

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2017

N° 048

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Pédiatrie

par

Xavier Micaelli

né le 4 juin 1988 à L'Hay-les-Roses

Présentée et soutenue publiquement le 9 janvier 2017

**Fréquence et conséquences des soins suboptimaux dans la prise en charge initiale des
infections bactériennes sévères de l'enfant : étude observationnelle en population**

Présidente du jury : Professeur Christèle GRAS – LE GUEN

Directrice de thèse : Docteur Elise LAUNAY

Membres du jury : Professeur David BOUTOILLE

Docteur Catherine BAILLY

REMERCIEMENTS

Au Docteur Elise LAUNAY, de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail. Merci pour ton soutien, tes encouragements, ta disponibilité et ta force de travail.

Au Professeur Christèle GRAS - LE GUEN, de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour les enseignements reçus et le soutien de chacun de nous dans nos choix de parcours. Merci pour l'excellence et la rigueur que vous apportez à la pédiatrie.

Au Professeur David BOUTOILLE, pour avoir accepté d'être membre du jury et de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Au Docteur Catherine BAILLY, pour avoir accepté d'être membre du jury et pour la confiance que vous m'accordez.

A Céline, amour de ma vie, merci pour ton soutien constant, merci de me supporter.

A mes parents, merci de votre soutien tout au long de mes études de médecine. Merci pour tout l'amour que vous m'avez donné.

A mes frères, merci d'être toujours à mes côtés. Je serais éternellement reconnaissant pour la belle enfance que nous avons eue.

A mes amis, du lycée et de la faculté du Kremlin-Bicêtre, merci pour tous ces moments forts passés ensemble. Merci pour votre soutien.

A mes co-internes de pédiatrie, nos liens se construisent sur la solidarité, c'est un plaisir de travailler à vos côtés.

Aux pédiatres du CHU de Nantes et du CH du Mans, merci pour vos enseignements et votre dynamisme.

A l'équipe Femmes, Enfants, Ados du CIC du CHU de Nantes, pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Merci à toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail et sans qui cette thèse n'aurait vu le jour.

Abréviations

CIM10 : Classification internationale des maladies 10^e édition

CHU : Centre hospitalo-universitaire

DAG : Directed acyclic graph

IBS : Infection bactérienne sévère

IOM : Institute of medicine

IQR : Interquartile

NA : Non applicable

NPJ : Ne peut juger

OR : Odds ratio

aOR : Odds ratio ajusté

PCR : Polymerase chain reaction

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

RRR : Relative risk ratio

SAMU : Service d'aide médicale urgente

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOMMAIRE

I. Introduction	7
II. Patients et Méthodes.....	9
II.1. Type d'étude.....	9
II.2. Population	9
II.3. Collecte des données	10
II.4. Evaluation de l'optimalité.....	11
II.5. Etude de la relation entre optimalité et issue	12
II.6. Méthodes statistiques	13
II.7. Calcul du nombre de sujets nécessaire.....	14
II.8. Aspects éthiques.....	14
III. Résultats	15
III.1. Description de la population	15
III.2. Evaluation de l'optimalité des soins et de la prise en charge globale.....	18
III.3. Facteurs associés à l'issue.....	19
IV. Discussion	22
V. Conclusion et perspectives.....	26
Références.....	27

Liste des figures et tableaux

Tableau 1. Description démographique et clinique des patients et analyse univariée pour le décès et les séquelles.....	16
Tableau 2. Description du parcours de soins, optimalité des soins et analyse univariée pour le décès et les séquelles.....	17
Tableau 3. Evaluation de l'optimalité, soin par soin, selon le devenir de l'enfant.....	20
Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs associés à l'issue défavorable	21
Figure 1. Diagramme causal théorique de la relation entre l'optimalité et l'issue	31

Liste des Annexes

Annexe A : Extraits de la conférence de consensus internationale sur le sepsis en pédiatrie ..	32
Annexe B : Exemple d'une grille d'expertise.....	33
Annexe C : Coefficients Kappa sans et avec pondération pour chaque soin et interprétation selon l'échelle de Landis et Koch	34

I. Introduction

Les infections sont une des principales causes de décès chez l'enfant dans le monde (1,2) y compris dans les pays développés (3). Le développement de stratégies vaccinales et de gestion des antibiotiques a permis des progrès considérables dans la lutte contre les infections (4–7). Par exemple, l'introduction en France dans les années 90 du vaccin contre *Haemophilus influenzae* type b a permis une forte diminution des cas de méningites dues à ce germe (5,6,8). Néanmoins l'incidence globale des infections bactériennes sévères (IBS) reste élevée (4,9,10). Une étude américaine publiée en 2013 montrait une augmentation de la prévalence des enfants hospitalisés pour sepsis sévère entre 1995 et 2005 (4). En 1995, aux Etats-Unis, le taux de mortalité infantile dû aux IBS était de 10,3% (11). Une étude plus récente a montré une augmentation avec un taux de mortalité de 25% (12). Un récent rapport américain de morbi-mortalité concernant 4 hôpitaux new-yorkais sur la période d'octobre 2012 à septembre 2015 a montré un taux de mortalité de 22% chez des enfants hospitalisés pour sepsis sévère (13). Dans le but d'améliorer la prise en charge des IBS il apparaît crucial de les reconnaître et donc de les définir chez l'enfant. Une conférence de consensus internationale a donné une définition plus précise du sepsis chez l'enfant (définissant les termes infection, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), sepsis, sepsis sévère et choc septique) (14). Si le traitement du sepsis est codifié, il suppose sa reconnaissance préalable ce qui peut poser des difficultés notamment au stade précoce où les premiers symptômes sont souvent peu spécifiques (15). L'absence de diagnostic précoce peut alors entraîner un retard diagnostique et thérapeutique (16,17). L'évaluation de l'optimalité des soins est une tâche complexe car elle nécessite de retracer le parcours de soins du patient et fait intervenir plusieurs acteurs, de la reconnaissance du symptôme comme signe potentiel de sepsis à l'administration d'un traitement adéquat (18). Les études portant sur les soins suboptimaux dans les IBS de l'enfant restent peu nombreuses (19–26). Cinq études ont montré que les soins suboptimaux étaient

significativement liés à une morbidité et une mortalité plus importantes (19–23). Launay et al., ont mis en évidence que la fréquence des soins suboptimaux était de 76% (IC95% 57-95) au cours de la prise en charge précoce (c'est-à-dire avant admission en réanimation) de 21 enfants décédés d'IBS entre 2000 et 2006 en Loire-Atlantique et Vendée (24). La comparaison de ces enfants décédés à une population d'enfants également atteints d'IBS sur la même période et le même territoire géographique mais ayant survécus, a permis de mettre en évidence une association indépendante entre le nombre de soins suboptimaux et la survenue d'un décès avec un aOR à 1,65 (25). Les soins suboptimaux les plus fréquents étaient le retard parental à la consultation, une sous-estimation de la sévérité et un retard à débiter l'antibiothérapie. Cependant ces résultats étaient limités par le caractère rétrospectif empêchant une analyse fine du parcours de soin, le petit effectif et l'absence de prise en compte des séquelles. De plus, depuis la période de cette étude, la « surviving sepsis campaign » a peut-être modifié les pratiques et permis l'amélioration des prises en charge (27).

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la fréquence des soins suboptimaux et leur association avec le devenir des enfants en termes de survie mais aussi de séquelles, dans une plus large population et avec 10 ans de recul par rapport à la première étude.

II. Patients et Méthodes

II.1. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle prospective, multicentrique, en population, sur la région Grand Ouest.

II.2. Population

La population éligible concernait les patients âgés de 1 mois à 16 ans suspects d'IBS et admis dans une des 6 réanimations du Grand Ouest participant à l'étude. Les enfants décédés avant admission en réanimation avec un diagnostic probable d'IBS étaient également éligibles.

Les inclusions se sont déroulées d'août 2009 à janvier 2014. Six centres hospitalo-universitaires répartis sur la zone géographique étaient concernés : Nantes, Angers, Rennes, Tours, Poitiers et Brest. Ces services de réanimation accueillent des enfants de 15 départements de l'ouest de la France : les départements des régions Pays de la Loire et Bretagne, les départements Indre, Indre et Loire, Loir-et-Cher, Loiret pour la région Centre, la Vienne et les Deux Sèvres pour la région Poitou Charente.

Nous avons utilisé comme définition de l'infection celle donnée par la conférence de consensus internationale (14). La définition est la suivante : infection suspectée ou prouvée (par une culture positive, par analyse anatomopathologique ou par technique de PCR) à n'importe quel pathogène ou syndrome clinique avec une forte probabilité d'infection. La preuve de l'infection inclut les données de l'examen clinique, de l'imagerie ou de tests biologiques (par exemple présence de leucocytes dans un liquide biologique normalement stérile, perforation d'un organe interne, radiographie de thorax compatible avec une

pneumonie, éruption pétéchiale ou purpurique, ou purpura fulminans) (Annexe A). Nous avons défini comme sévères toutes les infections justifiant une prise en charge en réanimation.

Nous avons exclu les enfants de moins d'un mois et de plus de 16 ans, les enfants présentant une infection nosocomiale, les enfants présentant une coqueluche du fait de sa physiopathologie à part, les enfants admis en réanimation présentant une infection virale ou fongique, les enfants dont le dossier était incomplet ou dont le diagnostic d'IBS n'était finalement pas retenu.

L'exhaustivité des inclusions a été vérifiée en interrogeant les bases de données PMSI des 6 services de réanimation participant à l'étude avec les codes CIM10 correspondant aux IBS suivants : A00 à A09, A30 à A39, B95, B96, G00, G01, G03, G06, J15, J86.9, R57.8.

II.3. Collecte des données

Les données étaient collectées à partir de l'admission en réanimation après information et recueil de la non-opposition des parents ou du titulaire de l'autorité parentale. Les données étaient anonymisées et colligées dans un cahier d'observation électronique standardisé. Le cahier d'observation regroupait les données concernant les caractéristiques socio-démographiques de l'enfant : date de naissance, domiciliation des parents, niveau d'éducation et activité des parents, mode de garde. Les données anamnestiques comprenaient les antécédents (notamment ceux pouvant favoriser une IBS) ainsi que le statut vaccinal. Nous avons considéré comme notables les antécédents d'infection grave, de retard de croissance, de malformation congénitale, d'anomalie chromosomique ou de déficit immunitaire. Les données cliniques collectées étaient : la date, l'heure et le type des premiers symptômes, l'apparition de signes de gravité (purpura fulminans, signes hémodynamiques, neurologiques ou de méningite). Les données du parcours de soins, depuis l'apparition des premiers symptômes jusqu'à l'admission en réanimation, comprenaient : la nature du premier recours

médical, la décision d'orientation, le nombre de recours aux soins, leur nature (consultation ou appel téléphonique), le lieu de consultation (cabinet libéral, urgences pédiatriques, urgences adultes, domicile), la qualification du médecin (spécialiste, généraliste, médecin du SAMU, interne ou senior) et les délais de prise en charge. A chaque consultation médicale, les données de l'examen clinique et les examens paracliniques réalisés étaient renseignés avec le diagnostic évoqué et la décision à l'issue de la consultation. Concernant les soins thérapeutiques clés (remplissage vasculaire, antibiothérapie), les données collectées étaient les suivantes : la date et l'heure d'administration, la molécule utilisée, la posologie. Les données bactériologiques étaient collectées avec l'identification du germe en cause et l'obtention du sérotype lorsqu'il s'agissait d'un méningocoque ou d'un pneumocoque. A l'issue de l'hospitalisation en réanimation, le diagnostic final était établi ainsi que le devenir du patient à la sortie de réanimation (vivant sans séquelles, vivant avec séquelles ou décédé). Parmi les patients présentant des séquelles, nous avons sélectionné uniquement les patients avec des séquelles graves : neurologiques sévères (paralysie, surdité, hydrocéphalie, hypotonie), nécrose cutanée étendue, amputation de membre, insuffisance d'organe. Les patients survivants avec des séquelles non graves ont été classés avec les survivants sans séquelles formant le groupe de référence.

II.4. Evaluation de l'optimalité

Le critère principal de jugement était la fréquence des prises en charge globales jugées suboptimales. L'optimalité des soins a été évaluée par deux experts : un pédiatre réanimateur et un médecin libéral expérimenté. Les experts ont analysé les fiches de synthèse clinique élaborées à partir des données des cahiers d'observation standardisés. Leurs conclusions étaient faites en aveugle pour le diagnostic final et pour l'issue du patient et également en aveugle l'un de l'autre. Les experts se sont basés sur les recommandations disponibles dans la

littérature en 2008 (14,27–31). Aucun expert n'a participé à la prise en charge des patients. L'optimalité de chaque soin était évaluée ainsi que l'optimalité globale de la prise en charge. Les soins évalués étaient : le premier recours médical, l'évaluation de la gravité lors du premier recours médical, la première consultation avec signes de gravité, le premier remplissage vasculaire, la première antibiothérapie, l'orientation à l'issue de la première consultation. Le choix de ces soins était basé sur la grille de classification des défauts de prise en charge proposée par l'Institute of Medicine (IOM) (32) ainsi que des défauts de prise en charge déjà identifiés dans la littérature (19,21).

Les experts pouvaient conclure à une prise en charge globale optimale, suboptimale possible, suboptimale certaine ou ne pouvait pas juger l'optimalité. En cas de désaccord entre les experts, c'est-à-dire l'un concluant à une prise en charge globale optimale et l'autre à une prise en charge suboptimale certaine, un troisième expert était sollicité.

Pour l'analyse des facteurs associés à l'issue des patients, les prises en charge globales jugées « suboptimale certaine » et « suboptimale possible » ont été regroupées.

S'intégrant dans l'évaluation de l'optimalité, nous avons calculé les délais de prise en charge à partir des dates et heures des étapes du parcours de soins. Nous avons choisi 4 étapes clés : date et heure d'apparition des premiers signes de gravité, première consultation médicale, début d'une antibiothérapie adaptée, admission en réanimation (17).

II.5. Etude de la relation entre optimalité et issue

Nous avons défini une issue défavorable comme le décès d'une part, et la survie avec séquelles d'autre part. Nous avons mené des analyses séparées pour éviter de faire un score composite (33). Nous avons émis l'hypothèse que les caractéristiques des patients avec

séquelles et celles des patients décédés étaient différentes et qu'un score composite n'était pas justifié.

Pour étudier la relation entre l'optimalité des soins et l'issue nous avons défini *a priori* les potentiels facteurs associés à une issue défavorable en construisant un diagramme causal théorique (Directed Acyclic Graph) (34) (Fig.1), en nous basant sur les données antérieures de la littérature (3,15,19,22,25,26,35,36). Nous avons identifié à partir du diagramme les facteurs confondants pouvant biaiser l'association entre l'optimalité et l'issue. Les facteurs confondants retenus étaient : l'âge, la présence d'antécédents, la présence de signes de gravité hémodynamique à la première consultation et le diagnostic final.

L'étude a été réalisée dans le souci du respect des recommandations relatives aux études observationnelles (37).

II.6. Méthodes statistiques

La description des caractéristiques de la population était donnée par les médianes avec leurs écarts interquartiles (IQR) pour les variables quantitatives et par les pourcentages avec l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour les variables qualitatives. Les analyses ont été réalisées au moyen de tests de Chi2 ou de tests exacts de Fisher pour les variables qualitatives et au moyen de tests de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Le degré d'accord entre experts a été évalué par le calcul d'un coefficient kappa. La pondération utilisée était une pondération quadratique pour rendre compte de la plus grande importance du désaccord de la conclusion « optimale » versus « suboptimale certaine » (pondération 0) par rapport au désaccord « suboptimal possible » versus « suboptimal certain » (pondération 0,75) et le désaccord « suboptimal possible » versus « optimal » (pondération 0,5). Nous avons réalisé une analyse univariée pour le groupe « décès » d'une part, et pour le groupe « séquelles » d'autre part, le groupe de référence étant celui des patients survivants sans

séquelles graves. Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée en ajustant sur les facteurs confondants identifiés à partir du diagramme causal théorique. Nous avons utilisé un modèle de régression logistique multinomiale. Pour savoir si les groupes de patients se comportaient de façon similaire par rapport aux variables étudiées, nous avons comparé les modèles en fonction de l'issue des patients (c'est-à-dire décédés versus vivants avec séquelles) par un test de Wald. Les analyses ont été réalisées sous R commander et STATA 11 (StatCorp, College Station, TX). Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

II.7. Calcul du nombre de sujets nécessaire

Ce calcul est basé sur l'analyse des facteurs associés au décès. Nous avons pris le chiffre de 15 % concernant le taux de décès attendu avec une prise en charge optimale, en rapport avec la littérature (38). En prenant un risque de première espèce de 5% avec une puissance de 80%, il était nécessaire d'inclure 34 patients décédés et 236 patients vivants pour pouvoir mettre en évidence un facteur associé au décès avec un rapport de cotes supérieur ou égal à trois.

II.8. Aspects éthiques

Un médecin investigateur accompagné d'une tierce personne rencontrait les parents ou le titulaire de l'autorité parentale afin de leur remettre une notice d'information. Leur non-opposition était recueillie par oral et consignée dans le dossier patient. Le protocole de l'étude a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes Ouest II le 7 mai 2009.

III. Résultats

III.1. Description de la population

Deux cent soixante et onze enfants ont été inclus entre le 1^{er} août 2009 et le 20 janvier 2014 dans la région Grand Ouest. Quatre patients ont été exclus du fait d'un manque de données trop important. Vingt-huit enfants sont décédés (10,5% ; IC95% 6,8-14,2) et 25 ont survécu avec des séquelles graves (9,4% ; IC95% 5,9-12,9).

Les principales données démographiques et cliniques sont résumées dans le tableau 1. Concernant l'âge, 48% (IC95% 42,3-54,3) des patients avaient moins de 2 ans. Parmi les patients décédés, 15 avaient moins de 2 ans, soit 54% (IC95% 35,1-72,1). La médiane pour l'âge était de 26,9 mois (IQR 7,1-68,4). Le niveau d'éducation de la mère était renseigné pour 136 cas. Le niveau était inférieur au BAC dans 40% (IC95% 31,8-48,2) des cas. Concernant le mode garde, 110 enfants (41% ; IC95% 35,1-46,9) étaient gardés en collectivité ou scolarisés.

Le diagnostic de méningite était porté pour 32% des enfants (IC95% 26,6-37,8) et celui de purpura fulminans pour 22% (IC95% 17,1-27,1). Les analyses microbiologiques retrouvaient un méningocoque pour 28% (IC95% 22,7-33,5) des patients et un pneumocoque pour 18% (IC95% 13,4-22,6) d'entre eux. Parmi les 75 cas de méningocoque, 66 sérotypes étaient identifiés : 47 sérotypes B, 15 sérotypes C, et 1 cas pour chaque sérotype A, X, Y et W135.

	<i>Total</i> <i>N= 267(%)</i>	<i>Vivants sans</i> <i>séquelles</i> <i>N= 214(%)</i>	<i>Décédés</i> <i>N= 28(%)</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Vivants avec</i> <i>séquelles</i> <i>N=25(%)</i>	<i>Analyse univariée</i>		
				<i>OR</i>	<i>[IC95%]</i>	<i>p</i>		<i>OR</i>	<i>[IC95%]</i>	<i>p</i>
Age (mois)										
Médiane [interquartile]	26,9 [7,1-68,4]	31,2 [8,1-73,9]	19,4 [4,2-36,9]			0,06*	8,6 [4,6-26,9]			0,04*
< 2 ans	129 (48,3)	96 (44,9)	15 (53,6)	1,4	0,6-3,1	0,38	18 (72)	3,2	1,3-8,0	0,01
≥ 2ans	138 (51,7)	118 (55,1)	13 (46,4)	1	-	-	7 (28)	1	-	-
Sexe										
Masculin	148	119 (56)	13 (46)	1	-	-	16 (64)	1		
Féminin	119	95 (44)	15 (54)	1,4	0,7-3,2	0,36	9 (36)	0,7	0,3-1,7	0,42
Sex ratio M/F										
	1,24	1,25	0,87				1,78			
Antécédents										
Oui	68 (25,5)	50 (23,4)	12 (42,7)	2,5	1,1-5,6	0,03	6 (24)	1,0	0,4-2,7	0,94
Non	199 (74,5)	164 (76,6)	16 (57)	1	-	-	19 (76)	1	-	-
Signes de gravité avant 1er recours médical										
Oui	187 (70)	152 (71)	18 (64,3)	0,7	0,3-1,7	0,46	17 (68)	0,9	0,4-2,1	0,75
Non	80 (30)	62 (29)	10 (35,7)	1	-	-	8 (32)	-	-	-
Signes de gravité 1ère consultation										
Hémodynamique										
Oui	73 (27,3)	53 (24,8)	14 (50)	3,0	1,3-6,9	0,005	6 (24)	1,0	0,4-2,5	0,93
Non	194 (72,7)	161 (75,2)	14 (50)	1	-	-	19 (76)	1	-	-
Purpura										
Oui	48 (18)	37 (17,3)	7 (25)	1,6	0,7-4	0,32	4 (16)	0,91	0,3-2,8	0,87
Non	219 (82)	177 (82,7)	21 (75)	1	-	-	21 (84)	1	-	-
Syndrome méningé										
Oui	30 (11,2)	28 (13,1)	0	0	-	0,04	2 (8)	0,6	0,1-2,6	0,47
Non	237 (88,8)	186 (86,9)	28 (100)	1	-	-	23 (92)			
Diagnostic final										
Purpura	59 (22,1)	44 (20,6)	9 (32,1)	6,1	0,7-54	0,06	6 (24)	0,8	0,2-3	0,76
Méningite	86 (32,2)	67 (31,3)	9 (32,1)	4,0	0,5-34,2	0,17	10 (40)	0,9	0,3-2,9	0,85
Choc septique	45 (16,85)	35 (16,4)	6 (21,4)	5,1	0,6-47,8	0,11	4 (16)	0,7	0,2-2,8	0,60
Pleuro/	41 (15,4)	38 (17,8)	3 (10,7)	2,4	0,2-24,6	0,4	0	-	-	-
Pneumopathie										
Autres	36 (13,5)	30 (14)	1 (3,6)	1			5 (20)	1	-	-
Bactéries										
Méningocoque	75 (28,1)	58 (27,1)	10 (35,7)	2,1	0,2-18	0,5	7 (28)	0,4	0,1-1,5	0,14
Pneumocoque	49 (18)	34 (15,9)	10 (35,7)	3,2	0,3-29	0,27	5 (20)	0,4	0,1-2	0,27
<i>S aureus</i>	15 (5,6)	12 (5,6)	1 (3,6)	-	-	-	2 (8)	-	-	-
<i>E Coli</i>	11 (4,1)	11 (5,1)	0	-	-	-	0	0	-	-
SGA	14 (5,2)	14 (6,5)	0	-	-	-	0	0	-	-
SGB	11 (4,1)	6 (2,8)	4 (14,3)	-	-	-	1 (4)	-	-	-
Autres	17 (6,4)	12 (5,6)	1 (3,6)	1	-	-	4 (16)	1	-	-
Non documenté †	75 (28,1)	67 (31)	2 (7,1)	-	-	-	6 (24)	-	-	-
Score PRISM										
[interquartile] (N=207)	6 [2-12]	4,5 [1-9]	19 [11-31]			<0,001	13 [5-21]			0,002

OR-odds ratio, IC95- intervalle de confiance à 95%, SGA-streptocoque du groupe A, SGB-streptocoque du groupe B

* Mann-Withney

† Parmi les 76 cas sans documentation bactérienne, 9 étaient des purpuras, 19 des méningites, 19 des chocs septiques, 15 des pleuropneumonies et 14 des diagnostics autres

Tableau 1. Description démographique et clinique des patients et analyse univariée pour le décès et les séquelles.

	<i>Total</i> <i>N= 267(%)</i>	<i>Vivants sans</i> <i>séquelles</i> <i>N= 214(%)</i>	<i>Décédés</i> <i>N= 28(%)</i>	<i>Analyse univariée</i>			<i>Vivants avec</i> <i>séquelles</i> <i>N=25(%)</i>	<i>Analyse univariée</i>		
				<i>OR</i>	<i>[IC95%]</i>	<i>p</i>		<i>OR</i>	<i>[IC95%]</i>	<i>p</i>
Nature du premier recours médical										
Médecin libéral	124 (46,4)	105 (49,1)	8 (28,6)	1	-	-	11 (44)	1	-	-
Urgences	79 (29,6)	58 (27,1)	14 (50)	3,4	1,4-8,8	0,007	7 (28)	1,2	0,5-3,4	0,67
SAMU	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (3,6)	13,1	0,7-249	0,03	0	-	-	-
Avis téléphonique médecin libéral	24 (9)	20 (9,4)	1 (3,6)	0,7	0,1-5,6	0,7	3 (12)	1,4	0,4-5,6	0,61
Avis téléphonique SAMU	38 (14,2)	30 (14)	4 (14,3)	1,8	0,5-6,3	0,38	4 (16)	1,3	0,4-4,3	0,7
Orientation après le 1 ^{er} recours médical										
<i>Si consultation</i>	N= 200	N=160	N=23				N=17			
Retour à domicile	102 (51)	85 (53,1)	8 (34,8)	1	-	-	9 (52,9)	1	-	-
Urgences	32 (16)	27 (16,9)	3 (10 ,7)	1,2	0,3-4,8	0,37	2 (11,8)	0,7	0,1-3,5	0,66
Hospitalisation	14 (7)	10 (6,3)	1 (3,6)	1,1	0,1-9,5	0,95	3 (17,6)	2,8	0,6-13	0,15
SAMU	24 (12)	15 (9,4)	6 (26,1)	4,3	1,2-14,6	0,01	3 (17 ,6)	1,9	0,5-7,9	0,37
Réanimation	28 (14)	23 (14,4)	5 (21,7)	2,3	0,7-7,9	0,17	0	-	-	-
<i>Si avis téléphonique</i>	N=67	N=54	N=5				N=8			
Consultation non nécessaire	18 (26,9)	10 (18,5)	2 (40)			0,56	4 (50)			0,32
Consultation libérale	20 (30)	19 (35,1)	0				2 (25)			
Urgences	13 (19,4)	11 (20,4)	1 (20)				1 (12,5)			
SAMU	15 (22,4)	12 (17,9)	2 (40)				1 (12 ,5)			
Réanimation	2 (3)	2 (3,7)	0				0			
Nombre de recours médicaux †	3 [2-4]	3 [2-4]	2 [2-3]			0,007	3 [2-4]			0,7
Nombre de consultations [interquartile]	3 [2-4]	3 [2-4]	2 [1,5-3]			0,012	3 [2-3]			0,99
Médiane délais de prise en charge (heures) [interquartile]										
1 ^{ers} sdg – 1 ^{ère} consultation	7 [2-17]	7 [2-17]	3 [1-9]			0,17*	8 [6-35]			0,15*
1 ^{ère} consultation – 1 ^{ère} antibiothérapie	13 [8-37]	14 [8-37]	10 [9-14]			0,31*	13 [8-46]			0,88*
1 ^{ère} consultation-admission réanimation	22 [6-61]	23 [6-61]	11 [6-37]			0,38*	27 [7-96]			0,49*
1 ^{ers} sdg - admission réanimation	22 [9-47]	23 [10-45]	9 [5-21]			0,008*	23 [10-81]			0,33*
Qualité globale de la prise en charge										
Optimale	72 (27,4)	58 (27,5)	12 (44,5)	1	-	-	2 (8)	1	-	-
Suboptimale	191 (72,6)	153 (72,5)	15 (55,6)	0,5	0,2-1,1	0,07	23 (92)	4,4	1-19,5	0,04

OR-odds ratio, IC95- intervalle de confiance à 95%, sdg-signes de gravité

* Mann-Withney

† Appel téléphonique ou consultation

Tableau 2. Description du parcours de soins, optimalité des soins et analyse univariée pour le décès et les séquelles.

Concernant le statut vaccinal des patients, conformément au calendrier vaccinal (prise en compte du calendrier avant simplification en 2013), 27% (IC95% 21,4-32,6) des enfants âgés de plus de 2 mois n'avaient reçu aucune dose de vaccin conjugué anti-pneumococcique 13 valences. 32 enfants parmi les plus de 12 mois soit 32% (IC95% 22,9-41,1) n'étaient pas vaccinés contre le méningocoque C. On observait 114 enfants (43% ; IC95% 36,8-48,6) à jour de leurs vaccinations (vaccin anti-méningococcique exclu). Parmi les 4 enfants de plus de plus de 12 mois décédés d'une infection à méningocoque C, aucun d'eux n'était vacciné. Parmi les 9 enfants décédés d'une infection à pneumocoque, 4 n'étaient pas à jour de leurs vaccinations.

Concernant le parcours de soins, le premier recours médical était assuré par un médecin libéral dans 46% des cas (IC95% 40,4-52,4) avec dans 51% des cas (IC95% 44,1-57,9) un retour à domicile à l'issue de ce premier recours médical (Tableau 2).

III.2. Evaluation de l'optimalité des soins et de la prise en charge globale

La qualité globale de prise en charge pour la totalité des patients était jugée optimale dans 27% des cas (IC95% 22,0-32,8) (Tableau 2). La fréquence des soins suboptimaux était de 56% (IC95% 36,9-74,3) pour les patients décédés pour lesquels on observait un OR diminué pour le décès lorsque les soins étaient jugés suboptimaux (OR 0,5 ; IC95% 0,2-1,1 ; $p=0,07$). La fréquence de soins suboptimaux était de 92% (IC95% 81,4-102,6) pour les survivants avec séquelles pour lesquels on observait une différence significative avec, à l'inverse, un OR augmenté pour les séquelles lorsque la prise en charge globale était jugée suboptimale (OR 4,4 ; IC95% 1-19,5 ; $p=0,04$). Les conclusions des experts concordaient pour 122 dossiers. Pour 27 dossiers, il existait un désaccord « optimal » versus « suboptimal certain ». Un 3^e expert a été sollicité pour 133 dossiers au total. Le coefficient kappa non pondéré était de 0,20 (+/- 0,04), avec la pondération quadratique le coefficient était à 0,31 (+/- 0,05) soit un accord

faible selon l'échelle de Landis et Koch. En analyse soin par soin, les coefficients kappa non pondérés variaient de 0,22 à 0,73 (Annexe C). Evalués séparément, les soins étaient jugés optimaux à plus de 70% sauf pour le délai de l'antibiothérapie, le délai et la posologie du premier remplissage (Tableau 3). La qualité globale de l'antibiothérapie était jugée suboptimale dans 55% des cas (IC95% 48,7-60,7). La qualité globale du remplissage était jugée suboptimale dans 63% des cas (IC95% 57,1-68,7). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative dans la qualité des soins pris individuellement et le devenir des enfants, hormis pour le délai de l'antibiothérapie, le délai et la posologie du premier remplissage.

III.3. Facteurs associés à l'issue

En analyse univariée, la présence d'antécédents et de signes de gravité hémodynamique lors de la première consultation étaient associés à un OR augmenté pour le décès (respectivement OR 2,5 ; IC95% 1,1-5,6 ; $p=0,03$ et OR 3,0 ; IC95% 1,3-6,9 ; $p=0,005$). Un âge inférieur à 2 ans était associé à la survenue de séquelles (OR 3,2 ; IC95% 1,3-8,0 ; $p=0,01$). Les délais de prise en charge des patients décédés étaient plus courts avec une différence significative pour la médiane du délai entre les premiers signes de gravité et l'admission en réanimation comparés aux délais des patients survivants sans séquelles (9 heures versus 23 heures ; $p=0,008$). Le facteur indépendamment associé au décès était la présence d'antécédents (RRR 3,2 ; IC95% 1,2-8,2 ; $p=0,02$) (Tableau 4). On observait un RRR augmenté pour le décès lorsque le patient présentait des signes de gravité hémodynamique à la première consultation (RRR 2,1 ; IC95% 0,8-5,3 ; $p=0,10$) et lorsque le diagnostic final était un purpura (RRR 6,0 ; IC95% 0,7-54,6 ; $p=0,11$) comparé à un diagnostic autre. De façon inattendue, les soins suboptimaux étaient associés à une diminution du RRR pour le décès (RRR 0,5 ; IC95% 0,2-1,2 ; $p=0,11$).

Soin évalué n (%)	Total N= 267	Vivants N = 214	Décès N=28	Séquelles N = 25	p
Délai recours médical					
Optimal	190 (73)	149 (72)	22 (79)	19 (76)	0,72
Suboptimal	70 (26)	58 (28)	6 (21)	6 (24)	
NPJ	7	7	0	0	
Evaluation gravité au 1^{er} recours médical					
Optimal	188 (73)	149 (71)	22 (85)	17 (71)	0,35
Suboptimal	71 (26)	60 (29)	4 (15)	7 (29)	
NPJ	8	5	2	1	
Evaluation gravité lors de la consultation avec 1^{ers} signes de gravité					
Optimal	193 (74)	155 (74)	21 (81)	17 (68)	0,58
Suboptimal	67 (26)	54 (26)	5 (19)	8 (32)	
NPJ	7	5	2	0	
Délai antibiothérapie					
Optimal	123 (48)	97 (46)	18 (72)	8 (35)	0,03
Retard ou occasions manquées	117 (45)	100 (48)	4 (16)	13 (57)	
Indiqué non fait	18 (7)	13 (6)	3 (12)	2 (9)	
NA*	9	4	3	2	
Nature antibiothérapie					
Optimale	234 (98)	192 (98)	22 (100)	20 (95)	0,55
Suboptimale	5 (2)	4 (2)	0	1 (5)	
NPJ	1	1	0	0	
NA†	27	17	6	4	
Posologie antibiothérapie					
Optimale	191 (88)	155 (87)	20 (95)	16 (89)	0,55
Suboptimale	26 (12)	23 (13)	1 (5)	2 (11)	
NPJ	23	19	1	3	
NA†	27	17	6	4	
Délai 1^{er} remplissage					
Optimal	102 (43)	76 (39)	17 (74)	9 (43)	0,012
Retard ou occasions manquées	72 (30)	59 (29)	6 (26)	7 (33)	
Indiqué non fait	63 (27)	58 (30)	0	5 (24)	
NA#	30	21	5	4	
Posologie remplissage					
Optimale	101 (63)	72 (58)	18 (86)	11 (73)	0,04
Suboptimale	59 (37)	52 (42)	3 (14)	4 (27)	
NPJ	15	12	2	1	
NA†	92	78	5	9	
Réévaluation après 1^{er} remplissage					
Optimale	126 (79)	100 (79)	17 (85)	9 (69)	0,55
Suboptimale	33 (21)	26 (21)	3 (15)	4 (31)	
NPJ	16	10	3	3	
NA†	92	78	5	9	
Orientation à l'issue de la 1^{ère} consultation					
Optimale	188 (74)	151 (74)	22 (85)	15 (63)	0,21
Suboptimale	66 (26)	53 (26)	4 (15)	9 (37)	
NPJ	12	9	2	1	

NA-non applicable, NPJ- ne peut juger

* il n'y a pas eu d'occasion d'administration d'antibiotique avant l'admission en réanimation ou le décès

il n'y a pas eu d'occasion de remplissage ou le remplissage n'était pas indiqué

† aucune antibiothérapie ou aucun remplissage n'a été administré

Tableau 3 : Evaluation de l'optimalité, soin par soin, selon le devenir de l'enfant.

	RRR*	IC95%	p
Vivants sans séquelles versus décès			
<i>Qualité globale de la prise en charge</i>			
Optimale	1	-	-
Suboptimale	0,5	0,2-1,2	0,11
<i>Antécédents notables</i>			
Oui	3,2	1,2-8,2	0,02
Non	1	-	-
<i>Age en classe</i>			
1 à 6 mois	1	-	-
7 à 24 mois	0,3	0,1-1,7	0,27
25 mois à 6 ans	0,3	0,2-1,8	0,32
Plus de 6 ans	0,2	0,09-1,3	0,10
<i>Signes de gravité hémodynamique à la 1ère consultation</i>			
Oui	2,1	0,8-5,3	0,10
Non	1	-	-
<i>Diagnostic final</i>			
Autres	1	-	-
Purpura	6,0	0,7-54,6	0,11
Méningite	3,2	0,4-28,4	0,29
Choc septique	4,0	0,4-38,3	0,23
Pleuro-pneumopathie	1,9	0,2-20,7	0,59
Vivants sans séquelles versus vivants avec séquelles			
<i>Qualité globale de la prise en charge</i>			
Optimale	1	-	-
Suboptimale	5,0	1,1-23,1	0,04
<i>Antécédents notables</i>			
Oui	1,5	0,5-4,6	0,44
Non	1	-	-
<i>Age en classe</i>			
1 à 6 mois	1	-	-
7 à 24 mois	0,6	0,2-1,7	0,30
25 mois à 6 ans	0,2	0,1-0,9	0,04
Plus de 6 ans	0,3	0,1-1,2	0,09
<i>Signes de gravité hémodynamique à la 1ère consultation</i>			
Oui	1	0,3-2,8	0,92
Non	0,9	-	-
<i>Diagnostic final</i>			
Autres	1	-	-
Purpura	0,8	0,2-3,0	0,70
Méningite	0,4	0,1-1,6	0,22
Choc septique	0,5	0,1-2,2	0,35
Pleuro-pneumopathie	-	-	0,99

*Relative risk ratio

Tableau 4. Analyse multivariée des facteurs associés à l'issue.

Le facteur indépendamment associé à la survenue de séquelles était le caractère suboptimal global de la prise en charge (RRR 5,0 ; IC95% 1,1-23,1 ; $p=0,04$). Un âge compris en 25 mois et 6 ans était associé à une diminution du RRR pour le risque de séquelles (RRR 0,2 ; IC95% 0,1-0,9 ; $p=0,04$) par rapport aux enfants âgés de 1 à 6 mois. Il n'y avait pas d'association significative pour la présence d'antécédents ni pour la présence de signes de gravité hémodynamique ou pour le diagnostic.

En comparant les modèles de régression (test de Wald) selon l'issue (patients décédés versus survivants avec séquelles), on observait une différence significative pour le caractère optimal global de la prise en charge ($p=0,02$) et une différence à la limite de la significativité pour la présence d'antécédents ($p=0,053$).

IV. Discussion

Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective en population dans l'inter-région Grand Ouest. Notre évaluation de la qualité des soins a mis en évidence que 73% des patients avaient reçu des soins suboptimaux. La survenue de séquelles était indépendamment associée à une prise en charge globale suboptimale (RRR 5,0 ; IC95% 1,1-23,1 ; $p=0,04$). La présence d'antécédents était un facteur indépendamment associé au décès (RRR 3,2 ; IC95% 1,2-8,2 ; $p=0,02$).

L'optimalité des soins a été évaluée par deux experts pédiatriques ayant un parcours de formation différent. Leur jugement était rendu à l'aveugle de l'issue et du diagnostic afin de garantir une objectivité maximale. Les données de notre étude ont été collectées de façon la plus exhaustive possible. Néanmoins, une des limites de l'étude était la difficulté à récupérer la totalité des informations, en particulier les données des paramètres vitaux des patients. En effet, une donnée manquante concernant un paramètre vital pouvait être liée à un non recueil

de la donnée ou bien à l'absence de mesure de ce paramètre rendant l'évaluation de l'optimalité difficile. Une étude anglaise publiée en 2008 incluant 162 médecins de soin primaire a montré que seulement 21% des praticiens mesuraient la fréquence cardiaque au moins 1 fois par semaine chez des enfants consultant pour fièvre (39). Pourtant, une étude menée en 2011 montrait que la tachycardie était indépendamment associée à un risque d'IBS (40). Notre analyse des facteurs associés à une issue défavorable a pu être limitée par la puissance de l'étude. Notre calcul d'effectif s'est basé sur un taux de décès attendu de 15% alors que nous avons mis en évidence une fréquence de décès de 10,5%. Notre étude de type observationnelle nous expose en outre à un risque de biais. Les patients ayant présenté une infection bactérienne mais n'ayant pas été admis en réanimation n'ont pas été inclus. L'hypothèse que ces patients n'auraient pas été admis en réanimation du fait d'une prise en charge optimale représente un possible biais de sélection, ayant pu entraîner à la fois une sur-estimation de la fréquence des soins suboptimaux et une sous-estimation de la relation entre issue défavorable et soins suboptimaux. Enfin, nous nous sommes focalisés sur la prise en charge initiale des patients, nous n'avons pas évalué les soins reçus en réanimation et leur impact sur l'issue des patients.

Nous avons mis en évidence un taux de décès et de séquelles de 10,5 et 9,4%, respectivement. Des taux similaires ont été observés dans la littérature (3,4). Une étude plus récente notait un taux de décès hospitalier de 25% (12). Néanmoins cette étude incluait également les infections sévères d'origine virale et fongique.

Les études antérieures évaluant l'optimalité des soins mettent évidence une fréquence de soins suboptimaux concordant avec nos résultats (19,21,25). En revanche, ces études montraient un risque augmenté pour le décès associé aux soins suboptimaux alors que nos résultats mettent en évidence une relation inverse (RRR 0,5 ; IC95% 0,2-1,2 ; p=0,11). Nous pensons qu'il

persiste un ou plusieurs facteurs confondants, non mesurés ou non mesurables, inhérents à la gravité intrinsèque de la maladie. Nos résultats montrent des délais de prise en charge plus courts pour les patients décédés ainsi qu'un nombre plus faible de consultations avant admission en réanimation. Ces données suggèrent que, de par leur évolution fulminante, ces patients reçoivent quantitativement moins de soins et sont donc statistiquement moins exposés à des soins suboptimaux. Nos résultats montrent des délais de prise en charge assez semblables entre les patients survivants avec séquelles et ceux survivants sans séquelles. D'autre part, notre analyse multivariée ne montrait pas de différence sur la survenue de séquelles pour la présence de signes de gravité hémodynamique lors de la première consultation (RRR 0,9 ; IC95% 0,3-2,8 ; $p=0,92$). Ces données suggèrent une présentation clinique comparable entre les patients survivants avec et sans séquelles, traduisant une histoire naturelle de la maladie probablement similaire.

Concernant l'analyse de l'optimalité soin par soin, les soins jugés le moins souvent optimaux étaient les délais de début d'antibiothérapie et de remplissage, jugés optimaux dans 48 et 43% des cas, respectivement. Il semble qu'en dépit de recommandations actualisées relatives à la gestion du sepsis chez l'enfant et d'une bonne évaluation de la gravité observée dans notre étude (jugée optimale dans 74% des cas), il persiste un défaut de prise en charge thérapeutique. Bradshaw et al., ont mené en 2013 une étude évaluant la mise en place d'un protocole précis pour le diagnostic du sepsis chez l'enfant (41). Parmi 235 évaluations médicales suspectant un sepsis, seulement 33% des cas bénéficiaient d'une prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique. Une autre étude réalisée en 2009 a évalué l'impact d'un protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique rapide des enfants pour lesquels un sepsis était suspecté (42). La mise en place de ce protocole a permis une réduction significative des délais de prise en charge (délai de remplissage et d'antibiothérapie) grâce notamment à un travail d'éducation et de formation des équipes soignantes.

Nous n'avons pas analysé les déterminants des soins suboptimaux. Néanmoins nos résultats nous permettent de proposer des critères qui semblent plus à risque de soins suboptimaux comme la présence d'antécédents, qui était indépendamment associée au risque de décès (RRR 3,2 ; IC95% 1,2-8,2 ; $p=0,02$). Hartman et al., ont montré que plus de 60% des enfants présentant un sepsis avaient une ou plusieurs comorbidités, entraînant une augmentation significative du taux de mortalité (8,1 versus 10,5% ; $p<0,001$) (4).

Concernant la survenue de séquelles, nos résultats montraient un RRR augmenté associé à la présence d'antécédents (RRR 1,5 ; IC95% 0,5-4,6 ; $p=0,44$). Rückinger et al., ont mené une étude portant sur le sérotype dans les infections invasives à pneumocoque et ont montré que la présence d'une immunodépression était un facteur de risque indépendant d'issue sévère (décès, hygroma, surdité, fibrose pleurale, hydrocéphalie, convulsions) (43).

Nos résultats montraient une fréquence globale plus élevée d'IBS chez les enfants de moins de 2 ans (48% des cas). Singhal et al., ont réalisé une étude transversale aux Etats-Unis entre 2001 et 2009 afin de déterminer les caractéristiques des enfants se présentant aux urgences et pour lesquels un diagnostic de sepsis sévère était posé. Parmi les 95 055 patients identifiés avec sepsis sévère, 32% (IC95% 25-40) avaient entre 1 mois et 1 an (36). En outre, ces enfants plus jeunes semblent plus à risque d'issue défavorable. Nos résultats en analyse univariée montraient un OR augmenté pour la survenue de séquelles pour les patients de moins de 2 ans (OR 3,2 ; IC95% 1,3-8,0 ; $p=0,01$). Notre analyse multivariée mettait en évidence des RRR diminués pour chaque classe d'âge, tant pour le décès que pour les séquelles, avec comme référence la classe 1 à 6 mois, mais sans différence statistique hormis pour la survenue de séquelles chez les 25 mois à 6 ans (RRR 0,2 ; IC95% 0,1-0,9 ; $p=0,04$). Rückinger et al., ont montré que l'âge inférieur à 1 an était un facteur de risque indépendant

d'issue sévère, cette étude n'incluait en revanche que des patients présentant une infection invasive à pneumocoque (43).

Concernant le statut vaccinal des patients, nos résultats mettaient en évidence une couverture vaccinale globale relativement faible (43% ; IC95% 36,8-48,6). Nous avons relevé 8 décès (parmi les 28 patients décédés) potentiellement évitables par la vaccination. Ces résultats, bien que reposant sur de faibles effectifs, soulignent la nécessité urgente de regagner la confiance des parents concernant les vaccins. Une récente étude internationale évaluant la confiance relative à la vaccination montre que 41% des français pensent que les vaccins ne sont pas sûrs, il s'agit de la fréquence la plus élevée parmi les 67 pays dans lesquels l'étude a été menée (44).

V. Conclusion et perspectives

Notre étude montre une association forte entre la survenue de séquelles et une prise en charge initiale suboptimale chez des enfants admis en réanimation pour infection bactérienne sévère. Il reste à identifier les déterminants des soins suboptimaux afin de pouvoir agir sur les facteurs modifiables. Notre étude montre qu'une attention particulière doit être portée aux enfants présentant des comorbidités et aux plus jeunes enfants. Une meilleure information des parents par des moyens tels que les campagnes d'information doit être faite (45). Par exemple, la sensibilisation à la reconnaissance du purpura fulminans reste peu développée en France par rapport au Royaume-Uni (31). Les professionnels de santé doivent bénéficier de formations régulières et disposer de protocoles de soins, réalisés en accord avec les recommandations et adaptés à la pratique courante (42). Enfin la meilleure arme contre les IBS reste la prévention par la vaccination.

Une étude prospective nationale est en cours pour confirmer les résultats présentés dans notre étude.

REFERENCES

1. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 31 janv 2015;385(9966):430-40.
2. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet Lond Engl*. 5 juin 2010;375(9730):1969-87.
3. Riley C, Basu RK, Kisson N, Wheeler DS. Pediatric sepsis: preparing for the future against a global scourge. *Curr Infect Dis Rep*. oct 2012;14(5):503-11.
4. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis*. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc*. sept 2013;14(7):686-93.
5. Dabernat H, Stahl JP, Goulet V. Méningites bactériennes en France. Étude dans six départements métropolitains en 1995-1997. *Médecine Mal Infect*. sept 2000;30(9):588-94.
6. Levy C, de La Rocque F, Cohen R. [Epidemiology of pediatric bacterial meningitis in France]. *Médecine Mal Infect*. août 2009;39(7-8):419-31.
7. Pai S, Enoch DA, Aliyu SH. Bacteremia in children: epidemiology, clinical diagnosis and antibiotic treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(9):1073-88.
8. Georges S, Lepoutre A, Dabernat H, Levy-Bruhl D. Impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination on the incidence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in France, 15 years after its introduction. *Epidemiol Infect*. sept 2013;141(9):1787-96.
9. Thompson GC, Kisson N. Sepsis in Canadian children: a national analysis using administrative data. *Clin Epidemiol*. 2014;6:461-9.
10. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, et al. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. janv 2015;15(1):46-54.
11. 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*. 1 mars 2003;167(5):695-701.
12. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, et al. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2015;191(10):1147-57.
13. Novosad SA, Sapiiano MRP, Grigg C, Lake J, Robyn M, Dumyati G, et al. Vital Signs:

Epidemiology of Sepsis: Prevalence of Health Care Factors and Opportunities for Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 26 août 2016;65(33):864-9.

14. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* janv 2005;6(1):2-8.
15. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet Lond Engl.* 4 févr 2006;367(9508):397-403.
16. Launay E, Martinot A, Assathiany R, Bréart G, Chalumeau M, Gras-le Guen C. Soins sub-optimaux dans la prise en charge initiale des infections bactériennes sévères. *Arch Pédiatrie.* juin 2009;16(6):649-51.
17. Launay E, Morfouace M, Brasme J-F, Gras-le Guen C, Chalumeau M. Analyse des délais diagnostiques en pédiatrie : pièges méthodologiques. *Arch Pédiatrie.* mai 2011;18(5):H75-6.
18. Hodkinson P, Argent A, Wallis L, Reid S, Perera R, Harrison S, et al. Pathways to Care for Critically Ill or Injured Children: A Cohort Study from First Presentation to Healthcare Services through to Admission to Intensive Care or Death. *PloS One.* 2016;11(1):e0145473.
19. Nadel S, Britto J, Booy R, Maconochie I, Habibi P, Levin M. Avoidable deficiencies in the delivery of health care to children with meningococcal disease. *J Accid Emerg Med.* sept 1998;15(5):298-303.
20. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, Bills DM, Watson RS, Westerman ME, et al. Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics.* oct 2003;112(4):793-9.
21. Ninis N, Phillips C, Bailey L, Pollock JI, Nadel S, Britto J, et al. The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ.* 25 juin 2005;330(7506):1475.
22. McIntyre PB, Macintyre CR, Gilmour R, Wang H. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child.* avr 2005;90(4):391-6.
23. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, Nadel S, Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG). Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: the results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child.* mai 2009;94(5):348-53.
24. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, Assathiany R, Blanchais T, Mourdi N, et al. Suboptimal care in the initial management of children who died from severe bacterial infection: a population-based confidential inquiry. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care*

- Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. juill 2010;11(4):469-74.
25. Launay E, Gras-Le Guen C, Martinot A, Assathiany R, Martin E, Blanchais T, et al. Why children with severe bacterial infection die: a population-based study of determinants and consequences of suboptimal care with a special emphasis on methodological issues. *PloS One*. 2014;9(9):e107286.
 26. van Paridon BM, Sheppard C, G GG, Joffe AR, Alberta Sepsis Network. Timing of antibiotics, volume, and vasoactive infusions in children with sepsis admitted to intensive care. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:293.
 27. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. janv 2008;36(1):296-327.
 28. Baraff LJ. Management of infants and young children with fever without source. *Pediatr Ann*. oct 2008;37(10):673-9.
 29. Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children. *Ann Emerg Med*. déc 2000;36(6):602-14.
 30. Conseil supérieur d'hygiène publique : Avis du Conseil Supérieur d'Hygiène de France du 10 mars 2000 sur la conduite à tenir en cas de suspicion clinique de purpura fulminans.
 31. Pollard AJ, Nadel S, Ninis N, Faust SN, Levin M. Emergency management of meningococcal disease: eight years on. *Arch Dis Child*. avr 2007;92(4):283-6.
 32. America C on Q of HC in, Medicine I of. To Err Is Human: Building a Safer Health System. National Academies Press; 2000. 312 p.
 33. Freemantle N, Calvert M, Wood J, Eastaugh J, Griffin C. Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty? *JAMA*. 21 mai 2003;289(19):2554-9.
 34. Textor J, Hardt J, Knüppel S. DAGitty: a graphical tool for analyzing causal diagrams. *Epidemiol Camb Mass*. sept 2011;22(5):745.
 35. Floret D, Group de pathologie infectieuse pédiatrique, Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatrique. [Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. sept 2001;8 Suppl 4:705s-711s.
 36. Singhal S, Allen MW, McAnnally J-R, Smith KS, Donnelly JP, Wang HE. National estimates of emergency department visits for pediatric severe sepsis in the United States. *PeerJ*. 2013;1:e79.
 37. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)

- Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg Lond Engl*. déc 2014;12(12):1495-9.
38. Thorburn K, Taylor N, Lopez-Rodriguez L, Ashworth M, de la Cal MA, van Saene HKF. High mortality of invasive pneumococcal disease compared with meningococcal disease in critically ill children. *Intensive Care Med*. nov 2005;31(11):1550-7.
 39. Thompson M, Mayon-White R, Harnden A, Perera R, McLeod D, Mant D. Using vital signs to assess children with acute infections: a survey of current practice. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract*. avr 2008;58(549):236-41.
 40. Brent AJ, Lakhanpaul M, Ninis N, Levin M, MacFaul R, Thompson M. Evaluation of temperature-pulse centile charts in identifying serious bacterial illness: observational cohort study. *Arch Dis Child*. avr 2011;96(4):368-73.
 41. Bradshaw C, Goodman I, Rosenberg R, Bandera C, Fierman A, Rudy B. Implementation of an Inpatient Pediatric Sepsis Identification Pathway. *Pediatrics*. mars 2016;137(3):e20144082.
 42. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, Graf JM, Wuestner ER, Patel B. Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics*. mars 2011;127(3):e758-766.
 43. Rückinger S, von Kries R, Siedler A, van der Linden M. Association of serotype of *Streptococcus pneumoniae* with risk of severe and fatal outcome. *Pediatr Infect Dis J*. févr 2009;28(2):118-22.
 44. Larson HJ, de Figueiredo A, Xiaohong Z, Schulz WS, Verger P, Johnston IG, et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global Insights Through a 67-Country Survey. *EBioMedicine*. oct 2016;12:295-301.
 45. Wheeler DS. Introduction to Pediatric Sepsis. *Open Inflamm J*. 7 oct 2011;4(Suppl 1-M):1-3.

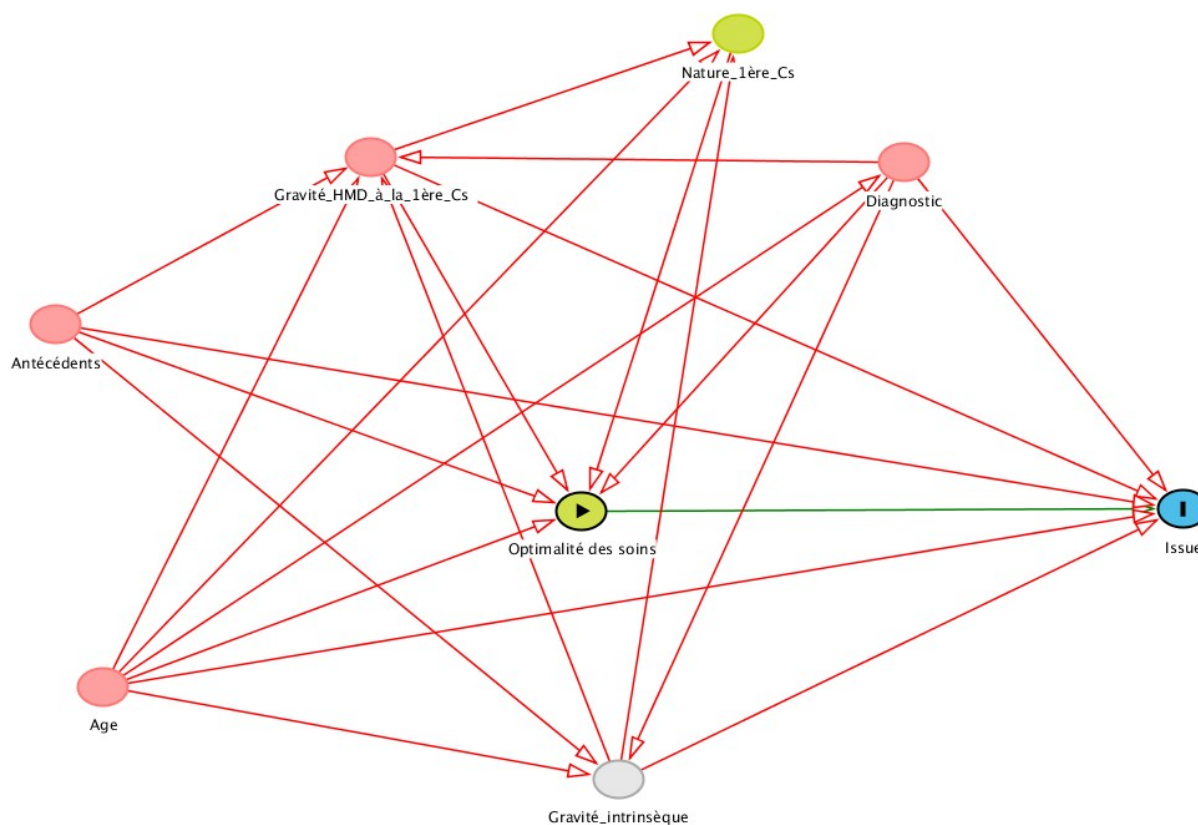


Figure 1. Diagramme causal théorique de la relation entre l'optimalité et l'issue.

Diagramme acyclique orienté modélisant la relation causale entre l'optimalité des soins et l'issue du patient.

L'optimalité représentée par un rond vert avec un triangle correspond à la variable d'exposition (variable explicative). Le rond bleu avec une barre représente l'issue et correspond à la variable d'intérêt (variable à expliquer). La variable en vert correspond à la variable liée au facteur principal d'exposition. Les variables en rose sont liées à la fois à l'exposition principale et à la variable d'intérêt correspondant aux facteurs confondants potentiels. La variable en gris correspond à une variable non mesurable. Les flèches roses indiquent le sens du lien.

HMD-Hémodynamique, Cs-Consultation

ANNEXE A

Extraits de la conférence de consensus internationale sur le sepsis en pédiatrie.

Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis.

International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* janv 2005;6(1):2-8.

Table 2. Definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock

SIRS^a

The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count:

- Core^b temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$.
- Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10 th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β -blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- Mean respiratory rate >2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $>10\%$ immature neutrophils.

Infection

A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)

Sepsis

SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.

Severe sepsis

Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.

Septic shock

Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Modifications from the adult definitions are highlighted in boldface.

^aSee Table 3 for age-specific ranges for physiologic and laboratory variables; ^bcore temperature must be measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe.

Tableau 2. Définitions du syndrome de réponse inflammatoire systémique, de l'infection, du sepsis sévère and du choc septique.

Table 3. Age-specific vital signs and laboratory variables (lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5th and upper values for heart rate, respiration rate, or leukocyte count for the 95th percentile)

Age Group ^a	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes $\times 10^3/\text{mm}^3$ ^{b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,e,f}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2–5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6–12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

NA, not applicable.

^aModified from Ref. 24; ^bmodified from Ref. 25; ^cmodified from Ref. 22; ^dmodified from Ref. 55; ^eRef. 26; ^fRef. 56.

Tableau 3. Valeurs limites en fonction de l'âge des paramètres vitaux et du taux de leucocytes.

ANNEXE B

Exemple de Grille d'expertise

5	Sub-OPT CERT	Sub-OPT POSS	OPT	NPJ	NA	commentaires
Soins parentaux						
Délai au recours médical 1	X					
Délai au recours médical 2						
recours médical 1 (médecin 1)						
<u>Evaluation</u> gravité diagnostic	X	X				teint pâle, frissons : aurait du être dirigé vers hôpital
nature antibiothérapie			X			
Délai antibiothérapie				X		
Posologie dose antibiotique			X			
antibiothérapie indiquée non faite					X	
Délai début remplissage 1					X	
Posologie remplissage 1					X	
Réévaluation après remplissage 1 (constantes)					X	
Remplissage 1 indiqué non fait					X	
Délai début remplissage 2					X	
Posologie remplissage 2					X	
Réévaluation après remplissage 2					X	
Remplissage 2 indiqué non fait					X	
Délai début remplissage 3					X	
Posologie remplissage 3					X	
Réévaluation après remplissage 3					X	
Remplissage 3 indiqué non fait					X	
choix initial d'orientation	X					
Délai décision transfert					X	
recours médical 2 (médecin 2)						
<u>Evaluation</u> gravité diagnostic		X				
nature antibiothérapie			X			
Délai antibiothérapie			X			
Posologie dose antibiotique	X					
antibiothérapie indiquée non faite					X	
Délai début remplissage 1	X					
Posologie remplissage 1	X					
Réévaluation après remplissage 1 (constantes)			X			
Remplissage 1 indiqué non fait						
Délai début remplissage 2	X					
Posologie remplissage 2	X					
Réévaluation après remplissage 2			X			
Remplissage 2 indiqué non fait					X	
Délai début remplissage 3			X			
Posologie remplissage 3	X					
Réévaluation après remplissage 3					X	arrive en réa

Annexe C

Coefficients Kappa sans et avec pondération pour chaque soin et interprétation selon l'échelle de Landis et Koch.

	Coefficient kappa non pondéré (± écart type)	Coefficient kappa pondéré (± écart type)
Délai recours médical	0.22 ± 0.04	0.31 ± 0.12
Evaluation gravité au 1 ^{er} recours médical	0.31 ± 0.05	0.42 ± 0.06
Délai de l'antibiothérapie	0.58 ± 0.12	0.61 ± 0.13
Nature de l'antibiothérapie	0.73 ± 0.11	0.79 ± 0.13
Posologie l'antibiothérapie	0.26 ± 0.08	0.29 ± 0.1
Délai du 1 ^{er} remplissage	0.34 ± 0.15	0.36 ± 0.15
Posologie du remplissage	0.41 ± 0.16	0.44 ± 0.17
Réévaluation après 1 ^{er} remplissage	0.36 ± 0.29	0.48 ± 0.17
Orientation à l'issue de la première consultation	0.40 ± 0.05	0.52 ± 0.06

Kappa	Interprétation
< 0	Désaccord
0.0 — 0.20	Accord très faible
0.21 — 0.40	Accord faible
0.41 — 0.60	Accord modéré
0.61 — 0.80	Accord fort
0.81 — 1.00	Accord presque parfait

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Vu, le Doyen de la Faculté,
(tampon et signature)

Titre de Thèse : Fréquence et conséquences des soins suboptimaux dans la prise en charge initiale des infections bactériennes sévères de l'enfant : étude observationnelle en population.

RESUME

Objectif : L'objectif était de mesurer la fréquence et les conséquences des soins suboptimaux et d'identifier les facteurs associés à une issue défavorable dans la prise en charge initiale des infections bactériennes sévères de l'enfant à l'échelle d'une population régionale.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle prospective, multicentrique, en population sur la région Grand Ouest. Les patients inclus étaient des enfants âgés de 1 mois à 16 ans admis en réanimation pour infection bactérienne sévère entre août 2009 et janvier 2014. Nous avons étudié la relation entre l'optimalité des soins, évaluée par 2 experts indépendants, et une issue défavorable, définie comme le décès ou la survie avec séquelles.

Résultats : Deux cent soixante sept patients ont été analysés. L'âge médian était de 27 mois. Parmi eux, 28 (10,5%) étaient décédés et 25 (9,4%) présentaient des séquelles. La prise en charge était jugée suboptimale dans 73% des cas. Les soins suboptimaux étaient indépendamment associés à la survenue de séquelles (RRR 5,0 ; IC95% 1,1-23,1 ; p=0,04). La présence d'antécédents était indépendamment associée au décès (RRR 3,2 ; IC95% 1,2-8,2 ; p=0,02).

Conclusion : Les infections bactériennes sévères restent une cause importante de morbi-mortalité chez l'enfant, touchant surtout les jeunes enfants et ceux présentant des comorbidités. La fréquence des soins suboptimaux reste élevée et associée à la survenue de séquelles.

MOTS CLES : Infections bactériennes sévères, Etude observationnelle, Soins suboptimaux, Décès, Séquelles graves