

Actualités sur le sepsis et le choc septique de l'enfant

Sepsis and Septic Shock in Children: a Review

L. Morin · A.F. Pierre · P. Tissieres · J. Miatello · P. Durand

Reçu le 23 avril 2018 ; accepté le 4 décembre 2018
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

Résumé L'incidence du sepsis de l'enfant augmente en réanimation pédiatrique. La définition du sepsis et du choc septique de l'enfant est amenée à évoluer à l'instar de celle du choc septique de l'adulte pour détecter les patients nécessitant une prise en charge urgente et spécialisée. La prise en charge d'un patient septique repose sur une oxygénothérapie, une expansion volémique au sérum salé isotonique, une antibiothérapie et un transfert dans un service de réanimation ou de surveillance continue pédiatrique. Le taux et la cinétique d'élimination du lactate plasmatique est un bon critère diagnostique et pronostic qui permet de guider la prise en charge. La présence de plusieurs défaillances d'organes ou une défaillance circulatoire aiguë signe le diagnostic de sepsis encore dit sévère, et leur persistance et/ou la non-correction de l'hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire d'au moins 40 ml/kg définit le choc septique chez l'enfant. Dans ce cas, la correction rapide de l'hypotension artérielle persistante repose sur la noradrénaline initiée sur une voie intraveineuse périphérique dans l'attente d'un accès veineux central. L'échographie cardiaque est un examen clé de l'évaluation hémodynamique du patient, pour guider la poursuite de l'expansion volémique ou détecter une cardiomyopathie septique. Des thérapeutiques additionnelles ont été proposées pour prendre en charge certains patients avec des défaillances d'organes particulières. L'immunomonitorage et la modulation sont un ensemble de techniques qui permettent la recherche et le traitement de certaines complications. La Surviving Sepsis Campaign a permis d'améliorer la prise en charge de ces patients par l'implémentation d'algorithmes de détection et de prise en charge du sepsis de l'enfant. Une révision pédiatrique de cette campagne est attendue prochainement.

Mots clés Choc septique · Pédiatrie · Réanimation · Expansion volémique · Immunomonitorage

Abstract Sepsis incidence is increasing over the years in pediatric intensive care unit. Sepsis and septic shock definition will change compared to the adult medicine, in order to detect the patients in need for early recognition and management. In case of sepsis in a child, oxygen therapy should be started, alongside fluid expansion (up to 40 ml/kg) with isotonic saline solution, antibiotics, and referral to a tertiary care unit. Baseline value and kinetics blood lactate elimination should be assessed as diagnostic and prognostic tools. Multiple organ failure or cardiovascular dysfunction define severe sepsis in pediatrics and their persistence despite fluid expansion define septic shock. In the presence of septic shock including fluid-refractory hypotension, norepinephrine should be started either on peripheral venous or intra-osseous route before central venous access available. Dopamine use should be discouraged. Cardiac ultrasound is the key for hemodynamic management and evaluation of a septic shock patient, either for septic cardiomyopathy detection or fluid expansion guidance. Adjunctive therapies have been advocated in few patients with specific organ dysfunction. Immuno-monitoring is future area of research for detection and treatment of specific complications. The Surviving Sepsis Campaign has helped clinicians worldwide in the management of children with septic shock by implementing detection and management algorithms. A revised version of this campaign is awaited soon.

Keywords Septic shock · Pediatrics · Resuscitation · Fluid therapy · Monocytes/pathology

Introduction

La campagne « Survivre au sepsis » (SSC : Surviving Sepsis Campaign) initiée et publiée pour la première fois en 2004 avait pour but de réduire la mortalité observée par choc septique de 25 % en sensibilisant les acteurs de la filière de

L. Morin (✉) · A.F. Pierre · P. Tissieres · J. Miatello · P. Durand
Réanimation pédiatrique et néonatale,
Groupe hospitalier universitaire Paris Sud, Bicêtre,
78, rue du Général-Leclerc, F-94270 Le Kremlin-Bicêtre, France
e-mail : luc.morin@aphp.fr

soins et en leur proposant un bouquet de mesures thérapeutiques fondé sur des objectifs préétablis [1]. Elle a fait l'objet d'une réactualisation adulte et pédiatrique en 2012 et d'une réactualisation adulte en 2016 [2,3]. De son côté, l'American College of Critical Care Medicine (ACCM) a publié des recommandations pédiatriques en 2008 [4] qui ont été revues en 2014 puis publiées en 2017 [5]. Une réactualisation pédiatrique de la SSC est en cours sur le même modèle que celle du choc septique de l'adulte de 2016 ; elle s'appuie sur une revue extensive de la littérature. Depuis 2014, un certain nombre de travaux cliniques, y compris pédiatriques, justifient de reconsidérer la force et le niveau des recommandations formulées (allant d'un grade A supporté par un haut niveau d'évidence sur la base d'essais contrôlés et randomisés jusqu'au grade D). En l'absence d'un niveau de preuve suffisant, les recommandations actuelles (essentiellement écrites par l'ACCM) offrent une vision forcément partielle de la prise en charge concernant la reconnaissance du sepsis, la réévaluation précoce et les objectifs à atteindre.

Le but de cette mise au point est de synthétiser les évolutions récentes concernant le diagnostic du sepsis de l'enfant, sa prise en charge initiale puis en réanimation, ainsi que les thérapeutiques de recours possibles en réanimation pédiatrique.

Diagnostic, épidémiologie et marqueurs de sévérité du sepsis de l'enfant

Diagnostic

La définition même du choc septique de l'enfant est, à l'instar du choc septique de l'adulte, amenée à évoluer. En effet, cette entité fondée depuis 2001 sur le paradigme d'un continuum supposé entre sepsis, sepsis sévère et choc septique (défaillance circulatoire persistante malgré un remplissage vasculaire jugé adéquat) [6] a fait l'objet d'une refondation chez l'adulte [7]. La mauvaise sensibilité des critères de sepsis sévère, exposant à méconnaître des patients à risque de défaillances d'organes, donc de surmortalité, est fortement suggérée dans une étude australienne et néozélandaise de 2015 [8]. Chez l'adulte, un sepsis doit désormais être évoqué en contexte infectieux devant un score quick SOFA supérieur ou égal à 2 (fréquence respiratoire ≥ 22 , pression artérielle systolique < 100 mmHg et/ou trouble de conscience) et doit inciter à calculer le SOFA, car un score supérieur ou égal à 2 est en effet associé à une mortalité hospitalière de plus de 10 %. Le choc septique est défini par la nécessité d'un traitement vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) supérieure à 65 mmHg associé à une hyperlactatémie supérieure à 2 mmol/l après correction d'une éventuelle hypovolémie [7]. Du côté pédiatrique, des études récentes suggèrent aussi que la définition fondée sur le SIRS doit

évoluer [9,10]. Les scores de défaillances d'organes, comme le PELOD-2 ou le SOFA adapté à l'âge, paraissent supérieurs à la version pédiatrique du quick SOFA ou au SIRS pour prédire une évolution défavorable et pourront être intégrés à la future définition pédiatrique [9,11].

Épidémiologie

Les données épidémiologiques pédiatriques issues des registres nord-américains et australo-néozélandais suggèrent par ailleurs une augmentation de l'incidence des admissions en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique. C'est particulièrement vrai pour la période néonatale (ou la prévalence double passant de 4,5 à 9,7/1 000 naissances vivantes entre 1995 et 2005) et, dans une moindre mesure, entre 15 et 19 ans (0,37 à 0,48/1 000) [12,13]. Néanmoins, l'incidence réelle dans la population générale pédiatrique n'est pas connue, car des biais imputables à une meilleure reconnaissance de ce syndrome, éventuellement favorisés par une meilleure valorisation des séjours correspondants, ne peuvent être exclus. A contrario, si des données adultes nord-américaines et australo-néozélandaises (cohorte ANZIC) suggèrent une réduction significative de la mortalité observée pour sepsis sévère entre 1998 et 2012 [14,15] ; cette réduction apparente de mortalité n'apparaît pas significative pour le choc septique pédiatrique, tant dans l'étude nord-américaine pour la période 2000–2005 (entre 8,8 et 8,9 %) que dans la cohorte australo-néozélandaise (ANZPIC) pour la période 2002–2013 (entre 9 et 11,8 %). Ces données conduisent à s'interroger sur la pertinence des bouquets de mesures et/ou des objectifs à atteindre de la SSC pédiatrique.

Marqueurs de sévérité du sepsis de l'enfant

Le choc septique est un état de défaillance circulatoire aiguë mettant en jeu le pronostic vital secondaire à une inadéquation des apports en oxygène aux tissus [16]. La production d'acide lactique en raison de l'hypoxie tissulaire est donc un bon marqueur de la sévérité du choc et de la réponse à la prise en charge. De même, le défaut de clairance du lactate plasmatique (endogène comme exogène) est un bon marqueur de l'évolution dans le choc septique [17]. La présence d'un lactate supérieur à 5 mmol/l dans les 24 heures après l'admission en réanimation pédiatrique pour choc est associée à une surmortalité [18]. Certains auteurs proposent la surveillance dynamique du taux de lactate plasmatique avec le lactime (temps passé avec un taux de lactate plasmatique > 2 mmol/l) [19] ou le calcul des aires sous la courbe du taux de lactate plasmatique [20]. Ces deux marqueurs ont été évalués dans le choc septique (adulte pour le lactime et pédiatrique pour l'AUC) comme plus sensibles pour prévoir la mortalité à 28 jours que des valeurs isolées du taux de lactate plasmatique.

Il existe des scores de défaillances d'organes spécifiques de la pédiatrie ou du choc septique de l'adulte qui ont pour objectif de classer les patients dans la sévérité [21,22]. Ces scores ne pourraient pas être utilisés en pratique clinique comme motivant la modification de la prise en charge d'un patient. Ces scores ne peuvent pas non plus sélectionner les patients les plus à risque d'une évolution défavorable de la réanimation du choc septique. Il n'existe pas à ce jour d'outils capables d'orienter le clinicien dans la prise de décision d'utilisation de traitements d'exception dans le choc septique.

Prise en charge initiale

Stratégie de remplissage

Deux études pédiatriques contrôlées et randomisées suggèrent qu'une réanimation hémodynamique du choc septique fondée sur des objectifs hémodynamiques ou métaboliques, proches de l'algorithme adulte « EGDT » (Early Goal Directed therapy) de Rivers et al. [23], améliore de façon significative le pronostic par comparaison à un groupe témoin. La première, réalisée en Inde, publiée en 2014 évaluait l'intérêt d'une stratégie fondée sur la mesure intermittente de la ScvO₂ intégrée à un algorithme par ailleurs identique au groupe témoin et très proche de l'EGDT [24]. Elle suggère une réduction de mortalité de 39 % (33 vs 54 % dans le groupe témoin). On notera, au-delà de la mortalité très élevée pour une étude randomisée, le recours à un remplissage vasculaire cumulé (exclusivement fondé sur un objectif de PVC) avant introduction des vasopresseurs de presque 80 ml/kg et un recours à la dopamine dans plus de 80 % des cas. Globalement similaire dans sa méthodologie, l'étude sud-américaine de De Oliveira s'en démarque par un recours significativement plus important à la dobutamine dans le bras ScvO₂ et par une mortalité bien inférieure (12 vs 39 % dans le groupe témoin), proche de celle observée dans des études de cohorte ou les essais prospectifs même plus anciens (17 % dans l'étude RESOLVE ou le registre ANZ-PIC par exemple) [25]. Ces deux études plaideraient donc pour intégrer la ScvO₂ comme un des paramètres forts du bouquet d'objectifs à la phase tout initiale de la réanimation (objectif > 70 %). Cette conclusion n'est toutefois plus valable passée la phase initiale, car il est bien démontré l'absence de corrélation chez des patients réanimés pour choc septique entre des valeurs ponctuelles de ScvO₂ et d'index cardiaque [26]. Elle est par ailleurs en contradiction avec le résultat des études adultes postérieures à l'étude princeps de Rivers et al. [23] comparant une approche standard versus fondée sur des objectifs préétablis (lactate, ScvO₂) [4,5]. Ces dernières études ont inclus des patients relativement peu sévères et déjà réanimés efficacement selon les recommanda-

tions de la SSC, ce qui peut avoir affaibli l'effet de la mesure de la ScvO₂. Ces résultats en apparence contradictoires pourraient aussi être expliqués par des différences de prise en charge dans les bras témoin avec des mortalités très élevées, de timing de prise en charge, par le caractère monocentrique de ces études qui en affaiblit la généralisation ou par la différence physiopathologique entre l'adulte et l'enfant. Ce qu'on appelle un enfant est en fait un large éventail de patients, allant du nouveau-né (souvent prématuré dans les registres de sepsis [13]) à l'adolescent. En pratique, le prématuré et le nouveau-né doivent être individualisés d'une part en raison des particularités de la circulation transitionnelle et, d'autre part, de l'immatrité de leurs défenses immunitaires [27]. Le nourrisson et le petit enfant sont quant à eux caractérisés par un profil hémodynamique hétérogène, largement influencé par l'origine communautaire ou nosocomiale du sepsis [26]. Le grand enfant est probablement similaire à l'adolescent et à l'adulte jeune, population très peu étudiée dans la littérature adulte dans laquelle les patients âgés aux multiples comorbidités sont largement surreprésentés.

La quantité minimale de remplissage pour définir le choc réfractaire au remplissage est passée au fur et à mesure des révisions de plus de 60 à 40 ml/kg. Ces stratégies libérales s'opposent à des stratégies d'épargne dites « restrictives » mettant en avant les effets délétères d'un remplissage vasculaire excessif. En effet, plusieurs études rétrospectives mettent en évidence une association entre la surcharge hydrique et la mortalité, la durée de ventilation mécanique et la présence d'une insuffisance rénale aiguë [28]. Il est donc indispensable de sélectionner les patients qui vont réellement bénéficier d'une expansion volémique avant de la prescrire. L'ACCM et la SSC recommandent désormais de réaliser des tests prédictifs afin d'évaluer la réponse attendue au remplissage à partir de 40 ml/kg [2,5]. Les tests statiques (taille de la veine cave inférieure ou supérieure, diamètre télésystolique du ventricule gauche, pression veineuse centrale) ne sont pas recommandés en raison de leur très faible valeur prédictive positive ou négative. Les tests dynamiques, plus sensibles, mettent à profit les interactions cardiopulmonaires pour faire varier de façon réversible les conditions de charge ventriculaire (loi de Frank-Starling) et détecter un éventuel gain de volume d'éjection systolique (VES). Ces tests, largement étudiés en réanimation adulte, sont moins bien validés en pédiatrie. On peut toutefois retenir la bonne performance prédictive au remplissage de la variabilité respiratoire du VES ou de ses dérivés (pic de vélocité aortique) [29], de la courbe de pléthysmographie [30] ou du diamètre de la VCI [31] dans certaines conditions de ventilation contrôlée. Concernant la nature du soluté de remplissage, l'ACCM recommande de privilégier le sérum salé isotonique (NS) ou l'albumine 5 %, en accord avec le résultat des méta-analyses (incluant l'étude FEAST) qui ne retrouvaient pas de différence de mortalité entre ces deux solutés [32]. Les risques imputables à l'hyperchlorémie

induite par le NS et l'intérêt supposé des solutions balancées (Ringer lactate ou acétate) ont fait l'objet d'études pédiatriques aux conclusions divergentes [33]. Récemment, deux études multicentriques nord-américaines, menées conjointement chez des adultes admis en réanimation et aux urgences, suggéraient que l'usage d'une solution isotonique balancée (Ringer lactate) réduisait le risque de développer une défaillance rénale [34,35]. Une étude pédiatrique rétrospective ne retrouve pas d'amélioration du pronostic en cas d'utilisation de Ringer lactate versus du sérum salé isotonique [36].

Prise en charge respiratoire

La prise en charge respiratoire d'un enfant en choc septique n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée. L'algorithme ACCM de prise en charge recommande une oxygénothérapie dès la reconnaissance du sepsis, afin d'optimiser le transport en oxygène. Par la suite se pose la question de la ventilation mécanique après intubation trachéale. Les bénéfices attendus sont nombreux via notamment la baisse de la consommation en oxygène, l'optimisation du transport en oxygène, la redistribution du débit cardiaque et la facilité du monitoring hémodynamique ou de la pose des cathéters veineux et artériels. La mise en place d'un bouquet de mesures comprenant une prise en charge hémodynamique agressive et une ventilation invasive précoce (dès 40 ml/kg de remplissage) était associée à une diminution importante de la mortalité en cas de méningococcémie dans une étude britannique [37]. Toutefois, une telle étude de type avant-après ne permet pas d'évaluer l'impact spécifique d'une mesure en particulier telle que l'intubation endotrachéale et la ventilation mécanique. Il faut de plus garder à l'esprit les risques associés à cette procédure chez un enfant en choc septique. En effet, la suppression du baroreflexe sympathique induit une diminution de la stimulation chronotrope, inotrope et vasotrope [38] qui n'épargne aucune des substances anesthésiques habituelles, y compris la kétamine [39]. De plus, les particularités anatomiques peuvent accroître les difficultés d'intubation lors d'une prise en charge par une équipe peu familiarisée avec cette procédure chez l'enfant (urgentistes pédiatres, réanimateurs ou anesthésistes adultes). Pour toutes ces raisons, l'ACCM ne recommande la ventilation mécanique invasive qu'en cas d'absolue nécessité (hypoxémie ou trouble sévère de la vigilance) ou pour faciliter la pose des accès vasculaires, après une expansion volémique préalable et un traitement inotrope initié sur une voie veineuse périphérique. Dans l'attente et en l'absence de contre-indications (notamment neurologiques), un support ventilatoire non invasif (oxygénothérapie nasale à haut débit ou CPAP) est proposé sans aucune validation. En cas d'insuffisance respiratoire hypoxémiant (hors SDRA), l'essai FLOW-RALI suggère que le haut débit nasal est indiqué en première intention chez l'adulte [40]. Dans cette étude en effet, 60 %

des patients étaient hospitalisés pour un sepsis d'origine respiratoire, et l'oxygénothérapie nasale à haut débit réduisait significativement la mortalité comparée à une oxygénation standard ou à la ventilation non invasive.

Prise en charge en réanimation : vasopresseurs, inotropes, corticothérapie et monitoring multimodal

Traitement vasopresseur et inotrope

Selon la SSC, le début précoce d'un traitement vasopresseur après la reconnaissance d'un état de choc est un élément clé des premières heures de la prise en charge [2]. La molécule à utiliser en première intention doit être la noradrénaline, même sur une voie veineuse périphérique [41]. La dopamine a été abandonnée par les réanimateurs adultes depuis la publication de plusieurs études randomisées dont une méta-analyse objectivant une surmortalité dans le groupe dopamine [2]. Deux études pédiatriques randomisées comparant la dopamine à l'adrénaline dans la prise en charge du choc septique suggèrent une surmortalité dans le groupe dopamine et une diminution du nombre de jours sans inotropes dans le groupe adrénaline [42,43]. D'autres vasopresseurs tels les analogues de la vasopressine (angiotensine 2, terlipressine ou vasopressine) peuvent être utilisés en cas de vasoplégie. Toutefois, aucun essai randomisé de puissance suffisante n'a permis de montrer la supériorité de ces molécules sur la noradrénaline seule. Leur effet d'épargne sur les quantités de noradrénaline utilisées est associé à une réduction de mortalité selon une méta-analyse [44]. Au vu de ces résultats encourageants, la révision 2016 de la SSC adulte met l'accent sur la possibilité d'un recours à la vasopressine à petites doses en cas de dépendance à la noradrénaline.

Le recours aux inotropes habituels comme la dobutamine ou l'adrénaline est donc conseillé, sans supériorité de l'un vis-à-vis de l'autre d'après une étude adulte [45]. La dobutamine peut être moins bien tolérée en raison de la majoration de la tachycardie déjà préexistante et son activité bêta-2 mimétique vasoplégique. L'adrénaline permet le sevrage de la noradrénaline dont elle partage les effets alpha vasoconstricteurs. La perfusion d'adrénaline peut être responsable d'une acidose lactique transitoire qui pourrait perturber la réévaluation précoce de la correction de l'hypoxie [45]. Au-delà des amines classiques, l'algorithme de prise en charge propose d'utiliser d'autres traitements d'exception comme le bleu de méthylène, l'énoximone, la milrinone ou le lévosimendan. Ces molécules sont très intéressantes au niveau physiopathologique ou microcirculatoire, mais leur utilisation ne repose pas sur des preuves suffisantes pour en justifier l'usage au quotidien ou leur présence dans un algorithme de prise en charge. En effet, il n'existe pas

d'étude randomisée avec une puissance nécessaire évaluant ces molécules dans le choc septique, et leur utilisation est le plus souvent relatée à titre de séries de cas descriptives. Leur intérêt est potentiel dans la prise en charge de la cardiomyopathie septique et doit être discuté au cas par cas.

Monitoring de l'enfant en choc septique

L'échographie cardiaque transthoracique semble actuellement l'outil le plus polyvalent de monitoring hémodynamique à même d'appréhender les grandes composantes de la défaillance circulatoire du choc septique à savoir le défaut de précharge, la composante distributive et la défaillance myocardique et d'influencer le traitement dans un pourcentage de cas important [5,46]. La seule étude pédiatrique prospective randomisée, comparant une stratégie thérapeutique guidée par l'échocardiographie (critères préétablis indiquant ou non la poursuite du RV ou l'introduction d'un traitement inotrope par dobutamine), a mis en évidence une réduction significative de la quantité de fluides administrés, de la durée de séjour et de la vitesse de résolution du choc sans impact sur la mortalité globale [47]. La présence d'une cardiomyopathie septique peut nécessiter l'adjonction d'un traitement inotrope en cas de signes persistants d'hypoperfusion ; ses différentes composantes (systoliques et diastoliques) sont accessibles à l'échocardiographie. Sa prévalence dans le choc septique de l'enfant est diversement appréciée en fonction des critères diagnostiques utilisés et du timing (la fraction d'éjection ventriculaire gauche est influencée par les conditions de précharge donc de remplissage et de postcharge) mais peut concerner la moitié des patients [46]. L'introduction des techniques d'imagerie tissulaire (doppler tissulaire, imagerie de déformation ou *strain rate*) permet de dépister des altérations systoliques non évidentes ou masquées par les conditions de charge avec les paramètres traditionnels (fraction de raccourcissement de diamètre ou fraction d'éjection de volume du VG). Toutefois, l'impact pronostic ou thérapeutique n'est pas démontré [48]. D'autres techniques invasives (PICCO) ou non invasives (NIRS, microcirculation, analyse de la pression pulsée) peuvent être utilisées pour le monitoring hémodynamique de ces patients. Elles ne peuvent pas être recommandées en l'absence de validation chez l'enfant.

Thérapeutiques de recours : corticothérapie, EER et VA-ECLS

Corticoïdes : pour qui, quand ?

L'utilisation de corticostéroïdes dans le choc septique est un débat sans réponse définitive en pédiatrie [49], et son usage n'est recommandé par la réactualisation pédiatrique 2014 du consensus ACCM que dans le cas d'une insuffisance surré-

naliennne aiguë certaine ou probable (corticothérapie au long cours, bloc enzymatique surrénalien) ou de situation à haut risque (purpura fulminans, intubation sous étomidate, choc réfractaire à l'adrénaline ou à la noradrénaline) [5]. À ces causes évidentes s'ajoutent des insuffisances surrénales relatives par anomalie de l'axe corticotrope (de l'hypothalamus au récepteur cytoplasmique), dont l'incidence peut atteindre 25 %. Il n'existe pas de test permettant un diagnostic rapide de l'ensemble de ces anomalies. À une phase tardive, l'administration de corticoïdes est susceptible d'aggraver l'immunodépression [50]. La corticothérapie substitutive n'est recommandée dans le consensus adulte SSC 2016 que dans le choc septique résistant à une expansion volémique et au traitement vasopresseur et en cas d'insuffisance surrénale suspectée ou prouvée (par un test à l'ACTH) [2]. Le débat n'est toutefois pas clos avec la publication de l'essai adulte CRICS-TRIGGERSE qui montre l'efficacité d'une substitution par hydrocortisone-fludrocortisone sur la mortalité à 90 jours toutes causes confondues [51].

EER et HVHF

Le recours à l'épuration extrarénale (EER) est souvent nécessaire en cas de choc septique. Ses objectifs sont multiples : suppléance d'organe en cas d'insuffisance rénale aiguë, correction de l'acidose métabolique, diminution de la surcharge hydrosodée. Toutes les techniques d'EER sont équivalentes (hémodialyse intermittente versus hémofiltration ou hémodiafiltration continue [2,52]). Il n'y a pour le moment aucun bénéfice démontré au recours précoce à une EER [53]. L'augmentation de la dose de dialyse par l'utilisation d'une hémofiltration à haut débit (effluent ≥ 35 ml/kg par heure voir ≥ 80 ml/kg par heure) dans le but d'épurer rapidement les cytokines inflammatoires reste spéculative et n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge d'un patient en choc septique [54]. Certains auteurs suggèrent l'utilisation de techniques additionnelles dans certaines situations particulières de défaillances d'organes, comme la plasmathérapie à haut débit pour la défaillance thrombocytopénique associée au syndrome hémolytique et urémique ou au purpura fulminans et l'exsanguinotransfusion dans les coqueluches sévères avec hyperleucocytose majeure [55].

Choc septique réfractaire et assistance circulatoire extracorporelle

La cardiomyopathie septique est parfois responsable d'un choc septique réfractaire à un traitement vasopresseur bien conduit. Son diagnostic peut être difficile à faire en raison de la dépendance aux conditions de charge des indices traditionnels de dysfonction systolique (phénomène de Frank-Starling) [56,57]. La présence d'une dysfonction

myocardique sévère et d'une hyperlactatémie supérieure à 8 mmol/l associée à une dépendance à des doses élevées de vasopresseurs (score vaso-inotrope > 200) chez un enfant en choc septique signe le diagnostic de choc septique réfractaire ; cette situation est associée à une mortalité excédant 60 % [58]. L'assistance circulatoire (ECMO venoartérielle le plus souvent) est alors une technique de recours utilisable dans le choc septique réfractaire sur des patients sélectionnés avec de bons résultats publiés en pédiatrie [59] et chez l'adulte [60]. La cannulation centrale par sternotomie semble apporter un bénéfice supplémentaire chez l'enfant en permettant d'obtenir des débits sanguins similaires à ceux générés durant la phase hyperdynamique du choc septique [59]. La question majeure est celle de l'indication qui doit précéder la survenue d'une défaillance multiviscérale. Dans la série de Maclaren et al., le délai déclaré entre la décision et le début de la circulation extracorporelle était de 15–30 minutes. En dépit d'une mortalité attendue très élevée (lactate plasmatique de 7,8 [4,1–9,7] mmol/l, 35 % de massage cardiaque externe au moment de la cannulation et rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 99$ [50,7–192] mmHg), la survie était de 78 % [59].

Immunomodulation et statut immunitaire du sepsis

Diagnostic des défaillances immunitaires

Au fur et à mesure des années, les théories supportant l'hypothèse que la mortalité dans le sepsis était liée à une réponse immunitaire innée proactive, hyperinflammatoire, responsable de l'atteinte multiviscérale ont laissé la place à celles d'une dysfonction du système immunitaire inné et adaptatif. De façon plus précise, la réponse initiale est caractérisée par une phase pro-inflammatoire, pouvant s'autoentretenir et s'amplifier et dont l'intensité est responsable de dysfonctions d'organes précoces et de la mortalité immédiate. L'étude de la réponse immunitaire chez les patients de réanimation a mis en évidence que celle-ci s'affaiblissait rapidement permettant ainsi de diminuer les conséquences d'une inflammation persistante et de limiter son extension aux autres organes. Cependant, la persistance d'une immunodépression expose les patients aux infections et aux dysfonctions d'organes secondaires, facteurs de mortalité tardive. La mise en évidence d'une diminution de l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) à la surface des monocytes a permis d'avancer l'hypothèse d'un état d'immunodépression dont les mécanismes sont nombreux [61]. Parmi ceux-ci, on peut citer l'augmentation de l'apoptose des cellules T, B et dendritiques [62], la reprogrammation métabolique et épigénétique des cellules de la réponse immu-

naire, [63], le métabolisme énergétique de la cellule [64] ou encore les voies intracellulaires de signalisation défectueuses.

Au niveau cellulaire, les monocytes sont des acteurs clés de la réponse immunitaire impliqués notamment dans la phagocytose des micro-organismes pathogènes, la présentation de l'antigène aux lymphocytes T via les molécules de CMH-II, ou la production de cytokines. HLA-DR est une molécule du CMH-II dont l'expression est diminuée à la surface des monocytes lors des syndromes septiques [65,66]. Des études ont montré qu'une réduction de l'expression monocyttaire d'HLA-DR (mHLA-DR), ou un retour tardif à des valeurs normales, était associée à une augmentation de la mortalité [67] et à l'apparition d'infections secondaires en réanimation [68]. La littérature suggère que l'utilisation de ce biomarqueur (mHLA-DR) paraît utile comme outil de monitoring des patients septiques.

Prise en charge des dysfonctions immunitaires

Pour lutter contre la phase hyperinflammatoire du sepsis, de nombreux essais thérapeutiques utilisant des molécules anti-inflammatoires ont été conduits, mais se sont révélés négatifs. Cependant, la lecture rétrospective de ces essais a permis de mettre en évidence l'efficacité de ces thérapeutiques, comme les traitements par antagoniste du récepteur à l'IL-1 [69] ou l'anti-TNF [70], notamment dans les sous-groupes de patients les plus graves. Les discussions actuelles s'orientent vers l'identification des patients pouvant bénéficier de ces traitements, leur délai et leur durée d'administration, ainsi que le relai avec des thérapeutiques immunostimulatrices [71].

Pour lutter contre la phase d'immunosuppression liée au sepsis, plusieurs stratégies d'immunostimulation ont déjà été évaluées. L'efficacité de l'IFN γ , connu pour son effet bénéfique dans l'anergie des monocytes lors du sepsis [72], a été reportée chez des patients porteurs d'infections sévères [68,73] et apparaît corrélée à une augmentation de la réponse immunitaire, y compris à celle d'HLA-DR [71]. L'effet du GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) a été évalué entre autres chez l'enfant dans le cadre de l'immunosuppression du sepsis avec des résultats suggérant une restauration de la réponse immunitaire et une diminution des infections nosocomiales [74]. Chez l'adulte, une étude contrôlée chez des patients en sepsis montre que l'administration de GM-CSF guidée par le monitoring de mHLA-DR permettait de restaurer les fonctions immunitaires des monocytes [75]. Une étude multicentrique francophone est actuellement menée pour démontrer l'effet bénéfique de ce traitement immunomodulateur, notamment sur l'apparition des infections secondaires en réanimation (NCT02361528).

À l'heure actuelle, les marqueurs les plus robustes pour cibler les patients pouvant bénéficier des thérapies immunomodulatrices sont le nombre de lymphocytes et l'expression

membranaire des molécules du CMH de classe II à la surface des monocytes (techniques de cytométrie de flux) [71]. Leur validation pédiatrique est désormais disponible [76].

Conclusion

Les données récentes sur le sepsis de l'enfant visent à améliorer la définition et la reconnaissance précoce du sepsis de l'enfant. La prise en charge bien codifiée repose essentiellement sur un remplissage au sérum salé isotonique rapidement suivi d'un traitement vasopresseur par de la noradrénaline ou de l'adrénaline. Le choc septique réfractaire récemment défini justifie probablement le recours à des thérapeutiques additionnelles comme l'hémodilution ou l'assistance circulatoire. L'immunomonitorage est un outil majeur pour le dépistage des patients avec choc septique chez qui des thérapeutiques d'immunomodulation pourront être proposées.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- 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 Management Guidelines Committee, (2004) Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32: 858–873
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup, (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580–637
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinhan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP, (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43: 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
- Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, Doctor A, Davis A, Duff J, Dugas MA, Duncan A, Evans B, Feldman J, Felmet K, Fisher G, Frankel L, Jeffries H, Greenwald B, Gutierrez J, Hall M, Han YY, Hanson J, Hazelzet J, Hernan L, Kiff J, Kissoon N, Kon A, Irazuzta J, Lin J, Lorts A, Mariscalco M, Mehta R, Nadel S, Nguyen T, Nicholson C, Peters M, Okhuysen-Cawley R, Poulton T, Relves M, Rodriguez A, Rozenfeld R, Schnitzler E, Shanley T, Kache S, Skippen P, Torres A, von Dessauer B, Weingarten J, Yeh T, Zaritsky A, Stojadinovic B, Zimmerman J, Zuckerberg A, (2009) Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 37: 666–688. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819323c6>
- Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazuzta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon N, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Abrams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL, (2017) The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: executive summary. *Crit Care Med* 45: 884–890. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001259>
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS, (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250–1256. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B>
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC, (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 315: 801–810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R, (2015) Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 372: 1629–1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415236>
- Schlapbach LJ, Straney L, Bellomo R, MacLaren G, Pilcher D, (2017) Prognostic accuracy of age-adapted SOFA, SIRS, PELOD-2, and qSOFA for in-hospital mortality among children with suspected infection admitted to the intensive care unit. *Intensive Care Med* 44: 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-5021-8>
- Schlapbach LJ, MacLaren G, Festa M, Alexander J, Erickson S, Beca J, Slater A, Schibler A, Pilcher D, Millar J, Straney L; Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes & Resource Evaluation (CORE) and Australian & New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Paediatric Study Group, (2017) Prediction of pediatric sepsis mortality within 1 h of intensive care admission. *Intensive Care Med* 43: 1085–1096. Epub 2017 Feb 20. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4701-8>
- Matics TJ, Sanchez-Pinto LN (2017) Adaptation and validation of a pediatric sequential organ failure assessment score and evaluation of the sepsis-3 definitions in critically ill children. *JAMA Pediatr* 171: e172352. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.2352>
- Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Watson RS (2013) Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 14: 686–693. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182917fad>

13. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group, (2015) Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–2013: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 15: 46–54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)71003-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)71003-5)
14. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R, (2014) Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA* 311: 1308–1316. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2637>
15. Zimmerman JE, Kramer AA, Knaus WA (2013) Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Crit Care Lond Engl* 17: R81. <https://doi.org/10.1186/cc12695>
16. Ceconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A, (2014) Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 40: 1795–1815. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3525-z>
17. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera JP, Perus O, Grimaud D, (2003) Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 31: 705–710. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000045561.85810.45>
18. Jhamb U, Jat K, Gupta V (2011) Serum lactate levels as the predictor of outcome in pediatric septic shock. *Indian J Crit Care Med* 15: 102. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.83017>
19. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL, (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 171: 221–226. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(97\)89552-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(97)89552-9)
20. Kim YA, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ (2013) Early blood lactate area as a prognostic marker in pediatric septic shock. *Intensive Care Med* 39: 1818–1823. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-2959-z>
21. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707–710
22. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F; Groupe francophone de réanimation et d'urgences pédiatriques (GFRUP), (2013) PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 41: 1761–1773. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a2bbd>
23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group, (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
24. Sankar J, Sankar MJ, Suresh CP, Dubey NK, Singh A, (2014) Early goal-directed therapy in pediatric septic shock: comparison of outcomes “with” and “without” intermittent superior venacaval oxygen saturation monitoring: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 15: e157–167. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000073>
25. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Costa GA, Ventura AC, Fernandes JC, Vaz FA, Carcillo JA, Rivers EP, Troster EJ, (2008) ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 34: 1065–1075. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1085-9>
26. Deep A, Goonasekera CDA, Wang Y, Brierley J (2013) Evolution of haemodynamics and outcome of fluid-refractory septic shock in children. *Intensive Care Med* 39: 1602–1609. <https://doi.org/10.1007/s00134-013-3003-z>
27. Emr BM, Alcamo AM, Carcillo JA, Aneja RK, Mollen KP, (2018) Pediatric sepsis update: how are children different? *Surg Infect* 19: 176–183. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.316>
28. Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, Stenson E, Featherstone R, Majumdar SR, Bagshaw SM, (2018) Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr* 172: 257–268. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.4540>
29. Desgranges FP, Desebbe O, Pereira de Souza Neto E, Raphael D, Chassard D, (2016) Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Anaesth* 26: 37–47. <https://doi.org/10.1111/pan.12803>
30. Desgranges FP, Evain JN, Pereira de Souza Neto E, Raphael D, Desebbe O, Chassard D, (2016) Does the plethysmographic variability index predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children? A meta-analysis. *Br J Anaesth* 117: 409–410. <https://doi.org/10.1093/bja/aew245>
31. Yi L, Liu Z, Qiao L, Wan C, Mu D, (2017) Does stroke volume variation predict fluid responsiveness in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 12: e0177590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177590>
32. Akech S, Ledermann H, Maitland K (2010) Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 341: c4416
33. Stenson EK, Cvijanovich NZ, Anas N, Allen GL, Thomas NJ, Bigham MT, Weiss SL, Fitzgerald JC, Checchia PA, Meyer K, Quasney M, Hall M, Gedeit R, Freishtat RJ, Nowak J, Raj SS, Gertz S, Grunwell JR, Wong HR, (2018) Hyperchloremia Is Associated With Complicated Course and Mortality in Pediatric Patients With Septic Shock. *Pediatr Crit Care Med* 19: 155–160. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001401>
34. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, Stollings JL, Kumar AB, Hughes CG, Hernandez A, Guillaumondegui OD, May AK, Weavind L, Casey JD, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group, (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 378: 829–839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
35. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SALT-ED Investigators, (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med* 378: 819–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>
36. Weiss SL, Keele L, Balamuth F, Vendetti N, Ross R, Fitzgerald JC, Gerber JS, (2017) Crystalloid fluid choice and clinical outcomes in pediatric sepsis: a matched retrospective cohort study. *J Pediatr* 182: 304–310.e10. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.075>
37. Booy R, Habibi P, Nadel S, de Munter C, Britto J, Morrison A, Levin M; Meningococcal Research Group, (2001) Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 85: 386–390
38. Vatner SF, Braunwald E (1975) Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293:970–976. <https://doi.org/10.1056/NEJM197511062931906>
39. Tarquinio KM, Howell JD, Montgomery V, Turner DA, Hsing DD, Parker MM, Brown CA 3rd, Walls RM, Nadkarni VM, Nishisaki A; National Emergency Airway Registry for Children; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network, (2015) Current medication practice and tracheal intubation safety outcomes from a prospective

- multicenter observational cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 16: 210–218. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000319>
40. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, Prat G, Boulain T, Morawiec E, Cottereau A, Devaquet J, Nseir S, Razazi K, Mira JP, Argaud L, Chakarian JC, Ricard JD, Wittebole X, Chevalier S, Herbland A, Fartoukh M, Constantin JM, Tonnelier JM, Pierrot M, Mathonnet A, Béduneau G, Delétage-Métreau C, Richard JC, Brochard L, Robert R; FLORALI Study Group; REVA Network, (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372: 2185–2196. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>
 41. Lampin ME, Rousseaux J, Botte A, Sadik A, Cremer R, Leclerc F, (2012) Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications. *Acta Paediatr* 101: e426–430. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2012.02725.x>
 42. Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K, (2016) Double-blind randomized clinical trial comparing dopamine and epinephrine in pediatric fluid-refractory hypotensive septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 17: e502–e512. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000954>
 43. Ventura AMC, Shieh HH, Bouso A, Góes PF, de Cássia F O Fernandes I, de Souza DC, Paulo RL, Chagas F, Gilio AE, (2015) Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med* 43: 2292–2302. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001260>
 44. Serpa Neto A, Nassar AP, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, Damasceno MC, Russell, (2012) Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care* 16: R154. <https://doi.org/10.1186/cc11469>
 45. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C, Troché G, Ricard JD, Nitenberg G, Papazian L, Azoulay E, Bellissant E; CATS Study Group, (2007) Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet* 370: 676–684. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61344-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61344-0)
 46. Sankar J, Das RR, Jain A, Dewangan S, Khilnani P, Yadav D, Dubey N, (2014) Prevalence and outcome of diastolic dysfunction in children with fluid refractory septic shock — a prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 15: e370–378. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000249>
 47. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM (2018) Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)* 94:31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.02.005>
 48. Haileselassie B, Su E, Pozios I, Fiskum T, Thompson R, Abraham T, (2016) Strain echocardiography parameters correlate with disease severity in children and infants with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 17: 383–390. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000683>
 49. Menon K, Wong HR (2015) Corticosteroids in pediatric shock: a call to arms. *Pediatr Crit Care Med* 16:e313–317. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000513>
 50. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group, (2008) Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 358: 111–124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa071366>
 51. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, Cariou A, Forceville X, Schwebel C, Martin C, Timsit JF, Misset B, Ali Benali M, Colin G, Souweine B, Asehnoune K, Mercier E, Chimot L, Charpentier C, François B, Boulain T, Petitpas F, Constantin JM, Dhonneur G, Baudin F, Combes A, Bohé J, Loriferne JF, Amathieu R, Cook F, Slama M, Leroy O, Capellier G, Dargent A, Hissem T, Maxime V, Bellissant E; CRICS-TRIGGERSEP Network, (2018) Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med* 378: 809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705716>
 52. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40: 875–885. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2002.36318>
 53. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, Martin-Lefevre L, Verney C, Pons B, Boulet E, Boyer A, Chevrel G, Lerolle N, Carpentier D, de Prost N, Lautrette A, Bretagnol A, Mayaux J, Nseir S, Megarbane B, Thirion M, Forel JM, Maizel J, Yonis H, Markowicz P, Thiery G, Tubach F, Ricard JD, Dreyfuss D, (2018) Timing of renal support and outcome of septic shock and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 198: 58–66. <https://doi.org/10.1164/rccm.201706-1255OC>
 54. Borthwick EMJ, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B, (2013) High-volume haemofiltration for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 1: CD008075. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008075.pub2>
 55. Podd BS, Simon DW, Lopez S, Nowalk A, Aneja R, Carcillo JA, (2017) Rationale for adjunctive therapies for pediatric sepsis induced multiple organ failure. *Pediatr Clin North Am* 64: 1071–1088. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.06.007>
 56. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE, (1984) Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 100: 483–490
 57. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, Lim P, Brun-Buisson C, Mekontso Dessap A, (2017) Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med* 43: 633–642. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4698-z>
 58. Morin L, Ray S, Wilson C, Remy S, Benissa MR, Jansen NJG, Javouhey E, Peters MJ, Kneyber M, De Luca D, Nadel S, Schlapbach LJ, Maclaren G, Tissieres P; ESPNIC Refractory Septic Shock Definition Taskforce the Infection Systemic Inflammation Sepsis section of ESPNIC, (2016) Refractory septic shock in children: a European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care definition. *Intensive Care Med* 42: 1948–1957. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4574-2>
 59. MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S (2011) Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 12: 133–136. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e2a4a1>
 60. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A, (2013) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* 41: 1616–1626. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828a2370>
 61. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13: 862–874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
 62. Hotchkiss RS, Nicholson DW (2006) Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol* 6: 813–822. <https://doi.org/10.1038/nri1943>
 63. Arts RJW, Gresnigt MS, Joosten LAB, Netea MG (2017) Cellular metabolism of myeloid cells in sepsis. *J Leukoc Biol* 101: 151–164. <https://doi.org/10.1189/jlb.4MR0216-066R>
 64. Cheng SC, Scicluna BP, Arts RJW, Gresnigt MS, Lachmandas E, Giamarellos-Bourboulis EJ, Kox M, Manjeri GR, Wagenaars JA, Cremer OL, Leentjens J, van der Meer AJ, van de Veerdonk FL, Bonten MJ, Schultz MJ, Willems PH, Pickkers P, Joosten LA, van der Poll T, Netea MG, (2016) Broad defects in the energy metabolism of leukocytes underlie immunoparalysis in sepsis. *Nat Immunol* 17: 406–413. <https://doi.org/10.1038/ni.3398>

65. Pachot A, Monneret G, Voirin N, Leissner P, Venet F, Bohé J, Payen D, Bienvenu J, Mouglin B, Lepape A, (2005) Longitudinal study of cytokine and immune transcription factor mRNA expression in septic shock. *Clin Immunol* 114: 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2004.08.015>
66. Monneret G, Finck ME, Venet F, Debard AL, Bohé J, Bienvenu J, Lepape A, (2004) The anti-inflammatory response dominates after septic shock: association of low monocyte HLA-DR expression and high interleukin-10 concentration. *Immunol Lett* 95: 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2004.07.009>
67. Wu JF, Ma J, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Li LF, Liu YJ, Lin AH, Guan XD, (2011) Changes of monocyte human leukocyte antigen-DR expression as a reliable predictor of mortality in severe sepsis. *Crit Care Lond Engl* 15: R220. <https://doi.org/10.1186/cc10457>
68. Lukaszewicz AC, Grienay M, Resche-Rigon M, Pirracchio R, Faivre V, Boval B, Payen D, (2009) Monocytic HLA-DR expression in intensive care patients: interest for prognosis and secondary infection prediction. *Crit Care Med* 37: 2746–2752. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181ab858a>
69. Shakoory B, Carcillo JA, Chatham WW, Amdur RL, Zhao H, Dinarello CA, Cron RQ, Opal SM, (2016) Interleukin-1 receptor blockade is associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome: reanalysis of a prior phase III trial. *Crit Care Med* 44: 275–281. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001402>
70. Panacek EA, Marshall JC, Albertson TE, Johnson DH, Johnson S, MacArthur RD, Miller M, Barchuk WT, Fischkoff S, Kaul M, Teoh L, Van Meter L, Daum L, Lemeshow S, Hicklin G, Doig C; Monoclonal Anti-TNF: a Randomized Controlled Sepsis Study Investigators, (2004) Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels. *Crit Care Med* 32: 2173–2182
71. Venet F, Monneret G (2018) Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol* 14: 121–137. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.165>
72. Döcke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, Volk HD, Kox W, (1997) Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 3: 678–681
73. Nalos M, Santner-Nanan B, Parnell G, Tang B, McLean AS, Nanan R, (2012) Immune effects of interferon gamma in persistent staphylococcal sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 110–112. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.185.1.110>
74. Hall MW, Knatz NL, Vetterly C, Tomarello S, Wewers MD, Volk HD, Carcillo JA, (2011) Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 37: 525–532. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-2088-x>
75. Meisel C, Schefold JC, Pischowski R, Baumann T, Hetzger K, Gregor J, Weber-Carstens S, Hasper D, Keh D, Zuckermann H, Reinke P, Volk HD, (2009) Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 640–648. <https://doi.org/10.1164/rccm.200903-0363OC>
76. Remy S, Kolev-Descamps K, Gossez M, Venet F, Demaret J, Javouhey E, Monneret G, (2018) Occurrence of marked sepsis-induced immunosuppression in pediatric septic shock: a pilot study. *Ann Intensive Care* 8: 36. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0382-x>