figure 7) [Colucci 1986]. L'augmentation du taux d'AMP cyclique intracellulaire favorise l'entrée de calcium dans le myocyte et accroît l'interaction de l'actine et de la myosine avec le calcium et la contractilité. Son indication est désormais évoquée en cas de

défaillance myocardique induite par un sepsis [Tabbutt 2001].

L'intérêt thérapeutique de la milrinone a été démontré dans le cadre de la chirurgie cardiaque du jeune enfant.

Après une chirurgie cardiaque lourde, 25% des jeunes enfants ont un épisode de bas débit cardiaque ($< 2 \text{ L/mn/m}^2$) qui survient habituellement entre 6 et 18 heures après la chirurgie et dont la survenue est corrélée à la mortalité [Wernovsky 1995, Wessel 2001]. L'étude Primacorp (*Prophylactic Intravenous use of Milrinone After Cardiac Operation in Pediatrics*), a inclus plus de 200 enfants de moins de 6 ans (moyenne d'âge: 8 mois) et a mis en évidence sous milrinone une réduction de 48% des épisodes de bas débit cardiaque après une chirurgie cardiaque nécessitant une circulation extra-corporelle [Hoffman 2003]. Cette molécule permet en effet chez le nouveau-né avec bas débit cardiaque d'augmenter le débit cardiaque, de réduire les résistances vasculaires systémiques et pulmonaires, et de diminuer les pressions cardiaques de remplissage (améliore la relaxation diastolique) [Chang 1995, Bailey 1999]. Les doses pédiatriques doivent tenir compte du fait que la milrinone a un plus large volume de distribution et une clairance plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte [Ramamoorthy 1998].

Qu'en est-il de l'intérêt de la milrinone dans le choc septique de l'enfant ?

Dans un modèle animal de choc septique où des myocytes de rats nouveau-nés ont été exposés au TNF-alpha, l'amrinone a permis d'améliorer la fonction contractile de ces myocytes suggérant qu'un IPE pouvait avoir un intérêt thérapeutique pour traiter la dépression myocardique observée dans le choc septique [Kumar 1999]. Toutefois, dans un modèle porcin, l'amrinone n'avait pas eu d'effets favorables sur la mortalité, le débit cardiaque avait été préservé plus longtemps mais au prix d'une hypotension artérielle [Lindgren 1990].

Quelques études sont disponibles chez l'enfant en choc septique réfractaire. Une étude pharmacodynamique a permis d'établir les doses de milrinone à utiliser (charge et entretien) [Lindsay 1998]. Le débit cardiaque s'est accru d'au moins 20% chez les 12 enfants inclus, sans effet secondaire. La même équipe a réalisé une étude randomisée chez des enfants en choc septique, déjà traités par inotropes et avec un débit cardiaque mesuré par cathéter artériel pulmonaire $< 5,5 \text{ L/mn/m}^2$ [Barton 1996]. Le traitement par milrinone a permis d'améliorer le débit cardiaque (+33% en 2 heures), le volume d'éjection systolique et le transport en oxygène. Si les résistances artérielles ont diminué, aucun épisode d'hypotension artérielle n'a été observé. La mortalité a été de 33% pour une mortalité prédite de 75% (PRISM à 30). Des résultats similaires ont été observés chez l'enfant avec un autre IPE (amrinone) [Irazuzta 2001]. Des données comparables ont également été publiées chez l'adulte en situation de choc non hyperkinétique [Heinz 1999].

Les inhibiteurs des phospho-diestérases diminuent les pressions artérielles pulmonaires, ce qui est souvent intéressant en réanimation néonatale. Une action additive de la milrinone par rapport au monoxyde d'azote est observée chez l'animal [Deb 2000]. Chez l'enfant en post-opératoire de chirurgie cardiaque, une action additive de la milrinone sur les pressions pulmonaires est observée à la fois avec le monoxyde d'azote [Khazin 2004] et avec la prostacycline [Haraldsson 2001].

Par ailleurs, les IPE pourraient avoir un rôle anti-inflammatoire. La pentoxifylline qui est un IPE non sélectif pourrait permettre de réduire la mortalité du choc septique néonatal [Haque 2003]. L'amrinone diminue la production de TNF en réponse aux lipopolysaccharides [Giroir 1993] et la milrinone diminue la production de cytokines secondaire à la circulation extra-corporelle

[Hayashida 1999].

Quelle place peut prendre la milrinone dans l'arsenal thérapeutique contre le choc septique ?

L'indication de la milrinone dans le choc septique est actuellement très réduite. Son recours n'est envisagé qu'en dernier lieu dans le choc non-hyperdynamique réfractaire aux remplissages et aux inotropes cathécholaminergiques, et lorsque les pressions artérielles sont normalisées [Carcillo 2002]. Le risque potentiel d'une hypotension secondaire par baisse des résistances artérielles par la milrinone écarte cette molécule de la plupart des schémas thérapeutiques.

La milrinone n'a de ce fait jamais été étudiée en première intention. Qu'advient-il alors des pressions artérielles et surtout de la perfusion tissulaire ? Seule une étude animale pouvait permettre dans un premier temps d'évaluer cette approche.

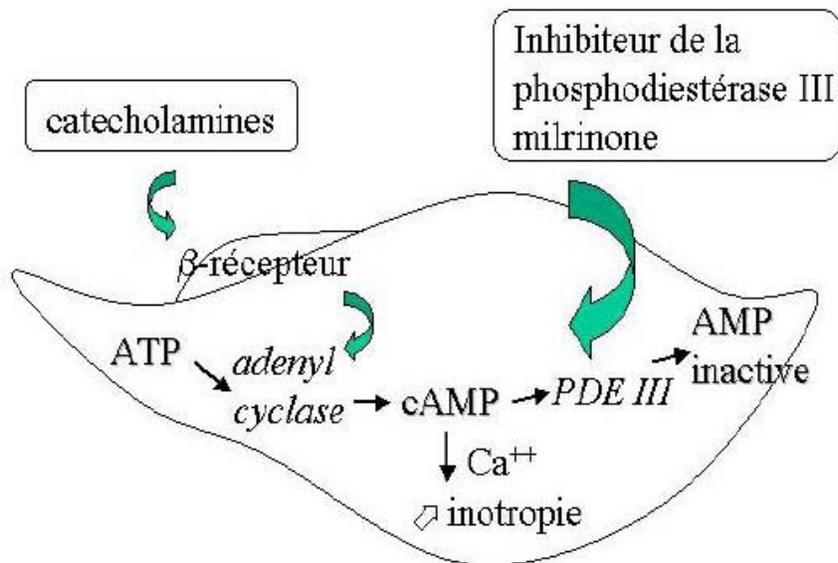


Figure 8. Mécanisme d'action de la milrinone.

La milrinone est une bipyridine. Elle décroît la dégradation de la 3,5-AMP cyclique et augmente ainsi le calcium intracellulaire. Son action inotrope ne passe pas par les récepteurs beta-adrénergiques.

Publication : milrinone et sepsis

Liet JM, Jacqueline C, Orsonneau JL, Gras-LeGuen C, Potel G, Rozé JC.
The effects of milrinone on hemodynamics in an experimental septic shock model.
Pediatr Crit Care Med 2005;6(2):195-9.

Discussion

Dans ce modèle animal, la milrinone n'a pas aggravé l'hypotension artérielle induite par le sepsis alors même qu'aucun remplissage vasculaire n'avait été administré. Par contre, la milrinone a permis de maintenir le débit cardiaque et la perfusion tissulaire telle qu'évaluée dans ce modèle. L'activité myocardique est fréquemment et précocement altérée par le sepsis lui-même, cela tout particulièrement chez l'enfant [Mercier 1988, Parker 1998]. Parmi les différents facteurs responsables de cette altération de la fonction myocardique, les cytokines semblent jouer un rôle majeur [Kumar 1996]. Une perfusion de lipopolysaccharides altère la réponse contractile à une stimulation beta-adrénergique et la contractilité calcium-dépendante des myofibrilles des myocytes [Yokoyama 1993, Goldhaber 1996], alors que le système kinase et l'activité mitochondriale cardiaque semblent préservés [Tavernier 2001]. La milrinone qui n'agit pas au travers des récepteurs beta-adrénergiques devrait pouvoir améliorer la contractilité du myocarde. Une autre des caractéristiques du choc septique est l'altération de la microcirculation avec altération de la perfusion tissulaire régionale. Ces anomalies peuvent persister après remplissage et en situation de choc hyperkinétique avec un débit cardiaque augmenté. Une augmentation supra-physiologique du transport en oxygène n'améliore pas cette situation [Gattinoni 1995]. Il existe sûrement un effet cytopathique lié au sepsis avec un défaut d'utilisation de l'oxygène par les mitochondries, mais cette explication semble insuffisante [Fink 1997]. Ince et al. ont développé une théorie qui énonce que le défaut de perfusion tissulaire serait surtout dû à des phénomènes de vasoconstriction distale [Buwalda 2002]. Parallèlement à une situation de haut débit cardiaque et de résistances artérielles basses telle qu'observée dans le choc hyperkinétique, certains lits vasculaires seraient shuntés à la suite de la vasoconstriction de petites artérioles. Un traitement vasodilatateur pourrait dans ce cas avoir un effet favorable s'il permettait de rétablir ces micro-circulations tissulaires.

La milrinone utilisée précocement avec d'une part un remplissage vasculaire adéquat et d'autre part un vasoconstricteur, pourrait avoir l'avantage de soutenir l'activité myocardique qui est souvent altérée par le sepsis lui-même et qui doit de surcroît faire face à une augmentation de la post-charge secondaire aux traitements vasoconstricteurs. Un autre IPE, l'enoximone a pu montrer une action synergique avec la noradrénaline dans une série de cas de choc septique pédiatrique [Ringe]. L'intérêt potentiel des IPE par action sur la cascade inflammatoire ou sur la micro-circulation reste à démontrer. Des études cliniques ultérieures sont nécessaires.

7. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le traitement hémodynamique du choc septique chez l'enfant s'appuie principalement sur une

optimisation de la précharge par le remplissage vasculaire et le recours à des médicaments inotropes pour maintenir la perfusion tissulaire.

Au cours de cette thèse, nous avons évalué chez le nouveau-né la tolérance et l'efficacité d'un soluté de remplissage dont le poids moléculaire nous paraissait permettre de limiter la fuite capillaire souvent plus importante à cet âge. L'efficacité a été analysée par échocardiographie Doppler.

Nous avons étudié le retentissement de la dopamine sur les pressions artérielles pulmonaires du nouveau-né, particulièrement à risque d'une hypertension artérielle pulmonaire. Cette recherche s'est appuyée sur l'analyse des mesures des flux sanguins au travers du canal artériel.

Enfin, nous avons évalué par thermodilution transpulmonaire les effets de la milrinone, un inhibiteur de la phospho-diesterase type 3, sur l'hémodynamique d'un modèle expérimental de choc septique.

Les études cliniques présentées dans cette thèse ont rencontré les difficultés habituellement liées aux essais cliniques réalisés en pédiatrie [Randolph 2002]: consentement à obtenir auprès des deux parents, difficultés pour sélectionner une population homogène, problématique du critère principal de jugement, ... Ces études cliniques n'en sont pas moins nécessaires. Les définitions concernant le sepsis récemment revues par des groupes de travail réunissant des experts de nombreux pays devraient permettre une meilleure confrontation des différents travaux. Parmi les critères de jugement utilisables, l'absence de défaillance d'organes à 3 jours ou bien le nombre de jours sans défaillance d'organes sur une période de 28 jours après un choc septique pourraient être plus pertinents que la mortalité à 28 jours [Curley 2005, Lacroix 2005]. Il est très probable et souhaitable aussi que dans un futur proche le polymorphisme génétique soit pris en compte pour inclure les patients, de façon à ce que les populations étudiées soient plus homogènes et plus comparables qu'actuellement [Dahmer 2005, Texereau 2004]. Le système PIRO, une fois adapté à l'enfant, pourrait permettre de stratifier les patients selon leur risque intrinsèque à un pronostic défavorable et leur potentiel de réponse à une thérapie [Opal 2005].

Cette thèse a permis de démontrer que la dopamine pouvait induire chez le nouveau-né une augmentation des pressions artérielles pulmonaires supérieure à celle des pressions systémiques. Un tel travail pourrait être refait avec un autre vasoconstricteur couramment utilisé, la noradrénaline.

Elle n'a pas permis de conclure sur l'intérêt potentiel des hydroxy-éthylamidons chez l'enfant. Si l'on veut espérer démontrer une différence entre le sérum salé isotonique et ce colloïde sur le débit cardiaque, au moins 52 enfants sont nécessaires dans chaque groupe. Le bénéfice potentiel de ce colloïde est à confronter à ses propres effets secondaires potentiels.

La littérature et notre expérimentation animale laissent penser que la milrinone pourrait être utilisée plutôt dans le sepsis. Après remplissage adéquat, la milrinone pourrait être associée à la noradrénaline, dès qu'un recours aux inotropes s'avère nécessaire. Cette association pourrait être comparée à la dopamine qui reste actuellement recommandée en première intention malgré de nombreux éléments défavorables [Debaveye 2004].

8. REFERENCES

1. Abrahamov D, Erez E, Tamariz M, Dagan O, Pearl E, Abrahamov Y, Gendel B, Desai N, Kats J, Vidne B, Barak V. Plasma vascular endothelial growth factor level is a predictor of the severity of postoperative capillary leak syndrome in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatr Surg Int* 2002;18(1):54-9.
2. Ahmad A, Laborada G, Bussel J, Nesin M. Comparison of recombinant granulocyte colony-stimulating factor, recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and placebo for treatment of septic preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1061-5.
3. Albert M, Losser MR, Hayon D, Faivre V, Payen D. Systemic and renal macro- and microcirculatory responses to arginine vasopressin in endotoxic rabbits. *Crit Care Med* 2004;32(9):1891-8.
4. Albertson TE, Panacek EA, MacArthur RD, Johnson SB, Benjamin E, Matuschak GM, Zaloga G, Maki D, Silverstein J, Tobias JK, Haenftling K, Black G, Cowens JW; MAB-T88 Sepsis Study Group. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:419-27.
5. Alverson DC, Aldrich M, Angelus P, Backstrom C, Werner S. Longitudinal trends in left ventricular cardiac output in healthy infants in the first year of life. *J Ultrasound Med* 1987;6(9):519-24.
6. Alverson DC, Eldridge M, Dillon T, Yabek SM, Berman W. Noninvasive pulsed Doppler determination of cardiac output in neonates and children. *J Pediatr* 1982;101:46-50.
7. Alverson DC. Cardiac output. In : Skinner J, Alverson D, Hunter S, eds. *Echocardiography for the neonatologist*. London: Churchill Livingstone, 2000;121-131.
8. Anderson MR, Blumer JL. Advances in the therapy for sepsis in children. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:179-205.
9. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001;29:S109-16.
10. Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
11. Armstrong DL, Teele RL, Kuschel CA, Harding JE. The use of renal Doppler ultrasonography to diagnose patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Ultrasound Med* 2001;20(9):1005-10.
12. Bailey JM, Miller BE, Lu W, Tosone SR, Kanter KR, Tam VK. The pharmacokinetics of milrinone in pediatric patients after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1012-8.
13. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, Hayon J, Ricome JL, Jardin F, Vieillard-Baron A. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004;30(9):1740-6.
14. Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, Lawless S, Giroir B. Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996;109(5):1302-12.
15. Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, Friedman Z, Segal E, Villa Y, Perel A. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001;92(4):984-9.
16. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C

- Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
17. Bindels AJ, van der Hoeven JG, Graafland AD, de Koning J, Meinders AE. Relationships between volume and pressure measurements and stroke volume in critically ill patients. *Crit Care* 2000;4(3):193-9.
 18. Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17(5):389-93.
 19. Boussat S, Jacques T, Levy B, Laurent E, Gache A, Capellier G, Neidhardt A. Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema. *Intensive Care Med* 2002;28(6):712-8.
 20. Brown JM. Use of echocardiography for hemodynamic monitoring. *Crit Care Med* 2002;30(6):1361-4.
 21. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B; EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 2004;30:580-8.
 22. Buhre W, Kazmaier S, Sonntag H, Weyland A. Changes in cardiac output and intrathoracic blood volume: a mathematical coupling of data? *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:863-867.
 23. Buhre W, Weyland A, Kazmaier S, Baryalei MM, Sydow M, Sonntag H. Comparison of cardiac output assessed by pulse contour analysis and thermodilution in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13: 437-440.
 24. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434-9.
 25. Buwalda M, Ince C. Opening the microcirculation: can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002;28(9):1208-17.
 26. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991;266(9):1242-5.
 27. Carcillo JA, Fields AI; American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1365-78.
 28. Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, Fields AI. Sequential physiologic interactions in pediatric cardiogenic and septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:12-6.
 29. Cecchetti C, Stoppa F, Vanacore N, Barbieri MA, Raucchi U, Pasotti E, Tomasello C, Marano M, Pirozzi N. Monitoring of intrathoracic volemia and cardiac output in critically ill children. *Minerva Anesthesiol* 2003;69:907-918.
 30. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998;102:e19.
 31. Chang AC, Atz AM, Wernovsky G, Burke RP, Wessel DL. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995;23(11):1907-14.
 32. Claflin KS, Alverson DC, Pathak D, Angelus P, Backstrom C, Werner S. Cardiac output determinations in the newborn. Reproducibility of the pulsed Doppler velocity measurement. *J Ultrasound Med* 1988;7(6):311-5.
 33. Colucci WS, Wright RF, Braunwald E. New positive inotropic agents in the treatment of congestive heart failure. Mechanisms of action and recent clinical developments. *N Engl J Med* 1986;314:290-9.

34. Combes A, Berneau JB, Luyt CE, Trouillet JL. Estimation of left ventricular systolic function by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1377-83.
35. Crone RK. Acute circulatory failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1980;27:525-538.
36. Curley MAQ, Zimmerman JJ. Alternative outcome measures for pediatric clinical sepsis trials. *Pediatr Critical Care Med* 2005;6(suppl.):S150-S156.
37. Dahmer MK, Randolph A, Vitali S, Quasney MW. Genetic polymorphisms in sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(suppl.):S61-S73.
38. De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31(6):1659-67.
39. De Backer D, Heenen S, Piagnerelli M, Koch M, Vincent JL. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 2005;31(4):517-23.
40. De Kleijn ED, de Groot R, Hack CE, Mulder PG, Engl W, Moritz B, Joosten KF, Hazelzet JA. Activation of protein C following infusion of protein C concentrate in children with severe meningococcal sepsis and purpura fulminans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, dose-finding study. *Crit Care Med* 2003;31:1839-47.
41. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, Westerterp M, De Groot R, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:330-6.
42. Deb B, Bradford K, Pearl RG. Additive effects of inhaled nitric oxide and intravenous milrinone in experimental pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 2000;28(3):795-9.
43. Debaveye YA, Van den Berghe GH. Is there still a place for dopamine in the modern intensive care unit? *Anesth Analg* 2004;98(2):461-8.
44. Dechaux M. Composition hydro-électrolytique normale. Principales perturbations de l'équilibre hydro-électrolytique. In: Ricour C, Ghisolfi J, Putet G, Goulet O, eds. *Traité de nutrition pédiatrique*. Paris: Maloine, 1993;141-160.
45. Della Rocca G, Costa GM, Coccia C, Pompei L, Di Marco P, Pietropaoli P. Preload index: pulmonary artery occlusion pressure versus intrathoracic blood volume monitoring during lung transplantation. *Anesth Analg* 2002;95(4):835-43.
46. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-55.
47. Devins SS, Miller A, Herndon BL, O'Toole L, Reisz G. Effects of dopamine on T-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20(12):1644-9.
48. Dhainaut JF, Laterre PF, Janes JM, Bernard GR, Artigas A, Bakker J, Riess H, Basson BR, Charpentier J, Utterback BG, Vincent JL; Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Sepsis (PROWESS) Study Group. Drotrecogin alfa (activated) in the treatment of severe sepsis patients with multiple-organ dysfunction: data from the PROWESS trial. *Intensive Care Med* 2003;29:894-903.
49. Diebel L, Wilson RF, Heins J, Larky H, Warsow K, Wilson S. End-diastolic volume vs pulmonary artery wedge in evaluating cardiac preload in trauma patients. *J Trauma* 1994;37:950.
50. Drayton MR, Skidmore R. Vasoactivity of the major intracranial arteries in newborn infants.

Arch Dis Child 1987;62(3):236-40.

51. Edwards WH, Conner JM, Soll RF; Vermont Oxford Network Neonatal Skin Care Study Group. The effect of prophylactic ointment therapy on nosocomial sepsis rates and skin integrity in infants with birth weights of 501 to 1000 g. *Pediatrics* 2004;113:1195-203.
52. Egan JR, Festa M, Cole AD, Nunn GR, Gillis J, Winlaw DS. Clinical assessment of cardiac performance in infants and children following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005;31:568-573.
53. Evangelista A, Garcia-Dorado D, Garcia del Castillo H, Gonzalez-Alujas T, Soler-Soler J. Cardiac index quantification by Doppler ultrasound in patients without left ventricular outflow tract abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):710-6.
54. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr* 1994;125:778-85.
55. Feissel M, Michard F, Mangin I, Ruyer O, Faller JP, Teboul JL. Respiratory changes in aortic blood velocity as an indicator of fluid responsiveness in ventilated patients with septic shock. *Chest* 2001;119(3):867-73.
56. Feltes TF, Pignatelli R, Kleinert S, Mariscalco MM. Quantitated left ventricular systolic mechanics in children with septic shock utilizing noninvasive wall-stress analysis. *Crit Care Med* 1994;22:1647-58.
57. Ferdman B, Jureidini SB, Gale G, Mink R. Severe left ventricular dysfunction and arrhythmias as complications of gram-positive sepsis: rapid recovery in children. *Pediatr Cardiol* 1998;19:482-6.
58. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
59. Fink M. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;110:87-95.
60. Gao F, Gao E, Yue TL, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA, Ma XL. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002;105:1497-502.
61. Gardin JM, Dabestani A, Matin K, Allfie A, Russell D, Henry WL. Reproducibility of Doppler aortic blood flow measurements: studies on intraobserver, interobserver and day-to-day variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1984;54(8):1092-8.
62. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, Fumagalli R. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;333(16):1025-32.
63. Giroir BP. Mediators of septic shock: new approaches for interrupting the endogenous inflammatory cascade. *Crit Care Med* 1993;21(5):780-9.
64. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Dewald O, Reichart B. Reproducibility of double indicator dilution measurements of intrathoracic blood volume compartments, extravascular lung water and liver function. *Chest* 1998;113(4):1070-7.
65. Gödje O, Peyerl M, Seebauer T, Lamm P, Mair H, Reichart B. Central venous pressure, pulmonary capillary wedge pressure and intrathoracic blood volumes as preload indicators in cardiac surgery patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13(5):533-9.
66. Gödje O, Hoeke K, Lichtwarck-Aschoff M, Lamm P, Reichart B. Continuous cardiac output by femoral arterial thermodilution calibrated pulse contour analysis: Comparison to pulmonary arterial thermodilution. *Crit Care Med* 1999;27(11): 2407-2412.
67. Gödje O, Höke K, Goetz AE, Felbinger TW, Reuter DA, Reichart B, Friedl R, Hannekum A,

- Pfeiffer UJ. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse-contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002;30:52-58.
68. Gödje O, Seebauer T, Peyerl M, Pfeiffer UJ, Reichart B. Hemodynamic monitoring by double-indicator dilution technique in patients after orthotopic heart transplantation. *Chest* 2000;118(3):775-81.
 69. Goldhaber JI, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN. Effects of TNF-alpha on (Ca²⁺)_i and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1996;271(4 Pt 2):H1449-55.
 70. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conferene on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(1):2-8.
 71. Gournay V, Cambonie G, Rozé JC. Doppler echocardiographic assessment of pulmonary blood flow in healthy newborns. *Acta Paediatr* 1998;87:419-423.
 72. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;359(9316):1486-8.
 73. Guignard JP. Régulation rénale de l'eau chez le nourrisson. In: *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion - Médecine-Sciences ed, 1997;399-405.
 74. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, Orr RA. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003;112:793-9.
 75. Hanseus K, Bjorkhem G, Lundstrom NR. Cardiac function in healthy infants and children: Doppler echocardiographic evaluation. *Pediatr Cardiol* 1994;15:211-218.
 76. Haque K, Mohan P. Pentoxifylline for neonatal sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004205.
 77. Haraldsson A, Kieler-Jensen N, Ricksten SE. The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension. *Anesth Analg* 2001;93(6):1439-45.
 78. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, Aoyagi S. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999;68(5):1661-7.
 79. Hayden WR. Sepsis terminology in pediatrics. *J Pediatr* 1994;124(4):657-8.
 80. Hazelzet JA, de Groot R, van Mierlo G, Joosten KF, van der Voort E, Eerenberg A, Suur MH, Hop WC, Hack CE. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura. *Infect Immun* 1998;66(11):5350-6.
 81. Hazelzet JA, Risseeuw-Appel IM, Kornelisse RF, Hop WC, Dekker I, Joosten KF, de Groot R, Hack CE. Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996;76:932-8.
 82. Heinz G, Geppert A, Delle Karth G, Reinelt P, Gschwandtner ME, Neunteufl T, Zauner C, Frossard M, Siostrzonek P. IV milrinone for cardiac output increase and maintenance: comparison in nonhyperdynamic SIRS/sepsis and congestive heart failure. *Intensive Care Med* 1999;25(6):620-4.
 83. Hochman HI, Grodin MA, Crone R. Dehydration, diabetic ketoacidosis, and shock in the pediatric patient. *Pediatr Clin North Am* 1979; 26: 803-26.
 84. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, Bailey JM, Akbary A, Kocsis JF, Kaczmarek R, Spray TL, Wessel DL. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003;107(7):996-1002.

85. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard SO, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004;32:1928-48.
86. Holm C, Melcer B, Hörbrand F, Henckel von Donnersmarck G, Mühlbauer W. Arterial thermodilution: an alternative to pulmonary artery catheter for cardiac output assessment in burn patients. *Burns* 27:161-166, 2001.
87. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
88. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME. Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2(1):24-28.
89. Jacobs R.F., Sowell M.K., Moss M.M., Fiser D.H. Septic shock in children: Bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990: 196-200.
90. Jaillard S, Elbaz F, Bresson-Just S, Riou Y, Houfflin-Debarge V, Rakza T, Larrue B, Storme L. Pulmonary vasodilator effects of norepinephrine during the development of chronic pulmonary hypertension in neonatal lambs. *Br J Anaesth* 2004;93(6):818-24.
91. Kamala F, Boo NY, Cheah FC, Birinder K. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:1350-6.
92. Katzenelson R, Perel A, Berkenstadt H, Preisman S, Kogan S, Sternik L, Segal E. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. *Crit Care Med* 2004;32(7):1550-4.
93. Khandelwal P, Bohn D, Carcillo JA, Thomas NJ. Pro/con clinical debate: do colloids have advantages over crystalloids in paediatric sepsis? *Crit Care* 2002;6(4):286-8.
94. Khazin V, Kaufman Y, Zabeeda D, Medalion B, Sasson L, Schachner A, Ezri T. Milrinone and nitric oxide: combined effect on pulmonary artery pressures after cardiopulmonary bypass in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18(2):156-9.
95. Kienbaum P, Heuter T, Michel MC, Peters J. Racemic ketamine decreases muscle sympathetic activity but maintains the neural response to hypotensive challenges in humans. *Anesthesiology* 2000;92(1):94-101.
96. Kirov MY, Kuzkov VV, Kuklin VN, Waerhaug K, Bjertnaes LJ. Extravascular lung water assessed by transpulmonary single thermodilution and postmortem gravimetry in sheep. *Crit Care* 2004;8:R451-458.
97. Kluckow M, Evans N. Low systemic blood flow in the preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6(1):75-84.
98. Kobayashi T, Nitta K, Ganzuka M, Inui S, Grossmann G, Robertson B. Inactivation of exogenous surfactant by pulmonary edema fluid. *Pediatr Res* 1991;29:353-6.
99. Kramer A, Zygun D, Hawes H, Easton P, Ferland A. Pulse pressure variation predicts fluid responsiveness following coronary artery bypass surgery. *Chest* 2004;126:1563-8.
100. Kucukoduk S, Sezer T, Yildiran A, Albayrak D. Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of early administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor to non-neutropenic preterm newborns between 33 and 36 weeks with presumed sepsis. *Scand J Infect Dis* 2002;34:893-7.
101. Kumar A, Kosuri R, Kandula P, Dimou C, Allen J, Parrillo JE. Effects of epinephrine and amrinone on contractility and cyclic adenosine monophosphate generation of tumor necrosis factor alpha-exposed cardiac myocytes. *Crit Care Med* 1999;27(2):286-92.
102. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and

- interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med* 1996;183(3):949-58.
103. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:333-7.
 104. Lacroix J, Cotting J; for the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(suppl.):S126-S134.
 105. Lattik R, Couture P, Denault AY, Carrier M, Harel F, Taillefer J, Tardif JC. Mitral Doppler indices are superior to two-dimensional echocardiographic and hemodynamic variables in predicting responsiveness of cardiac output to a rapid intravenous infusion colloid. *Anesth Analg* 2002;94:1092-1099.
 106. Lebas F ; La Biologie du Lapin <http://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-08.htm>
 107. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, Gauvin F, Hubert P, Lacroix J. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(4):348-53.
 108. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
 109. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, Nace L, Audibert G, Bauer P, Nabet P, Larcan A. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23(3):282-7.
 110. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; for the International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATS/ SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29:530-538.
 111. Lewis DB, Wilson CB. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection. In: Remington JS and Klein JO, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001;25-138.
 112. Lin Y, Ammons WS, Leach WJ, Kung AH. Protective effects of a recombinant N-terminal fragment of bactericidal/permeability increasing protein on endotoxic shock in conscious rabbits. *Shock* 1994;2(5):324-31.
 113. Lin Y, Leach WJ, Ammons WS. Synergistic effect of a recombinant N-terminal fragment of bactericidal/permeability-increasing protein and cefamandole in treatment of rabbit gram-negative sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(1):65-9.
 114. Lindgren S, Almqvist P, Arvidsson D, Montgomery A, Andersson KE, Haglund U. Lack of beneficial effects of milrinone in severe septic shock. *Circ Shock* 1990;31(4):365-75.
 115. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, Kitchen L, Zorka A, Garcia J, Kouatli A, Giroir B. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998;132(2):329-34.
 116. Linton RA, Jonas MM, Tibby SM, Murdoch IA, O'Brien TK, Linton NW, Band DM. Cardiac output measured by lithium dilution and transpulmonary thermodilution in patients in a paediatric intensive care unit. *Intensive Care Med* 2000;26(10):1507-11.
 117. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, Brockway M, Anzueto A, Holzappel L, Breen D, Silverman MS, Takala J, Donaldson J, Arneson C, Grove G,

- Grossman S, Grover R. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:21-30.
118. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83(5):1566-74.
 119. Mahajan A, Shabanie A, Turner J, Sopher MJ, Marijic J. Pulse contour analysis for cardiac output monitoring in cardiac surgery for congenital heart disease. *Anesth Analg* 2003;97(5):1283-8.
 120. Martinot A, Leclerc F, Cremer R, Leteurtre S, Fourier C, Hue V. Sepsis in neonates and children: definitions, epidemiology, and outcome. *Pediatr Emerg Care* 1997;13:277-81.
 121. Marx G, Cobas Meyer M, Schuerholz T, Vangerow B, Gratz KF, Hecker H, Sumpelmann R, Rueckoldt H, Leuwer M. Hydroxyethyl starch and modified fluid gelatin maintain plasma volume in a porcine model of septic shock with capillary leakage. *Intensive Care Med* 2002;28(5):629-35.
 122. McGovern JJ, Cheifetz IM, Craig DM, Bengur AR, Quick G, Ungerleider RM, Meliones JN. Right ventricular injury in young swine: effects of catecholamines on right ventricular function and pulmonary vascular mechanics. *Pediatr Res* 2000;48(6):763-9.
 123. McLuckie A, Bihari D. Investigating the relationship between intrathoracic blood volume index and cardiac index. *Intensive Care Med* 2000;26:1376-1378.
 124. McLuckie A, Murdoch IA, Marsh MJ, Anderson D. A comparison of pulmonary and femoral artery thermodilution cardiac indices in paediatric intensive care patients. *Acta Paediatr* 1996;85(3):336-8.
 125. Mellander M, Larsson LE. Effects of left-to-right ductus shunting on left ventricular output and cerebral blood flow velocity in 3-day-old preterm infants with and without severe lung disease. *J Pediatr* 1988;113(1 Pt 1):101-9.
 126. Mercier JC, Beaufils F, Hartmann JF, Azema D. Hemodynamic patterns of meningococcal shock in children. *Crit Care Med* 1988;16:27-33.
 127. Michard F, Alaya S, Zarka V, Bahloul M, Richard C, Teboul JL. Global end-diastolic volume as an indicator of cardiac preload in patients with septic shock. *Chest* 2003;124(5):1900-8.
 128. Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, Richard C, Pinsky MR, Teboul JL. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(1):134-8.
 129. Min M, U T, Aye M, Shwe TN, Swe T. Hydrocortisone in the management of dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1975;6:573-9.
 130. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:990-998.
 131. Monsalve F, Rucabado L, Salvador A, Bonastre J, Cunat J, Ruano M. Myocardial depression in septic shock caused by meningococcal infection. *Crit Care Med* 1984;12:1021-3.
 132. Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B, Freedom RM. Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(2):446-56.
 133. Nahum E, Levy I, Katz J, Samra Z, Ashkenazi S, Ben-Ari J, Schonfeld T, Dagan O.

- Efficacy of subcutaneous tunneling for prevention of bacterial colonization of femoral central venous catheters in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ;21:1000-4.
134. Neumann P. Extravascular lung water and intrathoracic blood volume: double versus single indicator dilution technique. *Intensive Care Med* 1999;25:216-219.
 135. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204-13.
 136. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, Nadkarni V, Phillips B, Zideman D, et al. A. International Guidelines for Neonatal Resuscitation: An excerpt from the Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care: International Consensus on Science. Contributors and Reviewers for the Neonatal Resuscitation Guidelines. *Pediatrics* 2000;106:E29.
 137. Oca MJ, Nelson M, Donn SM. Randomized trial of normal saline versus 5% albumin for the treatment of neonatal hypotension. *J Perinatol* 2003 Sep;23(6):473-6.
 138. Opal SM. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(suppl.):S55-S60.
 139. Padbury JF. Pharmacokinetics of dopamine in critically ill newborn infants. *J. Pediatr* 1990;117:472-476.
 140. Padbury JF. Neonatal dopamine pharmacodynamics: lessons from the bedside. *J Pediatr* 1998;133:719-20.
 141. Parker MM. Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock. *New Horiz* 1998;6:130-138.
 142. Pastor C, Teisseire B, Vicaut E, Payen D. Effects of L-arginine and L-nitro-arginine treatment on blood pressure and cardiac output in a rabbit endotoxin shock model. *Crit Care Med* 1994;22(3):465-9.
 143. Pauli C, Fakler U, Genz T, Hennig M, Lorenz HP, Hess J. Cardiac output determination in children: equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med* 2002;28:947-952.
 144. Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J, Cabanas F. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005;115:1501-12.
 145. Perez CA, Reimer JM, Scheiber MD, Warburton D, Gregory GA. Effect of high dose dopamine on urine output in newborn infants. *Crit Care Med* 1986;14:1045-1049.
 146. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, Winearls C, Farrar J, White N, Day N. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347:895-902.
 147. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Wright LL, Poole WK, Oh W, Bauer CR, Papile LA, Tyson JE, Carlo WA, Laptook AR, Narendran V, Stevenson DK, Fanaroff AA, Korones SB, Shankaran S, Finer NN, Lemons JA; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1209-15.
 148. Polak MJ, Drummond WH. Systemic and pulmonary vascular effects of selective dopamine receptor blockade and stimulation in lambs. *Pediatr Res* 1993;33(2):181-4.
 149. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Distributions of cardiopulmonary variables in pediatric survivors and nonsurvivors of septic shock. *Crit Care Med* 1985;13:454-9.

150. Pollack MM, Fields AI, Ruttimann UE. Sequential cardiopulmonary variables of infants and children in septic shock. *Crit Care Med* 1984;12:554-9.
151. Poutanen T, Tikanoja T, Sairanen H, Jokinen E. Normal aortic dimensions and flow in 168 children and young adults. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23(4):224-9.
152. Prévot A, Liet JM, Semama DS, Justrabo E, Guignard JP, Gouyon JB. Disparate effects of chronic and acute theophylline on cyclosporine A nephrotoxicity. *Pediatr Nephrology* 2002;17:418-24.
153. Pryhuber GS, Hull WM, Fink I, McMahan MJ, Whitsett JA. Ontogeny of surfactant proteins A and B in human amniotic fluid as indices of fetal lung maturity. *Pediatr Res* 1991;30:597-605.
154. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg* 1998;86(2):283-9.
155. Randolph AG, Lacroix J. Randomized clinical trials in pediatric critical care: Rarely done but desperately needed. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(2):102-106.
156. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation* 1996;94:1068-73.
157. Reuter DA, Bayerlein J, Goepfert MS, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Influence of tidal volume on left ventricular stroke volume variation measured by pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2003;29:476-80.
158. Reuter DA, Felbinger TW, Moerstedt K, Weis F, Schmidt C, Kilger E, Goetz AE. Intrathoracic blood volume index measured by thermodilution for preload monitoring after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002 Apr;16(2):191-5.
159. Reuter DA, Kirchner A, Felbinger TW, Weis FC, Kilger E, Lamm P, Goetz AE. Usefulness of left ventricular stroke volume variation to assess fluid responsiveness in patients with reduced cardiac function. *Crit Care Med* 2003;31:1399-1404.
160. Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, Beloucif S, Teisseire B, Payen D. Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading. *Intensive Care Med* 1998;24(9):959-66.
161. Ringe HIG, Varnholt V, Gaedicke G. Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:471-475.
162. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, Sills JA, Diver MJ, Hart CA. Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999;27:2257-61.
163. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-1377.
164. Rozé JC, Gournay V, Lefevre M, Morville P, Sidi D. Intérêt de l'échocardiographie Doppler en réanimation néonatale et pédiatrique. *Ann Pédiatr* 1994 ;41 :151-164.
165. Rozé JC, Tohier C, Maingueneau C, Lefevre M, Mouzard A. Response to dobutamine and dopamine in the hypotensive very preterm infant. *Arch Dis Child* 1993;69:59-63.
166. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxen H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993;21(9):1296-303.
167. Saez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993;123(4):497-508.

168. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080-2086.
169. Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Is the placement of a pulmonary artery catheter still justified solely for the measurement of cardiac output. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14(2):119-24.
170. Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000;26(2):180-7.
171. Salim MA, DiSessa TG, Arheart KL, Alpert BS. Contribution of superior vena caval flow to total cardiac output in children. A Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1995;92(7):1860-5.
172. Salla BL, Picaud JC, Micheli JL. Composition hydrique du prématuré, du nouveau-né et du nourrisson. In: *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: Flammarion-Médecine-Sciences ed, 1997;407-415.
173. Schiffmann H, Erdlenbruch B, Singer D, Singer S, Herting E, Hoefl A, Buhre W. Assessment of cardiac output, intravascular volume status, and extravascular lung water by transpulmonary indicator dilution in critically ill neonates and infants. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(5):592-7.
174. Schwartz SM, Duffy JY, Pearl JM, Nelson DP. Cellular and molecular aspects of myocardial dysfunction. *Crit Care Med* 2001;29:S214-9.
175. Seear MD, D'Orsogna L, Sandor GG, de Souza E, Popov R. Doppler-derived mean aortic flow velocity in children: an alternative to cardiac index. *Pediatr Cardiol* 1991;12:197-200.
176. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D, Alzen G, Hornchen H, Messmer BJ, Von Bernuth G. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(3):687-97.
177. Seri I. Cardiovascular, renal, and endocrine actions of dopamine in neonates and children. *J Pediatr* 1995;126(3):333-44.
178. Seri I. Circulatory support of the sick preterm infant. *Semin Neonatol* 2001;6(1):85-95.
179. Seri I, Abbasi S, Wood DC, Gerdes JS. Regional hemodynamic effects of dopamine in the sick preterm neonate. *Pediatr* 1998;133 : 728-734.
180. Shaul PW, Farrar MA, Buja LM. Ontogeny of beta-adrenergic regulation of adenylate cyclase in intrapulmonary arteries from fetal and postnatal lambs. *Pediatr Res* 1991;30:610-5.
181. Sidi D. Explorations non invasives en pédiatrie. In :Devictor D, Sidi D, eds. *Explorations hémodynamiques en pédiatrie*. Paris: Mason, 1992;13-22.
182. Siegel JP. Assessing the use of activated protein C in the treatment of severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1030-4.
183. Simma B, Fritz MG, Trawoger R, Geiger R, Fink C, Hammerer I. Changes in left ventricular function in shocked newborns. *Intensive Care Med* 1997;23:982-6.
184. Slama M, Masson H, Teboul JL, Arnout ML, Susic D, Frohlich E, Andrejak M. Respiratory variations of aortic VTI: a new index of hypovolemia and fluid responsiveness. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(4):H1729-33.
185. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76(1):F43-6.
186. Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and

- capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg* 1998;33(3):481-4.
187. Stiller B, Sonntag J, Dahnert I, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, Fischer T, Lange PE. Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor. *Intensive Care Med* 2001;27(1):193-200.
 188. Sturm J. In: *Practical Applications of Fiberoptics in Critical Care Monitoring*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 1990;129-139.
 189. Sun Q, Rogiers P, Pauwels D, Vincent JL. Comparison of continuous thermodilution and bolus cardiac output measurements in septic shock. *Intensive Care Med* 2002;28:1276-1280.
 190. Tabbutt S. Heart failure in pediatric septic shock: utilizing inotropic support. *Crit Care Med* 2001;29(10 Suppl):S231-6.
 191. Tavernier B, Makhotine O, Lebuffe G, Dupont J, Scherpereel P. Systolic pressure variation as a guide to fluid therapy in patients with sepsis-induced hypotension. *Anesthesiology* 1998;89:1313-1321.
 192. Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, Sys S, Ventura-Clapier R, Veksler V. Phosphorylation-dependent alteration in myofilament Ca^{2+} sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):362-7.
 193. Texereau J, Pene F, Chiche JD, Rousseau C, Mira JP. Importance of hemostatic gene polymorphisms for susceptibility to and outcome of severe sepsis. *Crit Care Med* 2004;32(5 Suppl):S313-9.
 194. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
 195. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Morrison G, Anderson D, Murdoch IA. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997;23(9):987-91.
 196. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child* 1997;77(6):516-8.
 197. Tousignant CP, Walsh F, Mazer CD. The use of transesophageal echocardiography for preload assessment in critically ill patients. *Anesth Analg* 2000;90:351-355.
 198. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci O, Seyhun Y, Cagatay A, Cakar N, Esen F. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2002;6:357-62.
 199. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22(11):1747-53.
 200. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
 201. Vincent JL, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care* 2003;7:260-4.
 202. Von Spiegel T, Wietasch G, Bursch J, Hoeft A. Cardiac output measurement by transpulmonary indicator dilution technique. An alternative to pulmonary catheterization? *Anaesthesist* 1996;45(11):1045-50.
 203. Walther FJ, Benders MJ, Leighton JO. Persistent pulmonary hypertension in premature neonates with severe respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1992;90(6):899-904.
 204. Walther FJ, Siassi B, Ramadan NA, Wu PY. Cardiac output in newborn infants with

- transient myocardial dysfunction. *J Pediatr* 1985;107:781-5.
205. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
 206. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
 207. Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr* 1999;158(6):484-7.
 208. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA, Mayer JE Jr, Hanley FL, Hickey PR, Walsh AZ, Chang AC, Castaneda AR, Newburger JW, et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995;92(8):2226-35.
 209. Wessel DL. Managing low cardiac output syndrome after congenital heart surgery. *Crit Care Med* 2001;29(10 Suppl):S220-30.
 210. White PF. Comparative evaluation of intravenous agents for rapid sequence induction--thiopental, ketamine, and midazolam. *Anesthesiology* 1982;57(4):279-84.
 211. Whitsett JA, Darovec-Beckerman C. Developmental aspects of beta-adrenergic receptors and catecholamine-sensitive adenylate cyclase in rat myocardium. *Pediatr Res* 1981;15:1363-9.
 212. Wilson LE, Levy M, Stuart-Smith K, Haworth SG. Postnatal adrenoreceptor maturation in porcine intrapulmonary arteries. *Pediatr Res* 1993;34(5):591-5.
 213. Wiesenack C, Prasser C, Keyl C, Rodig G. Assessment of intrathoracic blood volume as an indicator of cardiac preload: single transpulmonary thermodilution technique versus assessment of pressure preload parameters derived from a pulmonary artery catheter. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001;15:584-8.
 214. Wiesenack C, Prasser C, Rodig G, Keyl C. Stroke volume variation as a continuous parameter of cardiac preload using pulse contour analysis in mechanically ventilated patients. *Anesth Analg* 2003;96:1254-1257.
 215. Wodey E, Senhadji L, Carre F, Ecoffey C. Extrapolation of cardiac index from analysis of the left ventricular outflow velocities in children: implication of the relationship between aortic size and body surface area. *Paediatr Anaesth* 2002;12:220-6.
 216. Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, Durante W, Hazarika P, Mann DL. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in the adult mammalian heart. *J Clin Invest* 1993;92(5):2303-12.
 217. Zöllner C, Briegel J, Kilger E, Haller M. Determination of cardiac output using the transpulmonary thermodilution technique in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesist* 1998;47(11):912-7.
 218. Zollner C, Haller M, Weis M, Morstedt K, Lamm P, Kilger E, Goetz AE. Beat-to-beat measurement of cardiac output by intravascular pulse contour analysis: A prospective criterion standard study in patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14(2):125-129.

9. LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

<u>TABLEAU 1. DIAGNOSTIC CLINIQUE DE CHOC SEPTIQUE CHEZ L'ENFANT</u>	12
<u>TABLEAU 2. DEFINITIONS PEDIATRIQUES DU SIRS, DE L'INFECTION, DU SEPSIS, DU SEPSIS SEVERE, ET DU CHOC SEPTIQUE</u>	14
<u>TABLEAU 3. CRITERES DE DEFAILLANCE D'ORGANE</u>	15
<u>TABLEAU 4. OBJECTIFS THERAPEUTIQUES</u>	17
<u>FIGURE 1. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU CHOC SEPTIQUE DE L'ENFANT</u>	18
<u>FIGURE 2. RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU CHOC SEPTIQUE CHEZ LE NOUVEAU-NE</u>	19
<u>TABLEAU 5. DONNEES HEMODYNAMIQUES DE LA LAPINE NON GESTANTE</u>	24

<u>FIGURE 3. INSTALLATION DU MONITORAGE PAR PICCO.....</u>	30
<u>TABLEAU 6. PARAMETRES HEMODYNAMIQUES FOURNIS PAR LE MONITEUR PICCO.....</u>	31
<u>FIGURE 4. TEMPS MESURES PAR LE PICCO.....</u>	34
<u>FIGURE 5. VOLUMES EVALUES PAR LE MONITORAGE PICCO.....</u>	35
<u>FIGURE 6. MESURE DU DEBIT CARDIAQUE PAR LA VELOCITE MOYENNE AORTIQUE (MAFV).....</u>	59
<u>FIGURE 7. CIRCULATION SANGUINE FETALE.....</u>	64
<u>TABLEAU 7. FLUX SANGUIN MESURE DANS ARTERE PULMONAIRE GAUCHE PAR ECHO-DOPPLER.....</u>	70
<u>FIGURE 8. MECANISME D’ACTION DE LA MILRINONE.....</u>	75

ANNEXES

ANNEXE 1 : Spécificités physiopathogéniques et thérapeutiques du choc septique chez l’enfant.

Publication :

Liet JM, Kuster A, Debillon T, Gras-LeGuen C, Rozé JC.
Spécificités physiopathogéniques et thérapeutiques du choc septique chez l’enfant.
Médecine Thérapeutique 2001 ;7 :299-304.

ANNEXE 2 : Monitoring et surveillance hémodynamique d’un enfant en choc septique

Publication :

Liet JM, Denizot S, Gras-LeGuen C, Rozé JC.
Monitoring et surveillance hémodynamique d’un enfant en choc septique.

32^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de langue française, Paris, janvier 2004.

In : Actualités en réanimation et urgences 2004, Société de Réanimation de Langue Française, Elsevier, Paris, 2004, p507-520.

ANNEXE 3 : TITRES ET TRAVAUX

Jean-Michel LIET

Praticien Hospitalier plein temps dans le service de Néonatalogie - Réanimation Pédiatrique
Hôpital Mère - Enfant ; CHU Nantes ; 38, bd Jean-Monnet ; 44093 NANTES cedex 1 ;
: 02 40 08 76 73, ou secrétariat 02 40 08 34 83, ou standard 02 40 08 33 33 bip 26453
Courriel: jeanmichel.liet@chu-nantes.fr

Né le 29 décembre 1959, marié, trois enfants, Service national accompli.

Adresse: 24 rue Taillis Queneau ; 44115 Basse-Goulaine ; : 02 40 54 57 21 ou 06 84 46 39 47

DIPLOMES

Baccalauréat, série C

Certificat de Synthèse Clinique et Thérapeutique, *Nantes, 1990*

Concours de l'internat, *1990*

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales, *Dijon, 1993*

Certificat d'immunologie et immunopathologie, *Dijon 1992*

Certificat de Pharmacologie Cardio-Vasculaire, *Dijon 1993*

Attestation d'Etudes Universitaires de Médecine Périnatale et Foetale, *Lyon, 1994*

Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pédiatrie, *Dijon, 1994*

Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine, *Dijon, 1994*

Diplôme d'Etudes Approfondies de Transplantation d'organes et greffes de tissus, *Dijon, 1995*

Examen d'Evaluation du Conseil Médical du Canada, *Paris, 1997*

Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaires de Réanimation Médicale, *Nantes, 1998*

Concours national de praticien hospitalier au titre de la spécialité Pédiatrie, *1998*

Pediatric Multidisciplinary Critical Care Knowledge Assessment Program examination (MCKAP), *1999*

Formation de technicien en ECMO, *Montréal, 1999*

Maîtrise de Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales - Option Epidémiologie Clinique, *Université de Montréal, 2002*

TRAVAUX

Travaux de recherche:

- Participation comme investigateur local de l'étude SERAC : Evaluation prospective de la gravité des handicaps à 6 et 12 mois et recherche de *facteurs pronostiques associés chez des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique pour traumatisme grave suite à un accident de la circulation.*
- Participation comme investigateur local de l'étude EURYDICE, publiée dans *Pediatr Crit Care Med*
- Participation comme investigateur local de l'étude ANDREA
- Participation comme investigateur local des études Lilly suivantes:

EVBF Enhance : Etude ouverte de la protéine C activée humaine recombinante dans le traitement du sepsis sévère (essai clinique phase 3b)

EVBP Resolve : Etude de l'efficacité et de la tolérance de la drotrecogine alpha activée dans le sepsis sévère de l'enfant

- Investigateur principal du projet *Traitement non invasif des bronchiolites sévères*, dont l'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un traitement associant hélium et cagoule pour éviter une intubation et une ventilation assistée chez les petits nourrissons atteints d'une bronchiolite sévère à RSV.

Etude multicentrique (Centres Hospitaliers Universitaires de Nantes, France ; Sainte-Justine à Montréal, Canada ; de Sherbrooke, Canada ; d'Ottawa, Canada). Projet subventionné par la Compagnie Air Liquide Santé International, Paris, France et par son représentant au Québec, la Compagnie Vital Aire.

Projet accepté et reconnu par le FRSQ, Fonds de la Recherche en Santé du Québec.

Résultats présentés au congrès de la SRLF en janvier 2005 et en cours de publication.

- Participation comme coinvestigateur du projet *Essai clinique randomisé avec la diméthylglycine pour le traitement d'enfants porteurs d'un déficit congénital en cytochrome C oxydase de type Saguenay-Lac-Saint-Jean*, dont l'objectif est de vérifier si l'on peut améliorer la respiration cellulaire et la VO_2 en administrant aux enfants souffrant d'un déficit congénital en cytochrome C oxydase de la diméthylglycine. Etude réalisée au centre de recherche de l'Hôpital Universitaire Sainte-Justine à Montréal, présentée sous

forme de communication orale au 3^{ème} World Congress on Pediatric Intensive Care, à Montréal en juin 2000 et publiée dans *Journal of Pediatrics*.

- Investigateur du projet *Comparaison de solutés de remplissage chez le nouveau-né et le prématuré*, dont l'objectif est d'évaluer un colloïde de synthèse comme solution de remplissage vasculaire chez le nouveau-né et prématuré.

Travail dont le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes s'est porté promoteur en décembre 1997 et réalisé dans le service de Néonatalogie et Réanimation Pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Les résultats de la première partie de l'étude ont été présentés au congrès de la Société de Réanimation de Langue Française à Paris en janvier 2001 et publiés dans *Pediatric Critical Care Medicine*.

- Participation comme investigateur local à l'étude multicentrique française *Comparaison de l'oscillation haute fréquence et de la ventilation conventionnelle pour le traitement des membranes hyalines du grand prématuré*. Travail présenté au congrès de l'American Pediatric Society and Society for Pediatric Research, à San Francisco en mai 1999 et publié dans *Pediatrics*.

- Investigateur dans le projet *Comparaison de deux émulsions lipidiques chez le prématuré en alimentation parentérale*, dont l'objectif était d'évaluer le retentissement métabolique de deux types différents d'émulsions lipidiques sur l'anabolisme protéique du prématuré.

Travail réalisé au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes avec le Dr Darmaun, directeur INSERM du Centre de Recherche en Nutrition Humaine de Nantes, présenté au congrès de l'American Pediatric Society and Society for Pediatric Research, à Washington en mai 1997 et publié dans *American Journal of Clinical Nutrition*.

Enseignement :

Généralités sur une situation d'urgence. Évocation d'une Maladie Hériditaire du Cycle de l'Urée : Diagnostic et thérapeutique Les techniques d'épuration artificielle, Faculté de Médecine, Angers 24 mars 2005

Directeur de mémoire de DIU de Médecine et Réanimation néonatale de Alice Kuster, septembre 2004, en cours de publication

Directeur de Thèse de Louis-Vincent Baraton : Utilisation de l'hélium dans les bronchiolites sévères à VRS, Nantes, juin 2004.

Directeur de mémoire de DES de pédiatrie de Soizic Paranon : transfusion en réanimation pédiatrique, présenté en communication orale au congrès de l'ESPNIC à Londres en septembre 2004, en cours de

publication

DES pédiatrie inter-région Ouest : Purpura fébrile aux urgences, *téléconférence région ouest*, février 2004

DIU réanimation Pédiatrique : Examens avant transfusion, *Lille* décembre 2003

Directeur de mémoire de DIU de pneumologie de Louis-Vincent Baraton: Hélium et bronchiolites à VRS, soutenu à *Angers 2003*, en cours de publication.

Directeur de mémoire de DES de pédiatrie de Gaëlle Caillaux-Varin: Hypoxémies réfractaires néonatales de 1995 à 2002 au CHU de Nantes : classification et épidémiologie, soutenu à *Angers 2003*

Journée Médico-chirurgicale d'Actualités Pédiatriques: Méningococcémies en Loire-Atlantique et départements limitrophes, *Nantes, avril 2003*

Directeur de mémoire de DES de pédiatrie de Valérie Courtin-Cournault: Epidémiologie des infections à méningocoques en Loire-Atlantique et départements limitrophes de 1997 à 2002, soutenu à *Angers 2003*, publié dans les Archives de pédiatrie

Journée Médico-chirurgicale d'Actualités Pédiatriques: Purpura fébrile, *Nantes, avril 2002*

Sessions de formation infirmière : Actualisation des connaissances sur les gestes de réanimation d'urgence, *Nantes 2001,2002,2003, 2004*

Cours à l'école de puériculture, Gestes de réanimation d'urgence, *Nantes 2002,2003*

DES Pédiatrie inter région Ouest : module pédiatrie d'urgence, purpura fébrile de l'enfant (*Rennes, novembre 2001*)

Directeur de mémoire de DIU Néonatalogie et réanimation néonatale de Anne-Sophie Bellouin : Solutés de remplissage en néonatalogie, soutenu en *septembre 2001* et publié dans *Pediatric Critical Care Medicine*

Conférence de consensus de la SRLF/ 20ème conférence de consensus sur la Corticothérapie au cours du choc septique et du SDRA, octobre 2000

DES Pédiatrie inter région Ouest : module pédiatrie d'urgence, choc septique de l'enfant (*Nantes, novembre 2000*)

Directeur de thèse d'exercice de Sylvaine Poignant : Leucémies aiguës congénitales à propos de 3 cas, soutenue à *Nantes en juin 2000*,

Directeur de thèse d'exercice de Caroline Urtin-Hostein : Hémochromatose néonatale, soutenue à *Nantes en mai 1998*, et publiée dans les Archives de Pédiatrie

Enseignement dirigé dans le cadre du DIU Urgences Pédiatriques (*Nantes, 1997-98*)

Cours à l'école des Manipulateurs en Electroradiologie (*Nantes, 1995-96 et 1996-97*)

Enseignement dirigé de pédiatrie aux étudiants de Médecine DCEM3 et DCEM4 (*Nantes, 1996-97*)

Enseignement dirigé aux Internes de Pédiatrie (*Nantes, 1996-97*)

Cours à l'Institut de Formation en Soins Infirmiers (*Nantes, 1995-96*)

Référent qualité pôle Mère-Enfant, CHU Nantes : 2004-2005

Publications:

Etudes randomisées contrôlées

Liet JM, Millotte B, Tucci M, Laflamme S, Hutchison J, Creery D, Ducruet T, Lacroix J. Non-invasive therapy with helium-oxygen for severe bronchiolitis: a multicenter randomized controlled trial; on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group.

J Pediatr in press

Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Rozé JC.

Plasma volume expansion by medium molecular weight hydroxyethyl starch in neonates: a pilot study.

Pediatr Crit Care Med 2003; Jul;4(3):305-7.

Liet JM, Pelletier V, Robinson BH, Laryea M, Wendel U, Morneau S, Morin C, Mitchell G, Lacroix J. The effect of short-term dimethylglycine treatment on oxygen consumption in cytochrome oxidase deficiency: A double-blind randomized crossover clinical trial. *J Pediatr*. 2003;142:62-6.

Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, Thiriez G, Cantagrel S, Lacaze-Masmonteil T, Storme L, Blanc T, Liet JM, André C, Salanave B, Bréart G. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2001;107 :363-372

Liet JM, Piloquet H, Marchini JS, Manguère P, Bobin C, Rozé JC, Darmaun D. Effects of medium chain- versus long chain-triglycerides on leucine metabolism in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1999;69:539-43

Autres publications dans des revues indexées

Courtin V, Liet JM, Prat M, Picherot G, Rozé JC. Epidémiologie des infections à méningocoque chez l'enfant en Loire-Atlantique et dans ses départements limitrophes de 1997 à 2002. *Arch Ped* 2005 ;12(3): 330.

Liet JM, Kuster A, Denizot S, Caillaux-Varin G, Gras-LeGuen C, Rozé JC. A comparison of albumin, saline and hydroxyethyl starch (6% HES 200/0.5) for fluid resuscitation in hypotensive neonates. Soumis à publication

Liet JM, Jacqueline C, Orsonneau JL, Gras-LeGuen C, Potel G, Rozé JC. The effects of milrinone on hemodynamics in an experimental septic shock model. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6(2):195-9.

Devictor D, Nguyen DT; the working group on ethics of the European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care. Forgoing life-sustaining treatments in children: A comparison between northern and southern European pediatric intensive care units. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(3):211-215.

Kuster A, Picherot G, Liet JM, Hazart I, Poignant S. Novel forms of poisoning in children. *Arch Pediatr*. 2004 Jun;11(6):689-691.

Liet JM, Bellouin AS, Boscher C, Lejus C, Rozé JC. Hydroxyethyl starch in neonates. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(2):203.

Le Caignec C, Winer N, Boceno M, Delnatte C, Podevin G, Liet JM, Quere MP, Joubert M, Rival JM. Prenatal diagnosis of sacrococcygeal teratoma with constitutional partial monosomy 7q/trisomy 2p. *Prenat Diagn*. 2003 Dec 15;23(12):981-4.

Liet JM, Boscher C, Gras-LeGuen C, Gournay V, Debillon T, Rozé JC.
Dopamine effects on pulmonary artery pressure in hypotensive preterm infants with patent ductus arteriosus
J Pediatr 2002; 140:373-5.

Prévot A, Liet JM, Semama DS, Justrabo E, Guignard JP, Gouyon JB.
Disparate effects of chronic and acute theophylline on cyclosporine A nephrotoxicity.
Pediatr Nephrology 2002;17:418-24.

Feki H, Liet JM, Gournay V, Rozé JC.
Incompétence myocardique sévère : une cause d'hypoxémie néonatale.
Arch Pediatr 2002 ;9 :1-5.

Liet JM, Urtin-Hostein C, Joubert M, Moussali F, David A, Nomballais F, Rozé JC.
Hémochromatose néonatale.
Arch Ped 2000 ; 7:40-4.

Proulx F, Liet JM, David M, Seidman E, Tapiero B, Robitaille P, Lacroix J.
Hemolytic uremic syndrome associated with invasive *Streptococcus Pneumoniae* infection.
Pediatrics 2000;105:462-3.

Liet JM, Joubert M, Gournay V, Godon N, Godde F, Nomballais MF, Rozé JC.
Hypoxémie néonatale par mésalignement des vaisseaux pulmonaires avec dysplasie alvéolo-capillaire.
Arch Pediatr 1998 ;5 :27-30

Rozé JC, Liet JM, Gournay V, Debillon T, Gaultier C.
Oxygen cost of breathing and weaning process in newborn infants.
Eur Respir J 1997 ;10 :2583-5

Liet JM, Moreau A, Ardouin T, Dahl K, Rozé JC.
Détrousse respiratoire aiguë par embolie graisseuse.
Arch Pediatr 1997 ;4 :547-9

Autres publications

Liet JM, Denizot S, Gras-LeGuen C, Rozé JC.
Monitoring et surveillance hémodynamique d'un enfant en choc septique.
32^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de langue française, Paris, janvier2004.
In : Actualités en réanimation et urgences 2004, Société de Réanimation de Langue Française, Elsevier, Paris, 2004, p507-520.

Liet JM, Kuster A, Picherot G, Rozé JC.
La coqueluche en réanimation pédiatrique.
31^{ème} Congrès de la Société de Réanimation de langue française, Paris, janvier2003.
In : Actualités en réanimation et urgences 2003, Société de Réanimation de Langue Française, Elsevier, Paris, 2003, p362-373

Gras-LeGuen C, Lepelletier D, Debillon T, Liet JM, Rozé JC.
Infection nosocomiale à *Pseudomonas aeruginosa* en néonatalogie.

Hygiènes 2002 ;vol x:287-8

Liet JM, Kuster A, Rozé JC.

Prise en charge d'un état de choc chez l'enfant et le nouveau-né.

44^{ème} Congrès national d'anesthésie et de réanimation.

In : Conférences d'actualisation 2002, La collection de la SFAR, Elsevier, Paris, 2002, p695-713

Gras-LeGuen C, Debillon T, Liet JM, Rozé JC.

Pneumopathies nosocomiales en réanimation pédiatrique et néonatale.

Med Mal Infect 2001;31 (suppl.3):403s-6s.

Liet JM, Kuster A, Debillon T, Gras-LeGuen C, Rozé JC.

Spécificités physiopathogéniques et thérapeutiques du choc septique chez l'enfant.

Médecine Thérapeutique 2001 ;7 :299-304.

Liet JM, Debillon T, Gras C, Boscher C, Rozé JC.

Corticoïdes chez l'enfant dans le purpura fulminans et la dysplasie broncho-pulmonaire

Reanim Urg 2000; 9 :661-6.

Rozé JC, Gras C, Boscher C, Liet JM, Debillon T.

Progrès en ventilation conventionnelle chez le nouveau-né.

Mt Pédiatrie 1999;2:23-32

Debillon T, Gras-LeGuen C, Boscher C, Liet JM et Rozé JC.

Corticothérapie précoce et prévention de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Mt Pédiatrie 1999;2:81-87

Debillon T, Liet JM, Godon N, Gournay V, Rozé JC.

La prise de décision dans les situations limites après la naissance.

27èmes journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, Vichy, octobre 1997

In : 27èmes journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, Arnette, Paris, 1997, p123-8

Rozé JC, Liet JM, Winer N, Debillon T, Boog G

Prévention pharmacologique des hémorragies péri-ventriculaires chez le prématuré.

26èmes journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, Brest, 1996

In : 26èmes journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale, Arnette, Paris, 1996, p71-8

Rozé JC, Liet JM, Darmaun D, Gaultier C.

Calorimétrie indirecte et nutrition chez le nouveau-né développant une dysplasie bronchopulmonaire.

11ème séminaire Guigoz, Deauville, septembre 1996

In : *Détresses respiratoires du nouveau-né*, Guigoz, Angers, 1996, p599-610.

Gouyon JB, Liet JM, Semama D.

Conséquences rénales des asphyxies périnatales.

9ème séminaire Guigoz, Deauville, septembre 1994

In : *Asphyxie périnatale chez le nouveau-né à terme*, Guigoz, Angers, 1994, p207-23.

Chapitres de livre :

Jean-Michel Liet, Francis Leclerc, Anne-Marie Guerguerian, Jacques Sizun, Sheldon Spier
Bronchiolite grave.

In : Urgences et Soins Intensifs Pédiatriques, Eds Lacroix J, Leclerc F

Rozé JC, Gournay V, Liet JM.

Utilisation des catécholamines dans le choc septique du nouveau-né et de l'enfant.

In : Réanimation Pédiatrique, Progrès en pédiatrie (Eds Laugier J, Beaufile F), Doin, Paris, pp 95-106.

Rozé JC, Liet JM.

Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe.

In : Pneumologie pédiatrique, Progrès en pédiatrie ; Doin, Paris, 2000, 173-184.

HEMODYNAMIQUE NON INVASIVE ET APPROCHE THERAPEUTIQUE DU CHOC SEPTIQUE CHEZ L'ENFANT

Résumé

Nous avons exploré un hydroxy-éthylamidon comme soluté de remplissage en étudiant par échocardiographie-Doppler son retentissement sur le débit cardiaque. Notre étude ne démontre pas que ce produit serait plus efficace que le sérum salé isotonique. Nous avons également analysé les conséquences d'un traitement par dopamine, sur les pressions artérielles pulmonaires du nouveau-né, particulièrement à risque d'une hypertension artérielle pulmonaire. La dopamine entraîne une fois sur deux une augmentation plus importante des pressions pulmonaires que des pressions systémiques. Enfin, nous avons évalué par thermodilution transpulmonaire les effets de la milrinone, un inhibiteur de la phospho-diesterase type 3, sur l'hémodynamique d'un modèle expérimental de choc septique. Il en découle que cette molécule pourrait faire l'objet d'études cliniques ultérieures pour améliorer la prise en charge thérapeutique du choc septique de l'enfant.

Mots clés : Choc septique – Enfant – Hémodynamique – Hydroxy-éthylamidon – Dopamine - Milrinone

NONINVASIVE HEMODYNAMICS AND THERAPEUTIC APPROACH OF SEPTIC SHOCK IN CHILDREN

Abstract

We test one hydroxyethyl starch as a plasma volume expander with an appraisal of its effects on cardiac output by Doppler echocardiographic evaluation. Our study did not provide evidence that hydroxyethyl starch is more efficient than isotonic saline. We also analysed repercussion of a vasopressor therapy by dopamine on pulmonary arterial pressures of newborns prone to the development of persistent pulmonary hypertension. Dopamine has variable effects on pulmonary/systemic arterial ratio, with half the neonates showing an increase in pulmonary pressure relative to systemic pressure. Finally, we used by transpulmonary thermodilution to assess the effects of milrinone, a type III phosphodiesterase inhibitor, on hemodynamics in an experimental septic shock model. Our results show that this agent could be tested in further clinical trials to improve the management of pediatric septic shock.

Key-words: Shock, Septic – Child – Diagnostic Techniques, Cardiovascular – Hydroxyethyl Starch – Dopamine – Milrinone

LIET Jean-Michel

Réanimation Pédiatrique, Hôpital Mère-Enfant, 38 boulevard Jean-Monnet,
44093 NANTES