



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

***Description de l'utilisation de la milrinone dans le choc septique
réfractaire au remplissage de l'enfant : doses, fréquence
d'utilisation, complications et association à la mortalité
Étude de cohorte rétrospective monocentrique***

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2023 à 14h00
Au Pôle Formation
Par Gauthier BONJOUR

JURY

Président :

Monsieur le Professeur François DUBOS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Morgan RECHER

Monsieur le Docteur Clément VANBAELINGHEM

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	3
INTRODUCTION	5
MATERIELS ET METHODES	13
RESULTATS	22
DISCUSSION	41
BIBLIOGRAPHIE	51
<i>Annexe n°1 : Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score</i>	<i>55</i>
<i>Annexe n°2 : Pediatric Organ Failure Assessment (pSOFA) score</i>	<i>56</i>
<i>Annexe n°3 : Autorisation de la Commission National Information et Liberté (CNIL)...</i>	<i>57</i>
<i>Annexe n°4 : Avis du Comité d'éthique de la recherche de la SFP</i>	<i>58</i>

ABREVIATIONS :

ALAT : Alanine aminotransferase

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CIM-10 : Classification internationale des maladies, 10^{ème} édition

CRP : Protéine C-réactive

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DS : Déviation standard

ECMO : Oxygénation par membrane extra-corporelle

ECR : Essai contrôlé randomisé

FC : Fréquence cardiaque

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

FiO2 : Fraction inspirée en oxygène

FR : Fréquence respiratoire

HR : Hazard-ratio

INR : International Normalized Ratio

IQR : intervalle inter-quartile

ITVssAo : Index temps-vitesse sous-aortique

OR : Odds-ratio

PaCO2 : Pression partielle artériolaire en gaz carbonique

PAd : Pression artérielle diastolique

PAm : Pression artérielle moyenne

PaO2 : Pression partielle artériolaire en oxygène

PAs : Pression artérielle systolique

PELOD-2 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2

PIM : Pediatric Index of Mortality

PCT : Procalcitonine

pSOFA : Pediatric Sequential Organ Failure Assessment

PVC : Pression veineuse centrale

ScvO2 : Saturation veineuse centrale en oxygène

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

SRIS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique

VIS : Score vaso-inotropique

INTRODUCTION

1- Le choc septique

a. Épidémiologie

Le choc septique et le sepsis sévère sont des affections couramment rencontrées en pédiatrie à travers le monde (1) avec une incidence de 22 cas de sepsis sévère ou choc septique pour 100 000 habitants par an (2). La prévalence hospitalière du sepsis sévère en pédiatrie est en hausse (3). En 2013, cette prévalence était estimée en réanimation pédiatrique à environ 8% dans une étude multicentrique internationale (1). Malgré cette évolution, la mortalité liée au sepsis sévère et au choc septique est en diminution dans le monde (3,4) avec des taux variables selon les études et les populations étudiées, allant de 9 à 25% (1,2,5).

b. Définitions

Dans la littérature des années 1990 et du début des années 2000, il existait une volonté de définir précisément le choc septique afin d'améliorer la prise en charge des patients et de faciliter la recherche clinique (4). Des recommandations sur les états septiques, initialement publiées chez l'adulte (4,6), ont été adaptées ensuite à l'enfant en 2005 par Goldstein et al. (7).

Les différents états septiques selon Goldstein et al., sont définis en 4 états distincts : le Syndrome de Réponse inflammatoire systémique (SRIS), le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique (Tableau 1, Matériels et Méthodes, page 16). Ces 4 états constituent un continuum physiopathologique avec une gravité croissante (7).

Brierley et al. ont précisé la définition du choc septique en termes de gravité du choc septique, l'existence ou non d'une réponse à un traitement par remplissage vasculaire puis l'existence ou non d'une réponse au traitement par amines (8).

Il existe peu de données dans la littérature permettant de définir le choc septique réfractaire au remplissage vasculaire (9). En 2007, la révision des recommandations américaines de prise en charge du choc septique pédiatrique et néonatal (8) définissait comme un choc septique réfractaire au remplissage vasculaire la persistance de signes cliniques de choc ou une hyperlactatémie malgré l'administration d'au moins 60 mL.kg⁻¹ de remplissage vasculaire. En cas de choc réfractaire au remplissage, il était recommandé d'avoir recours aux amines vasopressives (adrénaline, noradrénaline ou dopamine). Dans les dernières recommandations de 2020, le choc réfractaire au remplissage vasculaire était défini comme un choc septique réfractaire à 40 à 60 mL.kg⁻¹ de remplissage vasculaire (9).

En 2016, l'étude Sepsis-3 modifiait le paradigme en proposant de définir, chez l'adulte, le sepsis comme une ou des dysfonctions d'organes, définies selon le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Annexe n°1 page 57) (10) et causées par une réponse inadaptée de l'hôte à un agent pathogène infectieux.

Le choc septique est présenté comme une dysfonction circulatoire et cellulaire d'origine infectieuse et est défini comme un sepsis associé à une hypotension artérielle (pression artérielle moyenne < 65 mmHg), une hyperlactatémie (> 2 mmol.L⁻¹ en artériel) et l'instauration d'un support par vasopresseur. Cette définition n'est pour le moment appliquée que chez l'adulte. Les définitions pédiatriques sont en pleine évolution. Récemment, une étude a adapté le score SOFA pour une utilisation en pédiatrie, le pSOFA (Pediatric Sequential Organ Failure Assessment, Annexe n°2

page 58) (11) et validé son utilisation dans le choc septique chez l'enfant en appliquant la définition de l'étude Sepsis-3.

c. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique est actuellement bien codifiée et fait l'objet de recommandations qui ont évolué. Les premières recommandations pédiatriques ont été publiées en 2002 par Carcillo et al. (12) et proposaient un algorithme de prise en charge. Les principales directives concernaient le remplissage vasculaire initial et, en cas d'échec, la mise en place d'un support par dobutamine. Depuis cette publication, plusieurs sociétés savantes ont publié des mises à jour de ces recommandations (8,9,13) dont la dernière, rédigée par Weiss et al., date de 2020 (9). Un des éléments clefs de ces dernières recommandations est la reconnaissance précoce du choc septique. En effet, en 2003 Han et al. (14) mettait en évidence que la correction du choc septique dans la première heure était associée à une diminution de la mortalité chez l'enfant. Une seconde étude, publiée en 2005, identifiait le retard diagnostique et le retard d'initiation du traitement comme deux facteurs indépendants de mortalité dans le choc septique de l'enfant (15).

Il est actuellement recommandé de dépister le choc septique systématiquement chez les enfants dont l'état se dégrade de façon aiguë (depuis quelques jours) et en cas de suspicion forte, d'obtenir rapidement un dosage du lactate sanguin et une hémoculture (9).

En cas de diagnostic de choc septique, une antibiothérapie probabiliste doit être débutée moins d'une heure après la reconnaissance du choc (9), puisqu'il a été montré, dans le choc septique pédiatrique, que l'administration d'antibiotiques au-delà d'une heure suivant la reconnaissance du choc augmentait la mortalité (16).

Pour corriger la dysfonction circulatoire du choc septique, le premier traitement est le remplissage vasculaire (13). L'objectif est de corriger l'hypovolémie vraie (en cas de diarrhées ou de vomissements) ou relative (en cas de fuite capillaire ou de vasodilatation) (9). Les dernières recommandations de 2020 suggèrent d'administrer des cristalloïdes en bolus répétés de 10 à 20 mL.kg⁻¹, à interrompre en cas d'apparition de signes de surcharge volémique (9).

Une place importante est donnée aux moyens d'évaluation paraclinique, tels que l'échographie cardiaque et la cinétique du lactate sanguin, pour guider la réanimation. Une étude publiée en 2018 montrait une correction plus rapide du choc septique chez des enfants avec une évaluation échographique répétée (17).

En cas de persistance de signes de choc (hypoperfusion périphérique) malgré un remplissage vasculaire de 40 à 60 mL.kg⁻¹ ou de signe clinique de surcharge volémique, il est actuellement recommandé de débiter un traitement par vasopresseur (9). Auparavant recommandée (8), la dopamine n'a plus sa place dans le choc septique de l'enfant. La noradrénaline ou l'adrénaline sont les deux vasopresseurs recommandés en première intention dans le choc septique pédiatrique (9), car ils ont tous les deux fait la preuve de leur supériorité dans cette indication (9,18,19).

En 2020, le groupe de travail ayant publié ces recommandations a émis deux algorithmes pour aider les praticiens à prendre en charge un choc septique chez l'enfant (Figure 1A et 1B).

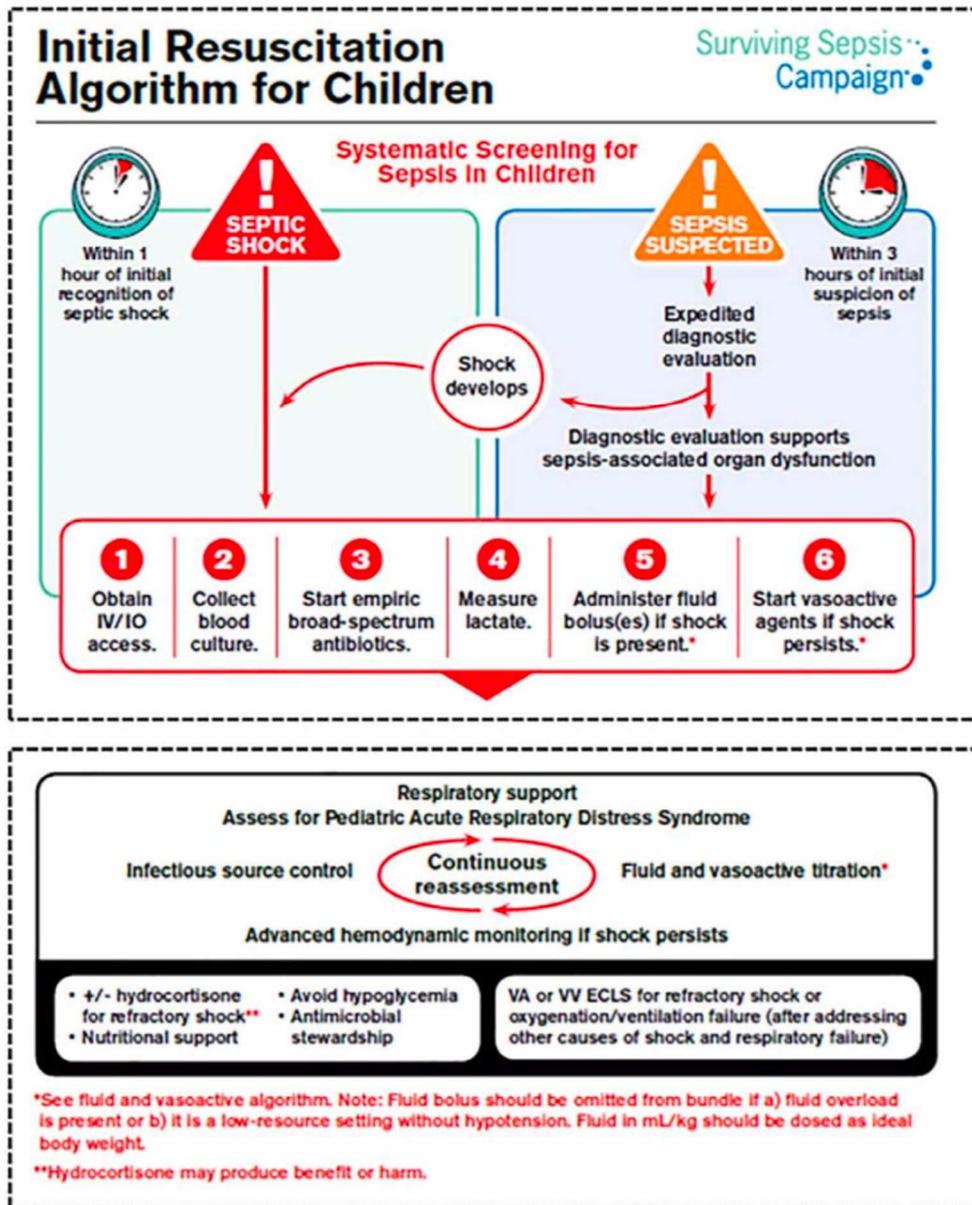


Figure 1A : Algorithme proposé par les recommandations de 2020 pour la reconnaissance et la prise en charge initiale du choc septique de l'enfant. *Abréviations* : IV = intravenous, IO = intraosseous, VA ECLS = veno-arterial extra-corporeal life support, VV ECLS = veno-venous extra-corporeal life support

Fluid and Vasoactive-Inotrope Management Algorithm For Children

Surviving Sepsis Campaign

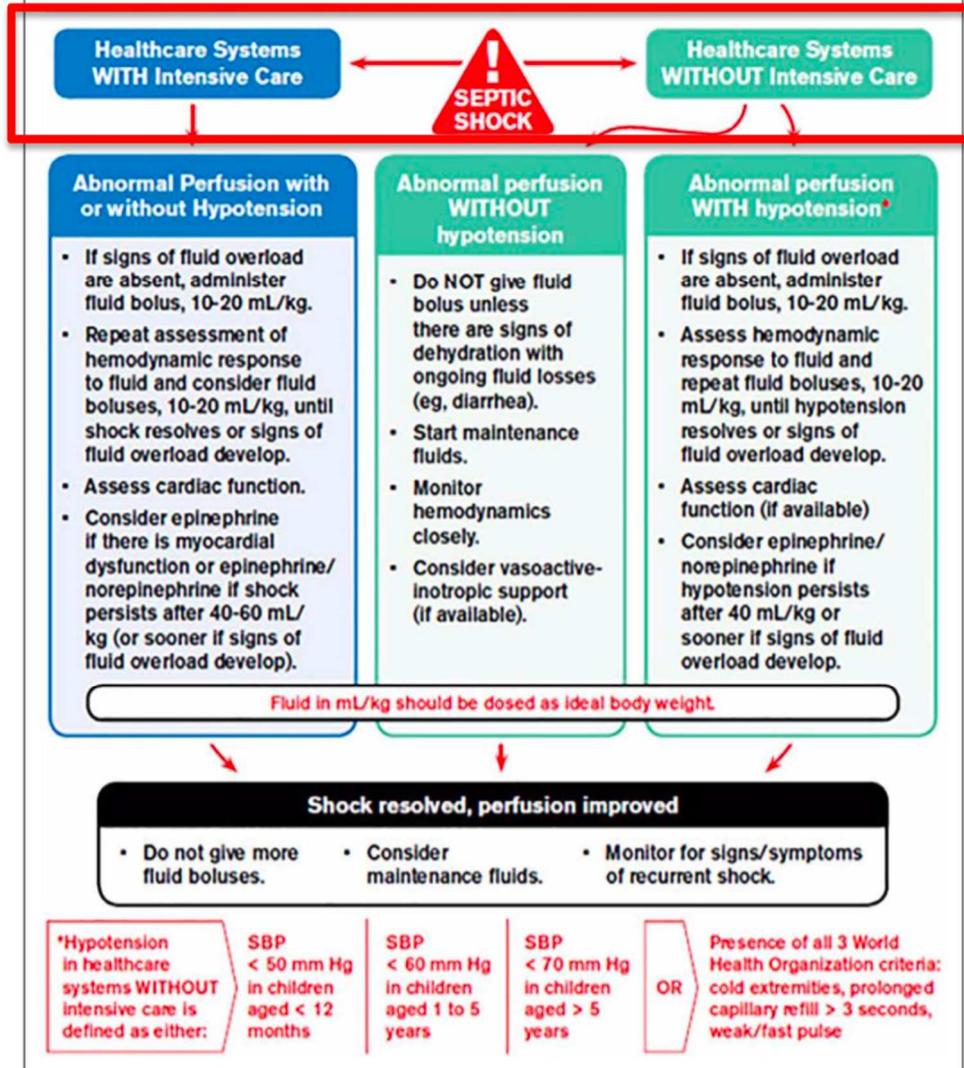


Figure 1B : Algorithme proposé par les recommandations de 2020 pour le traitement par remplissage vasculaire et vasopresseur/inotropes dans le choc septique de l'enfant. Abréviations : SBP : systolic blood pressure

2- La cardiomyopathie septique

La cardiomyopathie liée au sepsis, ou dysfonction cardiaque liée au sepsis, est une entité bien connue, et constitue une complication fréquente avec une prévalence estimée entre 41 et 58% selon les études et les définitions utilisées (20–23). Elle est définie comme un syndrome de dysfonction cardiaque aigu, non ischémique, chez des patients en choc septique. Elle peut être systolique ou diastolique, droite ou gauche, et être associée ou non à un bas débit cardiaque (24). Sa prise en charge en pédiatrie repose en partie sur les inotropes positifs, tels la dobutamine ou la milrinone (23), bien que les recommandations pédiatriques actuelles ne se prononcent pas sur la molécule de première intention, par manque de données comparatives dans la littérature (9).

3- La milrinone

a. Pharmacologie

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 3 (PDE-3), qui mime l'action des agonistes β_1 et β_2 adrénergiques avec des effets inotrope positif, vasodilatateur systémique et pulmonaire sans augmentation de la consommation en oxygène du myocarde (25). Elle possède également une propriété lusitrope positive permettant une amélioration de la relaxation myocardique en diastole (26). Elle est également très utilisée en post-opératoire de chirurgie cardiaque (27).

b. Utilisation dans le choc septique

Peu de données existent chez l'enfant et chez l'adulte, concernant la milrinone et son utilisation dans le sepsis ou le choc septique. Un essai contrôlé randomisé contre placebo chez des enfants en choc septique, publié en 1996, montrait une amélioration des paramètres hémodynamiques avec un traitement par milrinone, sans possibilité

de conclure sur le devenir des patients par manque de puissance (28). Aucune étude n'a décrit chez l'enfant en choc septique l'impact de la milrinone sur la mortalité.

Chez l'adulte, une étude de cohorte rétrospective, publiée en 2021, objectivait une augmentation de la mortalité chez les patients en sepsis ou choc septique qui recevaient des inotropes, par rapport à ceux qui n'en recevaient pas. Dans une analyse en sous-groupe, ce surrisque de mortalité n'était pas retrouvé dans le groupe milrinone, alors qu'il était présent dans les groupes dobutamine et adrénaline (29). Au regard de cette étude, notre hypothèse de travail était que l'utilisation de la milrinone dans le choc septique réfractaire au remplissage de l'enfant pouvait également être lié à un niveau de gravité et de mortalité élevé.

Notre objectif principal était de décrire, dans une population d'enfants en choc septique réfractaire au remplissage vasculaire, l'utilisation de la milrinone, en termes de doses utilisées et de fréquences d'utilisation.

Notre objectif secondaire était de comparer dans cette population de choc septique réfractaire au remplissage les groupes administration ou non de milrinone, en termes de caractéristiques de séjour, de complications et de mortalité.

MATERIELS ET METHODES

1- Type d'étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective, descriptive et analytique.

2- Population

a. Critères d'éligibilité

Tous les enfants, âgés de 1 mois à 18 ans, admis dans le service de Réanimation et Soins Continus Pédiatrique au CHU de Lille entre le 15 mai 2011 et le 30 avril 2021 inclus, étaient éligibles.

Sur l'année 2011, les patients éligibles étaient ceux dont le dossier a été informatisé dans le logiciel patient ICCA (début d'informatisation en mai 2011). La recherche de patients ayant été demandée et réalisée au cours de l'année 2021, notre recueil se bornait au 30 avril 2021.

Les patients ont été identifiés par le Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Lille avec les critères suivants :

- Codes CIM 10 (Classification internationale des maladies, 10^{ème} édition) :
 - o R-572 : Choc septique
 - o R-578 : Autres chocs
 - o R-579 : Choc, sans précision
- Âge entre 1 mois et 18 ans
- Hospitalisés en Réanimation ou USC Pédiatrique : codes UF 4251 et 4253

b. Critères d'inclusion

Après identification par le DIM, les dossiers patients informatisés et les lettres de sorties étaient extraits et analysés par un des investigateurs (GB) pour valider les critères d'inclusion ci-dessous.

Les critères d'inclusions étaient les suivants et devaient tous être présents :

- Au moins un épisode de choc septique réfractaire au remplissage.

La définition du choc septique était celle proposée par Goldstein et al. en 2005 (7) (Tableau 1) :

- o Un choc septique est défini par l'association d'un sepsis sévère avec une dysfonction cardiocirculatoire avec :
 - Une hypotension artérielle ($PAm < 5^{\text{ème}}$ percentile pour l'âge ou $PAs < 2 DS$ pour l'âge),
 - OU la nécessité d'un traitement par vasopresseur pour maintenir la pression artérielle dans les valeurs normales (dopamine $> 5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ dobutamine, adrénaline, noradrénaline),
 - OU au moins 2 éléments parmi : une acidose métabolique, une augmentation du lactate, une oligurie, un temps de recoloration cutané allongé ou une différence de température centrale/périphérique.

Un choc septique réfractaire au remplissage était défini comme un choc septique ne s'améliorant pas (persistance de signes d'hypoperfusion périphérique ou lactate $> 2\text{mmol.L}^{-1}$ ou hypotension artérielle) malgré un remplissage vasculaire bien conduit de 40mL.kg^{-1} et/ou nécessitant la mise en place d'un traitement vasopresseur ou inotrope.

- Avoir reçu au moins un médicament vasopresseur ou inotrope durant l'épisode de choc septique.

Les médicaments vasopresseurs étaient : la noradrénaline et la dopamine.

Les médicaments inotropes étaient : la dobutamine, l'adrénaline et la milrinone.

Pour les patients ayant présenté plusieurs chocs septiques indépendants lors de leur hospitalisation, seul le premier épisode était pris en compte.

Tableau 1 : Définitions du SRIS, du Sepsis, du Sepsis sévère et du Choc septique selon les recommandations de 2005 (7)

SRIS	Sepsis	Sepsis sévère	Choc septique
Au moins 2 critères parmi :	Infection + SRIS	Sepsis + au moins une complication parmi :	Sepsis sévère avec une défaillance cardiovasculaire définie par un des points suivants malgré un remplissage vasculaire de 40mL/kg en 1 heure
- T° > 38,5°C ou < 36°C		<u>Respiratoire</u> :	Hypotension < 5 ^{ème} p ou PAs < 2DS
- FC > 2DS ou < 10 ^{ème} percentile		- PaO2/FiO2 < 300 ‡	
- FR > 2DS ou ventilation mécanique		- OU PaCO2 > 20mmHg au- dessus de la base	
- Hyperleucocytose ou leucopénie pour l'âge ou > 10% de neutrophiles immatures		- OU FiO2 > 50% pour une SpO2 > 92%	
		- OU VNI ou VI	OU Traitement par vasoactif*
		<u>Neurologique</u> :	
		- GCS < 11	
		- OU Modification brutale de l'état cognitif avec perte de plus de 3 au score de Glasgow	
		<u>Hématologique</u> :	OU Au moins 2 signes parmi :
		- Plaquettes < 80 G/L ou diminution de plus de 50% dans les 3 derniers jours	- Acidose métabolique inexplicquée
		- OU INR > 2	- Lactate > 2 N
			- Oligurie < 0,5mL/kg/h
			- Temps de recoloration capillaire > 5 secondes
			- Différence de température centrale/périphérique > 3°C
		<u>Néphrologique</u> :	
		- Créatininémie > 2N	
		<u>Hépatique</u> :	
		- Bilirubine > 40 mg/L	
		- OU ALAT > 2N	

ALAT = Alanine aminotransferase, DS = Déviation standard, FC = fréquence cardiaque, FR = fréquence respiratoire, GCS = score de coma de Glasgow, INR = International Normalized Ratio, PaCO2 = pression partielle artériolaire en dioxyde de carbone, PaO2 = pression partielle artériolaire en oxygène, SRIS = syndrome de réponse inflammatoire systémique, VI = ventilation invasive, T° = température corporelle, VNI = Ventilation non invasive

‡ en l'absence de pathologie respiratoire ou de cardiopathie cyanogène

* Les médicaments considérés comme vaso-actifs : noradrénaline, adrénaline, dobutamine, dopamine et milrinone

c. Critères d'exclusion :

Après analyse des dossiers et des lettres de sortie, les patients étaient exclus s'ils présentaient les critères suivants :

- Absence d'épisode de choc septique durant l'hospitalisation
- Choc établi comme non septique
- Choc septique non réfractaire au remplissage
- Patient décédé à l'admission dans le service
- Expression du refus des familles ou du patient devenu majeur de participer à l'étude.

3- Extraction des données

Les données ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé (logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips®). Ces données ont été anonymisées et importées sur un fichier Excel (Microsoft Office Excel®, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) sécurisé par un mot de passe et sur un ordinateur sécurisé par un mot de passe.

4- Données recueillies

Les données suivantes ont été collectées : âge, sexe, poids, comorbidités, durée de séjour, défaillance principale à l'admission en réanimation, PIM2/3 (Pediatric index of mortality) à l'admission.

Nous avons recueilli la localisation des infections : respiratoire, système nerveux, gastro-intestinale, génito-urinaire, ostéoarticulaire, cutanée, sur matériel (définie comme une infection d'un matériel implantable comme un cathéter central) ou autre (définie comme une localisation infectieuse non précisée précédemment). Les

infections dont la localisation n'était pas déterminée étaient caractérisées comme « sans localisation ». Nous avons recueilli la présence d'une bactériémie, définie comme la présence d'une hémoculture positive à un germe pathogène et retenue comme pathologique dans le dossier médical. Une infection nosocomiale était définie comme une infection acquise dans une structure de soins après au moins 48 heures dans cette structure.

Les variables suivantes étaient recueillies à l'admission, avant l'administration de médicament vasoactif puis à 24h et 48h après le début des médicaments vasoactifs : le score PELOD-2 (Pediatric Logistic Organ Dysfunction) (30) à 24h et à 48h d'hospitalisation, les paramètres hémodynamiques (PAs, PAd, PAm, FC, FR, SpO2, FiO2, lactate, FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche), Fraction de raccourcissement, ITVssAo (Index temps-vitesse sous-aortique, mesurée en échographie cardiaque), PVC (pression veineuse centrale) et ScvO2 (saturation veineuse centrale en oxygène) si disponibles), le volume de remplissage, le délai de début de l'antibiothérapie après reconnaissance du choc septique, la nécessité d'une ventilation mécanique invasive.

Étaient recueillies les variables « vasopresseurs » et « inotropes » utilisés en prenant en compte les durées d'utilisation, les posologies à l'instauration et maximales ainsi que les complications potentielles (ischémie de membre, nécrose cutanée, extravasation, amputation, greffe de peau et troubles du rythme ou de la conduction (définis comme la survenue d'une tachycardie ventriculaire, supraventriculaire, d'une bradycardie ou d'une asystolie)). Parmi les patients recevant des « inotropes », nous avons défini la première ligne comme le premier inotrope administré au patient durant l'épisode de choc septique. De même, nous avons défini une deuxième ligne et une troisième ligne.

L'index de choc (31) était calculé comme suit : *Fréquence cardiaque* ÷ *Pression artérielle systolique*. Cet index était exprimé sans unité.

Le score vaso-inotropique (VIS) (32) maximal était calculé avec les doses maximales de médicaments vasopresseurs et inotropes reçus par les patients lors de l'épisode de choc septique. Le VIS était exprimé en $\text{mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ et est calculé comme suit : $\text{VIS} = \text{dopamine} + \text{dobutamine} + 100 \times (\text{noradrénaline} + \text{adrénaline}) + 10 \times \text{milrinone}$.

Nous avons également recueilli les supports d'organe mis en place, comprenant la ventilation mécanique invasive, l'épuration extra-rénale, l'ECMO (oxygénation par membrane extra-corporelle) et la transfusion sanguine (définie comme l'administration de produits sanguins labiles).

Enfin, nous avons recueilli la réalisation d'une réunion pluridisciplinaire éthique et les décisions, le cas échéant : limitation ou arrêt des thérapeutiques.

5- Critères de jugement principal

Le premier objectif de l'étude était de décrire la population. Les critères de jugement principaux pris en compte étaient les suivants : la fréquence d'utilisation de la milrinone au cours des années, les doses employées, les durées d'administration, les inotropes co-administrés, leur rang d'introduction et les doses utilisées.

6- Critères de jugement secondaire

Nous avons défini deux groupes dans la population étudiée. Le groupe Milrinone+ (Mil+) comprenait tous les patients ayant reçu de la milrinone durant l'épisode de choc septique et le groupe Milrinone- (Mil-) comprenait les patients n'ayant pas reçu de milrinone.

L'objectif secondaire était de comparer le groupe Mil+ et le groupe Mil-.

Les critères de jugement secondaires étaient : les complications rencontrées, le délai d'instauration de l'antibiothérapie, les paramètres hémodynamiques après la mise sous vasopresseurs et inotropes, la durée de ventilation mécanique et la nécessité d'un support d'organe (défini comme la nécessité d'une suppléance par ventilation mécanique, ECMO ou épuration extra-rénale), la durée de séjour en réanimation et la mortalité en réanimation (définie comme la survenue du décès en réanimation au cours de l'épisode de choc septique).

7- Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type ou par la médiane et l'intervalle interquartile en cas de distribution non gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques des patients avant mise sous amine, les effets indésirables, les paramètres hémodynamiques à 24h et 48h et les caractéristiques de séjour ont été comparés entre les 2 groupes (Mil+ versus Mil-) à l'aide du test du Chi-deux (ou du test exact de Fisher en cas d'effectif théorique < 5) pour les variables qualitatives et à l'aide du test t de Student (ou U de Mann-Whitney en cas de distribution non Gaussienne) pour les variables quantitatives.

La durée d'hospitalisation a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte du décès en événement concurrent et comparée entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de Fine & Gray, ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis : nous avons identifié 6 variables significatives entre les deux groupes Mil+ et Mil- (p value < 0,1) dont 4 (score vaso-inotropique, mise sous ventilation mécanique,

épuration extra-rénale et lactate maximal) ont été utilisées comme facteur d'ajustement. Ces variables permettaient de prendre en compte les trois principales dysfonctions d'organe associées à la mortalité dans le choc septique (33). L'incidence cumulée de la mortalité en réanimation a été estimée par la méthode de Kalbfleisch et Prentice afin de tenir compte de la sortie d'hospitalisation en événement concurrent et comparée entre les 2 groupes à l'aide d'un modèle de Fine & Gray, ajusté sur les facteurs de confusion prédéfinis. Aucune comparaison statistique n'a été réalisée pour les variables qualitatives avec un effectif < 8. Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4[®]) et par l'équipe du Dr Caillau (Unité Statistiques, Évaluation Économique, Data Manager, CHU de Lille).

8- Éthique et autorisations

Dans le cadre légal sur la recherche non-interventionnelle, une note d'information adaptée était envoyée par courrier postal aux parents des enfants mineurs, inclus dans l'étude et aux patients devenus majeurs, inclus dans l'étude avec possibilité d'exprimer l'opposition à l'utilisation des données.

Notre étude a fait l'objet d'une inscription au registre des déclarations normale du CHU de Lille et nous avons reçu l'autorisation n°DEC21-119 par la CNIL pour l'utilisation des données (Annexe n°3, page 59).

Le Comité d'éthique de la recherche de la Société Française de Pédiatrie a émis un avis, n°CERSFP_2022_137-2, favorable pour notre étude. (Annexe n°4, page 60).

RESULTATS

1- Population

Nous avons identifié 218 patients éligibles (Figure 2). Sur ces patients, 88 ont été exclus : 40 n'avaient pas présenté d'épisode de choc septique durant l'hospitalisation, 3 patients avaient présenté un choc d'origine non septique, 43 patients avaient un choc septique non réfractaire au remplissage vasculaire, 2 patients étaient décédés à l'admission dans le service, et nous avons reçu 2 refus de participation.

Au total, 128 patients ont été inclus, parmi lesquels, 39 (30%) avaient reçu de la milrinone durant leur séjour au cours d'un épisode de choc septique réfractaire au remplissage.

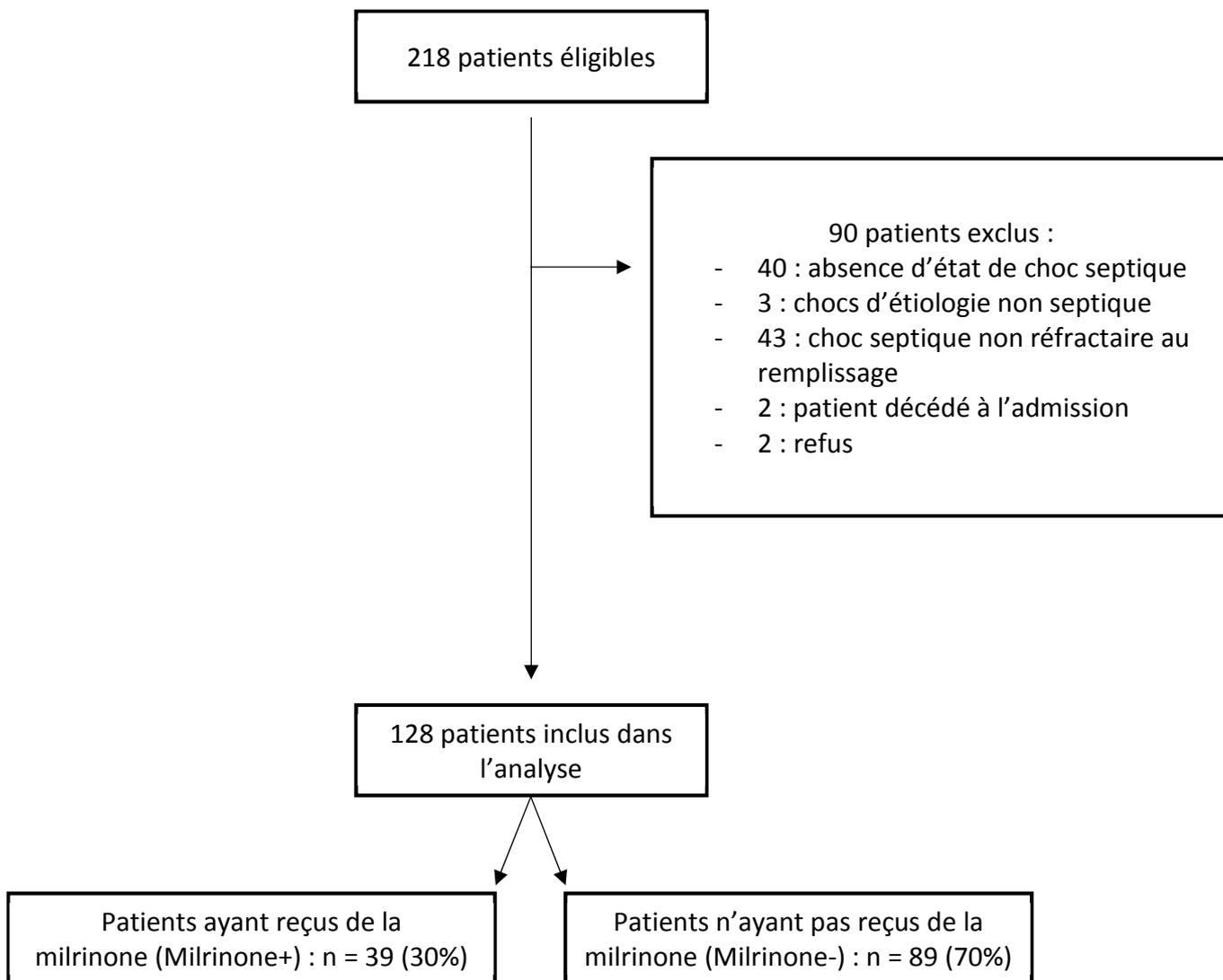


Figure 2 : Diagramme de flux.

a. Caractéristiques de la population

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 2. Dans notre cohorte, l'âge médian était de 50,5 mois (IQR 13-149). Des comorbidités étaient présentes chez 53% des patients, parmi lesquelles les trois les plus fréquentes étaient les antécédents hématologiques (23%), les antécédents d'immunodépression (20%) et les antécédents neurologiques (13%). Les comorbidités respiratoires, cardiovasculaires et endocrinienne ou métaboliques représentaient respectivement 9,4%, 8,6% et 8,6% des patients.

Lors de l'admission en réanimation, la défaillance principale à l'admission était cardiovasculaire chez 65% des patients, suivie de la défaillance respiratoire dans 20% des cas et de la défaillance neurologique chez 6,3% des patients (Tableau 2). À l'admission, l'étiologie de la défaillance principale était, premièrement, infectieuse (76%), puis mixte (20%). La probabilité de mortalité, exprimée par le score PIM 2-3 médian, était de 7,6% (IQR 2,9-20,7). Le taux de mortalité était de 23%.

À l'admission en réanimation, 75% des patients avaient les critères d'état de choc septique réfractaire au remplissage vasculaire, l'index de choc médian était à 1,6 (IQR 1,3-1,9) et le lactate médian était à 3,4 mmol.L⁻¹ (IQR 2-5,3).

Les marqueurs inflammatoires étaient élevés avec une CRP médiane à 100 mg.L⁻¹ (IQR 46-168) et une PCT médiane à 55 ng.mL⁻¹ (IQR 15-100). Parmi les épisodes de chocs septiques, le taux d'infections nosocomiales était de 29%. Lorsqu'une localisation était objectivée, les infections respiratoires étaient les plus fréquentes (21%). Une bactériémie était observée chez 45% des patients (58 patients), parmi lesquels 17% avaient un purpura fulminans.

Tableau 2 : Description de la population de l'étude

	Population totale n = 128	Groupe Milrinone+ n = 39	Groupe Milrinone- n = 89
Âge en mois, médiane (IQR)	50,5 (13-149,5)	32 (8-59)	77 (17-169)
Sexe (ratio H/F)	1,4	1,2	1,5
Poids , en kg, médiane (IQR)	18 (8,5-41,3)	12 (8,2-21)	22 (10-48)
Comorbidités , n (%)	67 (53)	13 (33,3)	54 (60,1)
- Respiratoire	12 (9,4)	2 (5,1)	10 (11,2)
- Cardiovasculaire	11 (8,6)	4 (10,3)	7 (7,9)
- Neurologique	17 (13,3)	2 (5,1)	15 (16,9)
- Hépatique	1 (0,8)	1 (2,6)	0 (0)
- Gastro-intestinale	12 (9,4)	1 (2,6)	11 (12,4)
- Génito-urinaire	2 (1,6)	1 (2,6)	1 (1,1)
- Néphrologique	6 (4,7)	2 (5,1)	4 (4,5)
- Endocrinologique/métabolique	11 (8,6)	2 (5,1)	9 (10,1)
- Musculo-squelettique	3 (2,3)	0 (0)	3 (3,4)
- Hématologique	30 (23,4)	6 (15,4)	24 (27)
- Immunodépression	26 (20,3)	6 (15,4)	20 (22,5)
- Greffe de CSH	5 (3,9)	0 (0)	5 (5,6)
- Génétique / Chromosomique	8 (6,2)	1 (2,6)	7 (7,8)
PIM à l'admission (%) , médiane, IQR	7,6 (3,2-15)	9,4 (3,9-20,7)	6,4 (3,1-12,4)
Défaillance aiguë à l'admission , n (%)			
- Respiratoire	26 (20,3)	3 (7,7)	23 (25,8)
- Cardiovasculaire	83 (64,8)	32 (82,1)	51 (57,3)
- Neurologique	8 (6,3)	2 (5,1)	6 (6,7)
- Gastro-intestinale	3 (2,3)	0 (0)	3 (3,4)
- Hématologique	1 (0,8)	0 (0)	1 (1,1)
- Défaillance multiviscérale	7 (5,5)	2 (5,1)	5 (5,6)

Tableau 2 : Description de la population de l'étude, (suite)

	Population totale n = 128	Groupe Milrinone+ n = 39	Groupe Milrinone- n = 89
Étiologie de la défaillance à l'admission, n (%)			
- Infectieuse	97 (75,8)	31 (79,5)	66 (74,2)
- Traumatique	2 (1,6)	1 (2,6)	1 (1,1)
- Congénitale	2 (1,6)	0 (0)	2 (2,2)
- Oncologique	2 (1,6)	0 (0)	2 (2,2)
- Mixte	25 (19,5)	8 (20,5)	17 (19,1)
Type d'infection, n (%)			
- Respiratoire	27 (21,1)	4 (10,3)	23 (25,8)
- Système nerveux	5 (3,9)	3 (7,7)	2 (2,3)
- Gastro-intestinale	16 (12,5)	3 (7,7)	13 (14,6)
- Génito-Urinaire	6 (4,7)	2 (5,1)	4 (4,5)
- Cutanée	7 (5,5)	2 (5,1)	5 (5,6)
- Autres	8 (6,3)	3 (7,7)	5 (5,6)
- Infections sur matériel	2 (1,5)	0 (0)	2 (2,3)
- Pas de localisation retrouvée	57 (44,5)	22 (56,4)	35 (39,3)
- Bactériémie	58 (45,3)	25 (64,1)	33 (37,1)
o Dont Purpura fulminans	22 (17,2)	13 (33,3)	9 (10,1)
Infections nosocomiales, n (%)	37 (28,9)	4 (10,3)	33 (37,1)
Paramètres à l'admission*			
- Index de choc, médiane (IQR)	1,6 (1,3-1,9)	1,7 (1,5-2,1)	1,5 (1,2-1,9)
- Choc septique, n (%)	96 (75)	33 (86,8)	63 (70,8)
- Lactate, médiane (IQR)	3,4 (2-5,3)	3,9 (2,4-7)	3 (1,7-5)
- CRP**, médiane (IQR)	100 (46-168)	98 (42-155)	104,5 (48-168)
- PCT†, médiane (IQR)	55 (15-100)	95 (14-192)	40 (17-94)
Mortalité, n (%)	30 (23,4)	15 (38)	15 (16,8)
Abréviations : CRP = C-réactive protéine, CSH = cellules souches hématopoïétiques, IQR = intervalle inter-quartile, PCT : Procalcitonine, PIM = Pediatric index of Mortality, n = nombre de patient			
* Données manquantes : Shock Index n = 1, lactate n = 8, CRP n = 45, PCT n = 65			
Unités utilisées : ** en mg.L ⁻¹ , † en ng.mL ⁻¹			

2- Utilisation de la milrinone

Parmi les 128 patients, 71 patients (55%), recevaient des inotropes : 39/128 patients (30%) recevaient de la milrinone, 51/128 patients (40%) de la dobutamine et 22/128 patients (17%) de l'adrénaline.

L'utilisation de la milrinone et des autres médicaments vasoactifs est résumée dans le tableau 3. En première ligne, l'inotrope le plus utilisé était la dobutamine (43/128, 34%), suivie de la milrinone (18/128, 14%) et de l'adrénaline (10/128, 8%). En seconde ligne, la milrinone était l'inotrope le plus utilisé (15/128, 12%) par rapport à la dobutamine (8/128, 6%) et l'adrénaline (9/128, 7%). En troisième ligne, la dobutamine n'était pas utilisée et la milrinone restait la plus usitée (6/128, 5%).

La dose initiale médiane de milrinone était de $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,4-0,7) et la dose maximale médiane de $0,8 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,5-0,8). La durée d'administration médiane était de 42 heures (IQR 25-53).

La dobutamine était utilisée avec une dose initiale médiane de $7,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 5-10), une dose maximale médiane de $10 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 10-15) et pendant une durée médiane de 25 heures (IQR 18-47).

L'adrénaline était utilisée à la dose initiale médiane de $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,2-0,8), à la dose maximale médiane de $0,9 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,5-1,9) pendant une durée médiane de 10,5 heures (IQR 7-28).

Dans la population, 106 patients (83%) recevaient de la noradrénaline, à la dose initiale médiane de $0,2 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,1-0,4) et jusqu'à la dose maximale médiane de $0,6 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 0,2-1,4). La durée médiane d'administration était de 43 heures (IQR 18-66). La dopamine était administrée à 26 patients (20%), à une

dose initiale médiane de $7,5 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 5-10) jusqu'à une dose maximale médiane de $15 \text{ mcg.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (IQR 10-18) pendant une durée médiane de 9 heures (IQR 6-17).

Tableau 3 : Utilisation des différents inotropes et vasopresseurs selon les lignes de début d'administration de traitement

	Toutes lignes confondues	1 ^{ère} ligne	2 ^{ème} ligne	3 ^{ème} ligne	Dose intro	Dose max	Durée
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)
Milrinone	39 (30)	18 (14)	15 (12)	6 (5)	0,5 (0,4-0,7)	0,6 (0,5-0,8)	42 (25-53)
Dobutamine	51 (40)	43 (34)	8 (6)	0 (0)	7,5 (5-10)	10 (10-15)	25 (18-47,25)
Adrénaline	22 (31)	10 (8)	9 (7)	3 (2)	0,5 (0,2-0,8)	0,9 (0,5-1,9)	10,5 (7-28,5)
Noradrénaline	106 (83)				0,2 (0,1-0,4)	0,6 (0,2-1,4)	42,5 (18-65,5)
Dopamine	26 (20)				7,5 (5-10)	15 (10-18)	9 (6,0-17)

Les doses sont exprimées en mcg.kg⁻¹.min⁻¹ et les durées en heures. Les résultats sont exprimés sous la forme médiane (Intervalle inter-quartile).

Abréviations : n = nombre de patient.

La figure 3 (Fig 3) représente l'évolution, en fonction des années, du nombre de patients ayant présenté un choc septique réfractaire au remplissage, du taux de patients ayant reçus de la milrinone et du taux de mortalité. On observe une diminution de la mortalité (**ligne rouge**, Fig 3), sur la période de l'étude, de 40% pendant l'année 2013 jusqu'à 11% en 2020. La milrinone (**ligne bleue foncée**, Fig 3), utilisée chez moins de 40% des patients en 2012-2013, connaît une augmentation de son utilisation, davantage marquée depuis 2017, notamment comme inotrope de première ligne (**ligne bleue claire**, Fig 3). Lors de l'année 2020, tous les patients ayant reçu un ou des inotropes pour un épisode de choc septique réfractaire au remplissage ont eu de la milrinone.

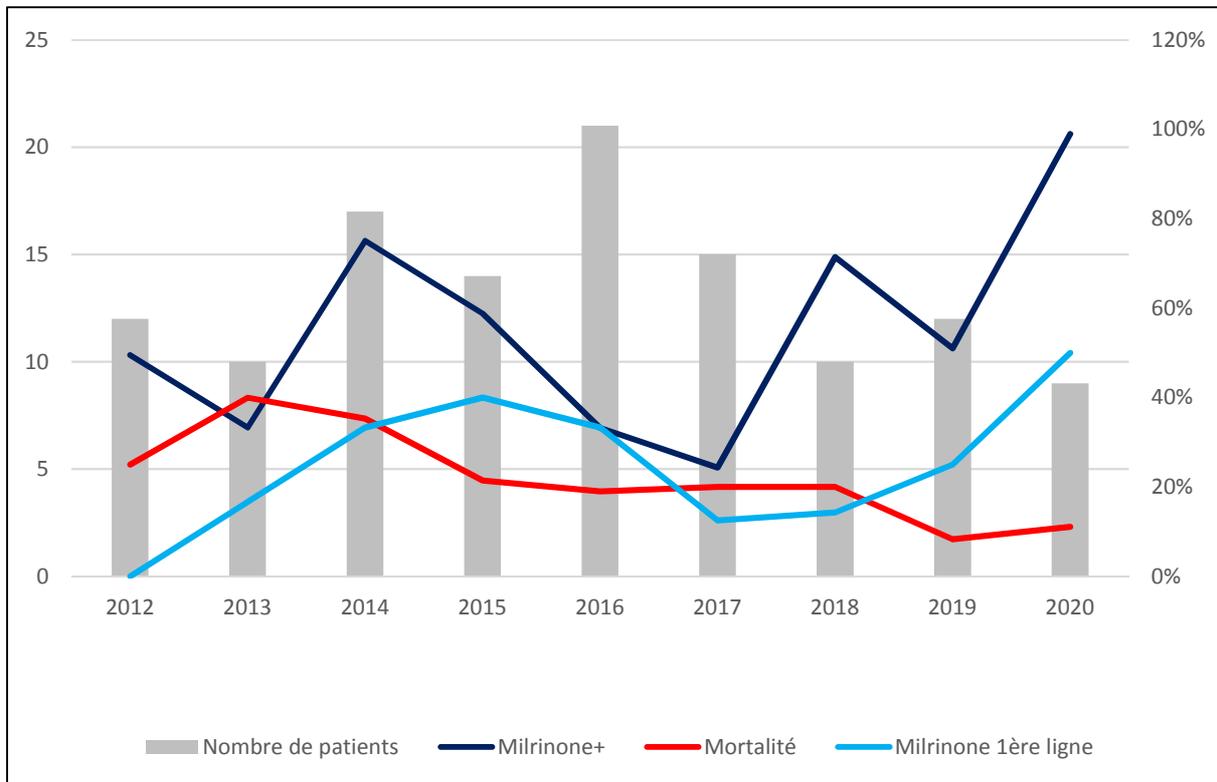


Figure 3 : Graphique représentant le nombre de patients hospitalisés par année (histogramme gris) et l'évolution de 2012 à 2020 de la mortalité en réanimation (**Mortalité, courbe rouge**), du taux d'utilisation de la milrinone (**Milrinone+, courbe bleue foncée**) et le taux d'utilisation de la milrinone en première ligne (**Milrinone 1^{ère} ligne, courbe bleue claire**). En abscisse, les années, en ordonnées à gauche, le nombre de patient, en ordonnée à droite, les pourcentages (**Mortalité, Milrinone+, Milrinone 1^{ère} ligne**). Le recueil n'ayant pu être effectué sur la totalité des années 2011 et 2021, les données sont exclues de cette analyse. Dans le graphique, les % pour **Milrinone+** et **Milrinone 1^{ère} ligne** sont exprimés avec comme dénominateur le nombre de patient recevant des inotropes.

3- Comparaison des groupes Milrinone+ (Mil+) et Milrinone- (Mil-)

a. Description des populations

Les patients du groupes Mil+ avaient un âge médian de 32 mois (IQR 8-59) versus 77 mois (IQR 17-169) dans le groupe Mil- (Tableau 2). Des comorbidités étaient présentes chez 33% des patients du groupe Mil+ et 60% des patients Mil- et les plus fréquentes étaient respectivement cardiovasculaire (10%) et hématologique (26%).

Les défaillances cardiovasculaires et respiratoires représentaient respectivement 82% et 7,7% des patients dans le groupe Mil+ versus 58% et 25% dans le groupe Mil-. La probabilité de mortalité, exprimée par le score PIM 2-3 médian, était de 9,4% (IQR 2,9-20,7) dans le groupe Mil+ et de 6,4% (3,1-12,4) dans le groupe Mil-. Le taux de mortalité était respectivement de 38% et 17% dans les deux groupes.

Les critères de choc septique étaient présents chez la majorité des patients dans les deux groupes (87% dans le groupe Mil+, 71% dans le groupe Mil-). Le lactate médian à l'admission était à 3,9 mmol.L⁻¹ (IQR 2,4-7) dans le groupe Mil+ versus 3 mmol.L⁻¹ (1,7-5) dans le groupe Mil-. Les marqueurs inflammatoires étaient augmentés dans les deux groupes avec une PCT médiane à 95 ng.mL⁻¹ (IQR 14-192) dans le groupe Mil+ et à 40 ng.mL⁻¹ (IQR 17-94) dans le groupe Mil-.

Dans le groupe Mil+, le taux d'infections nosocomiales était de 10% versus 36% chez les patients Mil-. La localisation infectieuse la plus fréquente était respiratoire dans les deux groupes (10% dans le groupe Mil+, 26% dans le groupe Mil-). Une bactériémie était présente chez 64% des patients du groupe Mil+ versus 37% des patients du groupe Mil- avec respectivement 33% et 10% de purpura fulminans.

b. Effets indésirables

Dans notre étude, seuls les troubles du rythme et de la conduction cardiaque étaient significativement plus fréquents dans le groupe Mil+ (33% vs 6%, $p < 0,001$) (Figure 4).

En détaillant les 13 troubles du rythme et de la conduction du groupe Mil+, nous avons observé qu'il s'agissait de 8 bradycardies extrême et 5 asystolies. Il n'y avait pas de trouble du rythme ventriculaire ou supra-ventriculaire dans le groupe Mil+. Dans le groupe Mil-, parmi les 5 troubles du rythme et de la conduction, il y avait 1 bradycardie, 1 fibrillation ventriculaire, 2 tachycardies ventriculaires soutenues et 1 asystolie.

Aucun trouble du rythme supra-ventriculaire n'était observé.

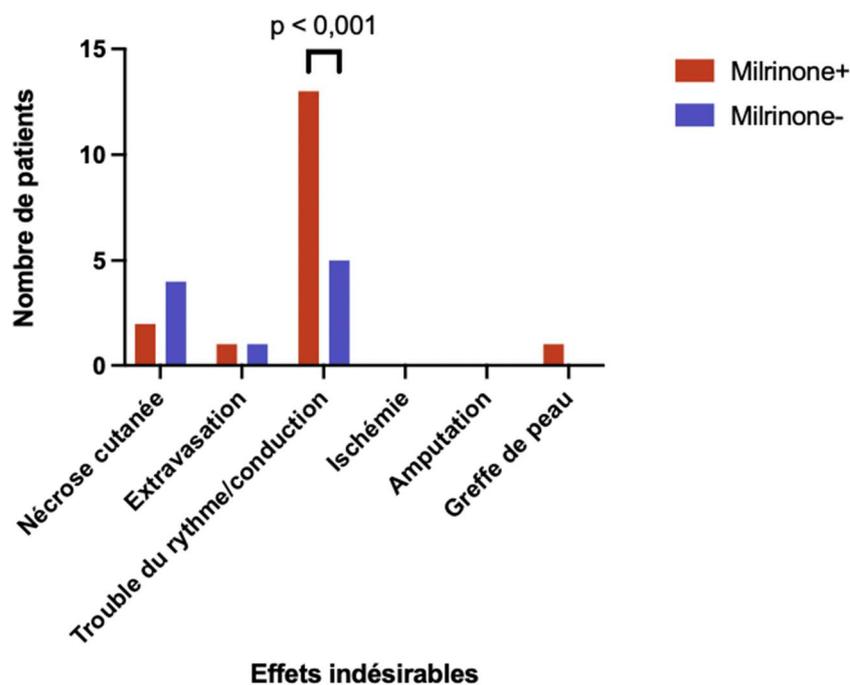


Figure 4 : Comparaison des effets indésirables observés en fonction des groupes Milrinone+ (Mil+) et Milrinone- (Mil-)

Les autres évènements indésirables étaient trop peu nombreux et n'ont pu être analysés. On observait 6 nécroses cutanées (2 patients dans le groupe Mil+, 5,3% et 4 patients dans le groupe Mil-, 4,4%), 2 extravasations (1 épisode dans chaque groupe, 1,1%) et 1 greffe de peau dans le groupe Mil+ (2,6%). Les nécroses cutanées observées ne pouvaient finalement pas être attribuées à la toxicité cutanée des médicaments mais à une atteinte cutanée infectieuse ou à des brûlures.

Nous n'avons pas observé d'ischémie aiguë de membre, ni de nécessité d'une amputation.

c. Paramètres hémodynamiques

Avant la mise sous vasopresseur ou inotrope, l'index de choc moyen était significativement supérieur dans le groupe Mil+ (2,1 +/- 0,7 vs 1,8 +/- 0,5, $p = 0,022$) (Tableau 4) et la FEVG médiane était significativement plus faible dans le groupe Mil+ (38%, IQR 30-50 contre 57%, IQR 40-70, $p = 0,048$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes sur le ratio de remplissage vasculaire médian ($p = 0,063$), le taux de ventilation mécanique ($p = 0,116$), la valeur du lactate sanguin ($p = 0,338$) et le délai de mise en route d'une antibiothérapie après le diagnostic de choc septique ($p = 0,385$).

Tableau 4 : Caractéristiques des patients avant mise sous amines comparées entre les groupes Milrinone+ (Mil+) et absence de Milrinone- (Mil-)

	Milrinone+	Milrinone-	p value
	n = 39	n = 89	
Index de choc , moyenne (ET)	2,1 (0,7)	1,8 (0,5)	0,022
FEVG , en %, médiane (IQR)	37,5 (30-50)	57 (40-70)	0,048
Remplissage vasculaire , en mL.kg ⁻¹ , médiane (IQR)	40 (25-60)	40 (28-60)	0,73
Ventilation mécanique , n (%)	27 (71,1)	49 (56,3)	0,12
Lactate , en mmol.L ⁻¹ , médiane (IQR)	3,2 (2,3-5,1)	2,5 (1,3-4,3)	0,24
Délai de l'antibiothérapie , en h, médiane (IQR)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0,37

Données manquantes : Index de choc = 21, FEVG = 107, Remplissage vasculaire = 4, Ventilation mécanique = 3, Lactate = 32, Délai de l'antibiothérapie = 13

Abréviations : ET : écart type à la moyenne, FEVG = fraction d'éjection ventriculaire gauche, IQR : intervalle interquartile, n = nombre de patient

Dans les 24 premières heures après le début des vasopresseurs ou inotropes, le score PELOD-2 moyen (10,5 +/- 4,5 versus 7,7 +/- 4,1, p = 0,001) et l'index de choc moyen (1,6 +/- 0,6 versus 1,3 +/- 0,4, p = 0,007) étaient plus élevés dans le groupe Mil+ (Tableau 5). Le ratio de remplissage vasculaire médian semblait un peu plus élevé dans le groupe Mil+, mais de façon non significative (16,8 mL.kg⁻¹ versus 9,4 mL.kg⁻¹, p = 0,053). Il n'y avait pas de différence concernant la FEVG (p = 0,51) et le lactate sanguin (p = 0,26).

À 48 heures, seul le score PELOD-2 moyen était significativement plus élevé dans le groupe Mil+ (8,1 +/- 4,4 contre 6,1 +/- 3,1, p = 0,024). L'index de choc (p = 0,14), le ratio de remplissage vasculaire (p = 0,21), la FEVG (p = 0,72) et le lactate (p = 0,94) ne différaient pas.

Le score VIS maximal médian était significativement plus élevé dans le groupe Mil+ (244,5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ (IQR 80,3-412) versus 40 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ (IQR 20-100), $p < 0,001$). La dose maximale médiane de noradrénaline était de 1,2 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ (IQR 0,5-0,33) dans le groupe Mil+ et significativement plus élevée que dans le groupe Mil- (0,4 mcg.kg.min⁻¹ (IQR 0,2-1), $p < 0,001$). L'hémisuccinate d'hydrocortisone était plus utilisé dans le groupe Mil+ (41% contre 11%, $p < 0,001$).

d. Devenir des patients lors du séjour

Davantage d'arrêts cardiaques ont été observés dans le groupe Mil+ (51% versus 10%, $p < 0,001$) (Tableau 6). Le lactate maximal médian sur l'épisode de choc septique était plus élevé dans le groupe Mil+ (7 mmol.L⁻¹ (IQR 4,3-12) versus 3,9 mmol.L⁻¹ (2,6-6), $p < 0,001$). Le recours à la ventilation mécanique ($p = 0,089$) et à la transfusion ($p = 0,12$) ne différaient pas entre les groupes. En revanche, l'épuration extra-rénale était davantage utilisée dans le groupe Mil+ (24% versus 9%, $p = 0,026$).

Lors du séjour, il n'y avait pas de différence entre les groupes concernant l'organisation de réunion à visée éthique (23% dans le groupe Mil+ versus 14% dans le groupe Mi-, $p = 0,221$), ainsi que pour la prise de décision de limitation ($p = 0,773$) ou d'arrêt thérapeutique (0,056).

Tableau 5 : Évolution des paramètres hémodynamiques comparés entre les groupes Milrinone+ (Mil+) et Milrinone- (Mil-)

	Nombre de patient	Milrinone+ n = 39	Milrinone- n = 89	p value
H-24 du début des amines				
- PELOD-2, moyenne (ET)	120	10,5 (4,5)	7,7 (4,1)	0,001
- Index de choc, moyenne (ET)	112	1,6 (0,6)	1,3 (0,4)	0,007
- FEVG, en %, médiane (IQR)	31	65 (54-70)	60 (55-65)	0,51
- Lactate, en mmol.L ⁻¹ , médiane (IQR)	93	1,5 (1-2,8)	1,4 (0,9-2,5)	0,26
- Remplissage, en mL.kg ⁻¹ , médiane (IQR)	122	16,8 (0-52)	9,4 (0-23)	0,053
H-48 du début des amines				
- PELOD-2, moyenne (ET)	101	8,1 (4,4)	6,1 (3,1)	0,024
- Index de choc, moyenne (ET)	96	1,4 (0,3)	1,3 (0,4)	0,14
- FEVG, en %, médiane (IQR)	21	60 (53-70)	67 (58,5-70)	0,72
- Lactate, en mmol.L ⁻¹ , médiane (IQR)	67	1,4 (0,7-1,8)	1,2 (0,9-2,1)	0,94
- Remplissage, en mL.kg ⁻¹ , médiane (IQR)	113	0 (0-0)	0 (0-0)	0,21
Score vaso-inotropique* , médiane (IQR)	128	244,5 (80,3-412)	40 (20-100)	< 0,001
Dose maximale de Noradrénaline	128	1,2 (0,5-3,3)	0,4 (0,2-1)	< 0,001
Hydrocortisone, n (%)	128	16 (41)	10 (11,2)	< 0,001
Terlipressine, n (%)	127	2 (5,1)	0 (0)	NA

Abréviations : ET = écart type à la moyenne, FEVG = Fraction d'éjection ventriculaire gauche, H-24 = à 24 heures du début des amines, H-48 = à 48 heures du début des amines, IQR = intervalle inter-quartile, n = nombre de patient, PELOD-2 : Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2.

*exprimé en mcg.kg⁻¹.min⁻¹

Tableau 6 : Devenir des patients, comparés entre les groupes Milrinone (Mil+) et absence de Milrinone (Mil-)

	Nombre de patient	Milrinone+ n = 39	Milrinone- n = 89	p value
Ventilation mécanique , n (%)	128	34 (87,2)	65 (73)	0,078
Survenue d'un arrêt cardiaque , n (%)	127	20 (51,3)	9 (10,2)	< 0,001
Lactate maximal , en mmol.L ⁻¹ , médiane (IQR)	126	7 (4,3-12)	3,9 (2,6-6)	< 0,001
Transfusion , n (%)	128	26 (66,7)	46 (51,7)	0,12
ECMO , n (%)	128	4 (10,3)	3 (3,4)	NA
Épuration extra-rénale , n (%)	127	9 (23,7)	8 (9)	0,026
Réunion éthique , n (%)	128	9 (23,1)	12 (13,5)	0,18
- Limitation, n (%)		5 (12,8)	9 (10,3)	0,76
- Arrêt thérapeutique, n (%)		5 (12,8)	3 (3,4)	0,11

Abréviations : ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle, ET = écart type à la moyenne, gauche, IQR = intervalle inter-quartile, n = nombre de patient,

e. Mortalité et durée de séjour

Dans notre population, selon le modèle de Fine et Gray, la durée de séjour en réanimation pédiatrique ajustée sur le VIS, la nécessité d'une ventilation mécanique, d'une épuration extra-rénale et du lactate maximal au cours du séjour, n'était pas significativement différente entre les deux groupes, (Hazard ratio 0,752, IC 0,453-1,250, $p = 0,272$) (Figure 5).

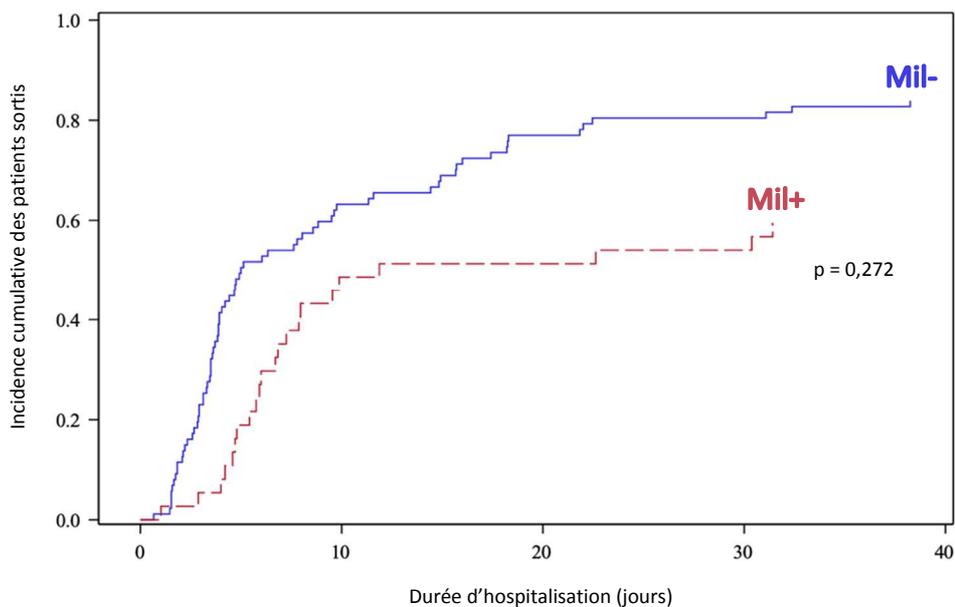


Figure 5 : Courbe selon le modèle de Fine et Gray, comparant la durée de séjour entre les groupes Milrinone+ (Mil+, ligne rouge pointillée) et Milrinone- (Mil-, ligne bleue continue), ajustée sur le VIS, la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale et le lactate maximal. Hazard ratio 0,752, IC 0,453-1,250, $p = 0,272$.

Le Hazard ratio d'incidence cumulée de mortalité en réanimation pédiatrique semblait plus élevé dans le groupe Mil+ mais de façon non significative (Hazard ratio 1,493, IC 0,646-3,449, $p = 0,349$) (Figure 6).

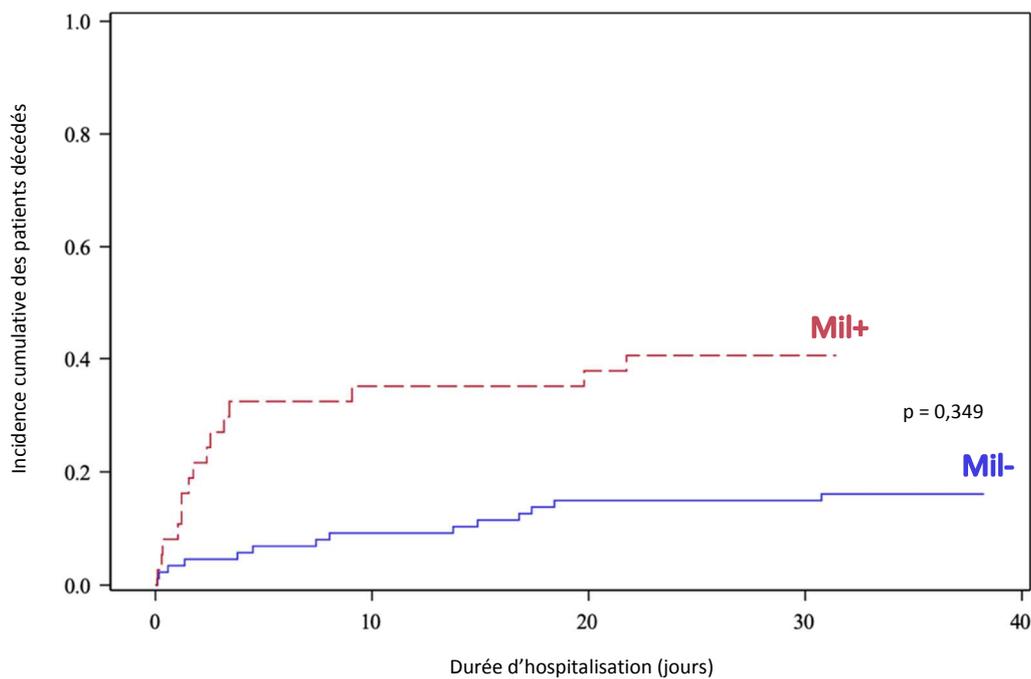


Figure 6 : Courbe d'incidence cumulée de mortalité selon le modèle de Fine et Gray, comparant la mortalité en réanimation entre les groupes Milrinone+ (Mil+, ligne rouge pointillée) et Milrinone- (Mil-, ligne bleue continue), ajustée sur le VIS, la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale et le lactate maximal. Hazard ratio 1,493, IC 0,646-3,449, $p = 0,349$.

DISCUSSION

1- Résultats Principaux

Dans notre étude, qui était la première à décrire son utilisation dans le choc septique de l'enfant, la milrinone était utilisée chez environ 30% des enfants présentant un choc septique réfractaire au remplissage, avec une augmentation de l'utilisation sur les 4 dernières années, mais restait l'inotrope utilisé en 2^{ème} intention après la dobutamine. La dose médiane utilisée à l'introduction était de 0,5 (0,4-0,7) mcg.kg⁻¹.min⁻¹.

Les patients recevant de la Milrinone avaient un index de choc plus élevé et une FEVG plus basse avant l'introduction des vasopresseurs/inotropes.

Nous avons observé un taux plus élevé de troubles du rythme ou de la conduction cardiaque, d'arrêts cardiaques, d'épuration extra-rénale, et des scores VIS et PELOD-2 plus élevés chez les patients traités par milrinone. L'utilisation de la milrinone après ajustement n'était pas associée à une hausse de la mortalité en réanimation ou à une durée de séjour plus élevée.

2- Comparaison des résultats avec ceux de la littérature

a. Caractéristiques de la population de l'étude

Notre population comprenait 128 enfants hospitalisés pour un choc septique réfractaire au remplissage sur une période de 10 ans. Ce nombre est comparable à celui observé dans l'étude de Lampin et al., publiée en 2013 et étudiant une cohorte de 144 enfants en choc septique recevant de la noradrénaline sur une durée identique (34).

Le taux de mortalité en lien avec le choc septique (24% dans notre population) est comparables aux données de la littérature (1,5,35), bien que certaines études

concluait parfois à des taux de mortalité plus faibles (3,36). Cependant les critères de sélection des patients différaient. Dans notre étude, nous avons sélectionné des patients en choc septique réfractaire au remplissage, indiquant une particulière gravité, alors que la majorité des études épidémiologiques pédiatriques sélectionnaient des patients ayant un diagnostic de sepsis sévère ou de choc septique. Par ailleurs, la manière dont sont définis le sepsis sévère ou le choc septique a également un impact, comme le montrent deux études comparant deux systèmes de codage du sepsis sévère (3,35), bien que leurs résultats soient discordants.

Par rapport aux données de la littérature, les types d'infections rencontrées étaient semblables et notre population avait un taux de comorbidités comparable (1–3,5,35).

Nous avons observé une diminution de la mortalité sur la période d'étude de 40% à 11%, ce qui est en accord avec l'étude de Tan et al. qui décrivait une diminution de la mortalité de 43% à 23% dans le sepsis sévère et le choc septique de l'enfant entre les années 1990 et les années 2010 (5).

b. Fréquence d'utilisation de la milrinone et place parmi les autres inotropes

La fréquence d'utilisation de la milrinone dans le choc septique de l'enfant a été peu décrite dans la littérature. Dans notre étude, la milrinone, utilisée chez 30% des patients, était l'inotrope de 2^{ème} intention après la dobutamine, qui était utilisée chez 40% des patients. L'utilisation de la milrinone dans notre cohorte est comparable à l'étude de Weiss et al., publiée en 2015. Dans cette étude, 30% des patients recevaient de la milrinone. En comparaison, seuls 6% des patients recevaient de la dobutamine alors que 43% recevaient de l'adrénaline et 42% de la noradrénaline. Ces différences avec notre étude (adrénaline 17% et noradrénaline 83%) peuvent être expliquées par

l'évolution des recommandations de prise en charge du choc septique de l'enfant (8,13,9). En effet, avant 2017, les vasopresseurs/inotropes indiqués en première intention étaient la dopamine et l'adrénaline, et la dobutamine n'apparaissait qu'en troisième ligne de traitement dans les algorithmes (8), ce qui a pu mener à une moindre utilisation de la dobutamine par rapport à notre étude, qui incluait des patients jusqu'en 2021. Dans une étude de cohorte de 1998, décrivant 50 enfants en choc septique réfractaire au remplissage (23), 60% recevaient des inotropes, dont principalement la dobutamine (n = 26/50), la dopamine (n = 11/50) et l'adrénaline (n = 6/50). Seuls 3 patients recevaient des inhibiteurs de PDE-3 (milrinone : n = 1/50, amrinone : n = 2/50).

Un essai contrôlé randomisé sur le choc septique en pédiatrie, publié en 2017 (17), montrait que l'utilisation de l'échographie pour évaluer la fonction cardiaque et la volémie permettait une correction plus rapide du choc septique chez l'enfant (médiane 78 minutes (IQR 24-192) versus 108 minutes (IQR 30-240), p = 0,011). De façon intéressante, on observait dans le groupe utilisant l'échographie un taux plus élevé d'utilisation des inotropes (89% vs 67%, p = 0,011). Lorsque l'échographie était utilisée, la milrinone était davantage utilisée (62% vs 22% p < 0,001), à l'inverse de la dobutamine (42% vs 62%, p = 0,05). Ceci était expliqué par le fait que les patients du groupe « échographie » étaient davantage tachycardes d'une part, et parce qu'une dysfonction diastolique était retrouvée chez 70% des patients grâce à l'échographie d'autre part, justifiant l'indication de la milrinone.

c. Doses de Milrinone utilisées

Dans notre étude, la dose maximale médiane de milrinone était de $0,6 \text{ mcg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (IQR 0,5-0,8). Dans notre service, la milrinone est introduite en infusion continue, sans dose de charge quelle que soit l'indication.

La pauvreté de la littérature sur la milrinone dans le choc septique de l'enfant rend difficile la comparaison avec nos résultats. Dans deux études à faible effectif ($n = 12$ et $n = 6$) chez des enfants en choc septique sur méningococcémie (un essai contrôlé randomisé contre placebo (28) et une cohorte sans groupe contrôle (37)) la milrinone était administrée avec une dose de charge (respectivement de 50 mcg.kg^{-1} , et 25 mcg.kg^{-1}) suivie d'une infusion continuée à respectivement $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ et $0,75 \text{ mcg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

En post-opératoire de chirurgie cardiaque, où la milrinone est davantage étudiée en prévention du syndrome de bas débit post-circulation extra-corporelle (CEC), une dose de charge de de 25 à 50 mcg.kg^{-1} est souvent utilisée (38,39), et les doses d'infusion continue varient entre $0,3$ et $0,75 \text{ mcg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (40). Une étude de pharmacocinétique de population pédiatrique (41) a déterminé qu'une dose de charge de 50 mcg.kg^{-1} , suivie d'une perfusion continue de $0,5 \text{ mcg.kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, permettait d'obtenir une concentration stable, dans les cibles thérapeutiques (42), à l'exception des patients souffrant d'insuffisance rénale aiguë, chez qui des doses réduites sont recommandées. Une étude clinique chez des enfants opérés d'une chirurgie de Fontan (43) concluait qu'une introduction précoce de la milrinone pendant la CEC, sans dose de charge, permettait un sevrage plus rapide de la CEC, avec une amélioration des paramètres hémodynamiques et un moindre support en vasopresseur, en comparaison à l'utilisation d'une dose de charge (44).

Les recommandations les plus récentes de prise en charge du choc septique de l'enfant (9,13) ne proposent pas de posologie, à l'inverse du Résumé des Caractéristique du Produit (RCP) disponible dans le dictionnaire Vidal ®, qui propose une dose de charge de 50 mcg.kg^{-1} , suivie d'une perfusion continue entre 0,3 et $0,75 \text{ mcg.kg}^{-1}\text{min}^{-1}$ (45).

d. Effets indésirables

Dans notre étude, le seul effet indésirable significativement différent entre les groupes Mil+ et Mil- était les troubles du rythme et de la conduction cardiaque.

Les effets indésirables connus de la milrinone comprennent l'hypotension artérielle (45), la thrombopénie (39) et les troubles du rythmes, notamment supra-ventriculaires (46). Bien qu'étant significativement plus fréquents dans notre population, il n'y avait pas d'arythmie ventriculaire ou supraventriculaire dans les troubles du rythme et de la conduction. La différence observée concernait les asystolies et les bradycardies extrêmes, probablement attribuables à la gravité plus importante des patients dans le groupe Mil+.

Dans le groupe milrinone+, la dose maximale de noradrénaline, principal vasopresseur utilisé, était plus élevée, ce qui pouvait être en lien avec une vasoplégie plus marquée dans le groupe Mil+.

3- Milrinone et devenir en réanimation

Dans notre étude, les patients traités par milrinone présentaient davantage d'arrêts cardiaques (51 % versus 10%, $p < 0,001$), avaient un lactate maximal (7 versus 3,9, $p < 0,001$), un score VIS (245 versus 40, $p < 0,001$) et un score PELOD-2 à H-24 (10,5 +/- 4,5 versus 7,7 +/- 4,1, $p = 0,001$) plus élevés. Un taux plus élevé d'épuration extra-rénale a également été trouvé (24% versus 9%, $p = 0,026$) et la ventilation mécanique était plus fréquente dans le groupe Mil+, mais de façon non significative (87% versus 73%, $p = 0,078$). La présence de ces facteurs, tous liés à la mortalité dans le choc septique (33,47), pouvait indiquer une gravité plus importante chez les patients du groupe Mil+. Cependant, la mortalité en réanimation, ajustée sur le VIS, la ventilation mécanique, l'épuration extra-rénale et le lactate maximal ne différaient pas entre les deux groupes de façon significative (Hazard ratio 1,493, IC 0,646-3,449, $p = 0,349$).

Nos résultats diffèrent des données de la littérature pédiatrique sur les inotropes dans le choc septique. Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une association entre l'administration d'inotropes dans le choc septique de l'enfant et la mortalité en réanimation (33,48–50). Néanmoins, la notion d'inotrope n'était pas précisée et les patients étaient moins graves. Par ailleurs, l'étude de Lautz et al. (51) mettait en évidence, chez des enfants en choc septique avec dysfonction ventriculaire gauche, un lactate, un score VIS, un PRISM-3 et une mortalité plus élevés, sans différence sur la ventilation mécanique. Dans deux études chez l'adulte, la milrinone dans le choc septique n'était pas associée à la mortalité (29,52), à l'inverse de la dobutamine et l'adrénaline (29), mais était associée à une durée de séjour plus longue et à un taux plus élevé d'épuration extra-rénale (52).

4- Cardiomyopathie septique et discussion de l'intérêt de la milrinone

La cardiomyopathie septique est décrite depuis de nombreuses années chez l'enfant (22), mais les études physiopathologiques ont été réalisées dans des modèles animaux ou humains adultes (53,54). Plusieurs mécanismes sont responsables d'une dysfonction cardiaque. La rencontre entre l'hôte et un pathogène infectieux est responsable de la production de nombreuses cytokines inflammatoires (55), dont le Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) et de l'Interleukine-1 (IL-1), qui ont un pouvoir dépresseur myocardique (56,57). En outre, une dysfonction mitochondriale et une dérégulation du métabolisme calcique et du métabolisme du NO sont également décrits et participent à la dysfonction (24,54). Enfin, la diminution de densité des récepteurs bêta-adrénergiques à la surface des cardiomyocytes est responsable d'une diminution de sensibilité aux catécholamines endogènes et exogènes, contribuant à l'apparition d'une dysfonction cardiaque, souvent réfractaire aux amines (58).

La définition et l'identification d'une cardiomyopathie septique reste une problématique. Bien que Beesley et al. ait défini la cardiomyopathie septique comme un syndrome de dysfonction cardiaque non ischémique, survenant au cours d'un état septique (24), il n'existe de consensus sur les critères diagnostics ni chez l'enfant, ni chez l'adulte. Dans la littérature pédiatrique, la prévalence de la cardiomyopathie septique varie entre 30 et 70% (20,21,59,60) selon la définition. Dans une population de 78 patients de moins de 21 ans, hospitalisés en réanimation pédiatrique pour un choc septique réfractaire aux vasopresseurs/inotropes (selon Brierley et al. (8)) Williams et al. décrivait 72 % de dysfonction ventriculaire gauche (44 et 48% de dysfonction systolique et diastolique et 19% de dysfonction globale), 63% de dysfonction ventriculaire droite (54% et 35% de dysfonction systolique et diastolique

et 17% de dysfonction globale) et près de 50% de dysfonction biventriculaire. Ces résultats étaient similaires à ceux de deux études prospectives de plus petits effectifs (20,21).

L'association entre la cardiomyopathie septique et la mortalité n'est pas bien définie chez l'enfant avec des résultats discordant selon les études (51,61). Dans l'étude de Li et al., une cardiomyopathie septique (définie par une FEVG < 50%) n'était pas associée une surmortalité. Néanmoins, l'effectif était faible (n = 50 patients) et la mortalité élevée dans l'ensemble de la population (34%) (61). Dans une population de 181 enfants en choc septique (selon Goldstein et al. (7)), une cardiomyopathie septique (définie par une FEVG < 45%) était associée à un surrisque de mortalité (OR 4,4, IC 1-19,8, p = 0,049) (51), également retrouvé avec l'index de strain. Dans l'étude de Sankar et al. (21) la présence d'une dysfonction diastolique ventriculaire gauche n'était pas associée à la mortalité. Dans la littérature adulte, la dysfonction ventriculaire droite semble associée à la mortalité, alors que l'association est comme chez l'enfant variable pour la dysfonction ventriculaire gauche (55).

La milrinone est un médicament agissant comme inhibiteur de la phosphodiesterase de type 3 (PDE-3). La PDE-3 est une enzyme contenue à l'intérieur des cellules musculaires, qui dégrade l'AMPc et empêche son action sur le canal calcique pour favoriser la contraction cardiaque. En inhibant la PDE-3, la milrinone a ainsi un effet mimant l'activation des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques, comme la dobutamine (25), résultant en un effet inotrope positif, chronotrope positif mais également vasodilatateur périphérique (63). Il a été mis en évidence que la milrinone, en comparaison à la dobutamine, augmentait davantage la fonction diastolique ventriculaire gauche et la relaxation ventriculaire, en améliorant la recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique (26). En comparaison à un placebo, il a été

mis en évidence que la milrinone dans le choc septique réfractaire au remplissage de l'enfant augmentait le débit cardiaque, le volume d'éjection systolique indexé et diminuait les résistances vasculaires systémiques (28). La milrinone a également montré ses effets dans l'amélioration de la fonction ventriculaire gauche (40) et la diminution des résistances vasculaires pulmonaires (64).

La fréquence de la dysfonction diastolique dans la cardiomyopathie septique serait un argument pour choisir la milrinone dans cette indication. Par ailleurs, il a été mis en évidence que les inhibiteurs de PDE-3 diminuaient la stimulation des cytokines TNFalpha et IL-1 dans un modèle murin de choc septique (65) et conservaient leur action inotrope positive même en cas de désensibilisation des récepteurs bêta-adrénergiques aux catécholamines (66). À l'inverse, l'effet hypotenseur de la milrinone plus puissant que la dobutamine rend son utilisation plus risquée dans le choc septique, la vasoplégie et la nécessité d'un vasoconstricteur étant fréquentes (23).

5- Limites de l'étude

Nous avons identifié plusieurs limites à notre étude. La nature rétrospective du recueil nous a exposé à un biais de classement, que nous avons cherché à atténuer en proposant des critères d'inclusion précis et définis dans la littérature (7). Le caractère monocentrique de l'étude rend difficile la généralisation des résultats ; cependant, les caractéristiques générales de la population d'étude semblent proches des autres études portant sur le choc septique de l'enfant (1,5,35).

L'utilisation de la FEVG comme seul critère de cardiomyopathie septique constitue une limite de l'étude. En effet, l'utilisation de la FEVG peut avoir entraîné un biais de classement des patients en sous-estimant la prévalence de la cardiomyopathie

septique. Cependant, notre étude retrouve bien une différence de FEVG avant le début des vasopresseurs/inotropes, qui disparaît après introduction.

La différence de mortalité entre les deux groupes Mil+ et Mil- n'était pas significative alors que certaines données dans la littérature suggèrent que la présence d'un inotrope est un facteur de risque de mortalité. L'effectif de notre population étant faible, nous pouvons suspecter un manque de puissance statistique. Par ailleurs, nous n'avons pas pu prendre en compte tous les facteurs de confusion possibles, mais nous avons toutefois sélectionné des facteurs d'ajustement fortement associés à la mortalité dans la littérature et représentant les trois principales dysfonctions dans le choc septique (48–50).

6- Conclusion

La milrinone était utilisée chez plus de 30% des patients dans notre population d'enfants en choc septique réfractaire au remplissage. Elle était utilisée chez des patients présentant un index de choc et une FEVG plus basse. Son usage était associé à davantage d'arrêts cardiorespiratoires, d'épuration extra-rénale, un VIS et un score PELOD-2 plus élevés mais pas une hausse de mortalité ajustée en réanimation.

Plus de données sont nécessaires pour étudier l'utilisation de la milrinone dans le choc septique. La constitution d'une cohorte multicentrique permettrait d'augmenter la puissance de l'étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. mars 2018;6(3):223-30.
3. Ruth A, McCracken CE, Fortenberry JD, Hall M, Simon HK, Hebbar KB. Pediatric Severe Sepsis: Current Trends and Outcomes From the Pediatric Health Information Systems Database*. *Pediatr Crit Care Med*. nov 2014;15(9):828-38.
4. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest*. juin 1992;101(6):1644-55.
5. Tan B, Wong JJM, Sultana R, Koh JCJW, Jit M, Mok YH, et al. Global Case-Fatality Rates in Pediatric Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 1 avr 2019;173(4):352.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference: *Crit Care Med*. avr 2003;31(4):1250-6.
7. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*: *Pediatr Crit Care Med*. janv 2005;6(1):2-8.
8. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, DeCaen A, Deymann A, et al. 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*. févr 2009;37(2):666-88.
9. Weiss SL, Chair CV, Peters MJ, Chair CV, Alhazzani W, Flori HR, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):55.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):304-77.
11. Matics TJ, Sanchez-Pinto LN. Adaptation and Validation of a Pediatric Sequential Organ Failure Assessment Score and Evaluation of the Sepsis-3 Definitions in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2 oct 2017;171(10):e172352.
12. Carcillo JA, Fields AI. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med*. 2002;30(6).
13. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: *Crit Care Med*. juin 2017;45(6):1061-93.
14. 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.
15. 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. 2005;330.

16.Sankar J, Garg M, Ghimire JJ, Sankar MJ, Lodha R, Kabra SK. Delayed Administration of Antibiotics Beyond the First Hour of Recognition Is Associated with Increased Mortality Rates in Children with Sepsis/Severe Sepsis and Septic Shock. *J Pediatr*. juin 2021;233:183-190.e3.

17.EL-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. janv 2018;94(1):31-9.

18.Ventura AMC, Shieh HH, Bousso A, Góes PF, Fernandes I de CFO, de Souza DC, et al. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock: *Crit Care Med*. nov 2015;43(11):2292-302.

19.Ramaswamy KN, Singhi S, Jayashree M, Bansal A, Nallasamy K. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock*: *Pediatr Crit Care Med*. nov 2016;17(11):e502-12.

20.Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA, Lopez L. Myocardial Dysfunction in Pediatric Septic Shock. *J Pediatr*. janv 2014;164(1):72-77.e2.

21.Sankar J, Das RR, Jain A, Dewangan S, Khilnani P, Yadav D, et al. Prevalence and Outcome of Diastolic Dysfunction in Children With Fluid Refractory Septic Shock—A Prospective Observational Study*: *Pediatr Crit Care Med*. nov 2014;15(9):e370-8.

22.Boucek MM, Boerth RC, Artman M, Graham TP, Boucek RJ. Myocardial dysfunction in children with acute meningococemia. *J Pediatr*. oct 1984;105(4):538-42.

23.Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic Support in Fluid-refractory Pediatric Septic Shock. *Pediatrics*. 1 août 1998;102(2):e19-e19.

24.Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy: *Crit Care Med*. avr 2018;46(4):625-34.

25.Kislitsina ON, Rich JD, Wilcox JE, Pham DT, Churyla A, Vorovich EB, et al. Shock – Classification and Pathophysiological Principles of Therapeutics. *Curr Cardiol Rev*. 12 mars 2019;15(2):102-13.

26.Yano M, Kohno M, Ohkusa T, Mochizuki M, Yamada J, Kohno M, et al. Effect of milrinone on left ventricular relaxation and Ca²⁺ uptake function of cardiac sarcoplasmic reticulum. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 oct 2000;279(4):H1898-905.

27.Cavigelli-Brunner A, Hug MI, Dave H, Baenziger O, Buerki C, Bettex D, et al. Prevention of Low Cardiac Output Syndrome After Pediatric Cardiac Surgery: A Double-Blind Randomized Clinical Pilot Study Comparing Dobutamine and Milrinone*. *Pediatr Crit Care Med*. juill 2018;19(7):619-25.

28.Barton P, Garcia J, Kouatli A, Kitchen L, Zorka A, Lindsay C, et al. Hemodynamic Effects of IV Milrinone Lactate in Pediatric Patients With Septic Shock. *Chest*. mai 1996;109(5):1302-12.

29.Sato R, Ariyoshi N, Hasegawa D, Crossey E, Hamahata N, Ishihara T, et al. Effects of Inotropes on the Mortality in Patients With Septic Shock. *J Intensive Care Med*. févr 2021;36(2):211-9.

30.Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med*. juill 2013;41(7):1761-73.

31.Rousseaux J, Grandbastien B, Dorkenoo A, Lampin ME, Leteurtre S, Leclerc F. Prognostic Value of Shock Index in Children With Septic Shock: *Pediatr Emerg Care*. oct 2013;29(10):1055-9.

32. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med.* mars 2010;11(2):234–8.
33. Menon K, Schlapbach LJ, Akech S, Argent A, Biban P, Carrol ED, et al. Criteria for Pediatric Sepsis—A Systematic Review and Meta-Analysis by the Pediatric Sepsis Definition Taskforce*. *Crit Care Med.* janv 2022;50(1):21–36.
34. Lampin M, Rousseaux J, Botte A, Sadik A, Cremer R, Leclerc F. Noradrenaline use for septic shock in children: doses, routes of administration and complications: Noradrenaline use for septic shock in children. *Acta Paediatr.* sept 2012;101(9):e426–30.
35. Balamuth F, Weiss SL, Neuman MI, Scott H, Brady PW, Paul R, et al. Pediatric Severe Sepsis in U.S. Children’s Hospitals*. *Pediatr Crit Care Med.* nov 2014;15(9):798–805.
36. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure: *Pediatr Crit Care Med.* juill 2003;4(3):333–7.
37. Rich N, West N, McMaster P, Alexander J. Milrinone in Meningococcal Sepsis: *Pediatr Crit Care Med.* juill 2003;4(3):394–5.
38. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM, Kulik TJ, Nelson DP, Chang AC, et al. Efficacy and Safety of Milrinone in Preventing Low Cardiac Output Syndrome in Infants and Children After Corrective Surgery for Congenital Heart Disease. *Circulation.* 25 févr 2003;107(7):996–1002.
39. Ramamoorthy C, Anderson GD, Williams GD, Lynn AM. Pharmacokinetics and side effects of milrinone in infants and children after open heart surgery. *Anesth Analg.* févr 1998;86(2):283–9.
40. Loomba RS, Dorsey V, Villarreal EG, Flores S. The effect of milrinone on hemodynamic and gas exchange parameters in children. *Cardiol Young.* janv 2020;30(1):55–61.
41. Hornik CP, Yogev R, Mourani PM, Watt KM, Sullivan JE, Atz AM, et al. Population Pharmacokinetics of Milrinone in Infants, Children, and Adolescents. *J Clin Pharmacol.* déc 2019;59(12):1606–19.
42. Glaser N, Louie J, Kuppermann N. 012501 Risk Factors for Cerebral Edema in Children. *N Engl J Med.* 2001;6.
43. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* mai 1971;26(3):240–8.
44. Soliman R, Ragheb A. Assessment of the effect of two regimens of milrinone infusion in pediatric patients undergoing fontan procedure: A randomized study. *Ann Card Anaesth.* 2018;21(2):134–40.
45. Milrinone : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/milrinone-2390.html>
46. Bishara T, Seto WTW, Trope A, Parshuram CS. Use of Milrinone in Critically Ill Children. *Can J Hosp Pharm* [Internet]. 14 déc 2010 [cité 16 avr 2023];63(6). Disponible sur: <http://www.cjhp-online.ca/index.php/cjhp/article/view/960>
47. 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.
48. Pérez DV, Jordan I, Esteban E, García-Soler P, Murga V, Bonil V, et al. Prognostic Factors in Pediatric Sepsis Study, From the Spanish Society of Pediatric Intensive Care. *Pediatr Infect Dis J.* févr 2014;33(2):152–7.
49. Jaiswal P, Dewan P, Gomber S, Banerjee BD, Kotru M, Malhotra RK, et al. Early lactate measurements for predicting IN-HOSPITAL mortality in paediatric sepsis. *J Paediatr Child*

Health. oct 2020;56(10):1570-6.

50. on behalf of the EUCLIDS consortium, Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. déc 2018;22(1):143.

51. Lautz AJ, Wong HR, Ryan TD, Statile CJ. Myocardial Dysfunction Is Independently Associated With Mortality in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Explor*. 12 oct 2020;2(10):e0231.

52. Zhu Y, Yin H, Zhang R, Ye X, Wei J. The effect of dobutamine vs milrinone in sepsis: A big data, real-world study. *Int J Clin Pract [Internet]*. nov 2021 [cité 15 avr 2023];75(11). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijcp.14689>

53. Sharma AC. SEPSIS-INDUCED MYOCARDIAL DYSFUNCTION. *Shock*. sept 2007;28(3):265-9.

54. Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, Zechendorf E, Reuter DA, Thiemermann C, et al. The Septic Heart. *Chest*. févr 2019;155(2):427-37.

55. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 24 févr 2006;124(4):783-801.

56. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simmons RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. *Science*. 17 juill 1992;257(5068):387-9.

57. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1 mars 1996;183(3):949-58.

58. Rudiger A, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced cardiac dysfunction: *Crit Care Med*. juin 2007;35(6):1599-608.

59. Carmona F, Manso PH, Silveira VS, Cunha FQ, De Castro M, Carlotti APCP. Inflammation, Myocardial Dysfunction, and Mortality in Children With Septic Shock: An Observational Study. *Pediatr Cardiol*. mars 2014;35(3):463-70.

60. Williams FZ, Sachdeva R, Travers CD, Walson KH, Hebbar KB. Characterization of Myocardial Dysfunction in Fluid- and Catecholamine-Refractory Pediatric Septic Shock and Its Clinical Significance. *J Intensive Care Med*. janv 2019;34(1):17-25.

61. Li J, Ning B, Wang Y, Li B, Qian J, Ren H, et al. The prognostic value of left ventricular systolic function and cardiac biomarkers in pediatric severe sepsis. *Medicine (Baltimore)*. mars 2019;98(13):e15070.

62. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, Olsen TD, Wilson EL, Beesley SJ, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest*. mars 2021;159(3):1055-63.

63. Hollenberg SM. Vasoactive Drugs in Circulatory Shock. *Am J Respir Crit Care Med*. avr 2011;183(7):847-55.

64. Eichhorn EJ, Konstam MA, Weiland DS, Roberts DJ, Martin TT, Stransky NB, et al. Differential effects of milrinone and dobutamine on right ventricular preload, afterload and systolic performance in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1 déc 1987;60(16):1329-33.

65. Takeuchi K, del Nido PJ, Ibrahim AE, Cao-Danh H, Friehs I, Glynn P, et al. Vesnarinone and amrinone reduce the systemic inflammatory response syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. févr 1999;117(2):375-82.

66. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol*. déc 2001;81(2-3):141-9.

Annexe n°1 : Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

Système	Score				
	0	1	2	3	4
<u>Respiratoire</u>					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 avec support respiratoire	< 100 avec support respiratoire
<u>Coagulation</u>					
Plaquettes, G/L	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<u>Foie</u>					
Bilirubine, mg/L	< 12	12-10	20-59	60-119	> 120
<u>Cardiovasculaire*</u>					
	PAm ≥ 70 mmHg	PAm < 70	Dopamine < 5 ou dobutamine	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline ≤ 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1	Dopamine > 15 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1
<u>Système nerveux central</u>					
Glasgow coma score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<u>Rénal</u>					
Créatininémie, mg/L	< 12	12-19	20-34	35-49	> 50
Diurèse, mL.j ⁻¹				< 500	< 200

FiO₂ = fraction inspirée en oxygène, Glasgow coma score = échelle de coma de Glasgow, PAm = pression artérielle moyenne, PaO₂ = pression partielle artériolaire en oxygène

Les doses de catécholamines (adrénaline, dobutamine, dopamine et noradrénaline) sont exprimées en mcg.kg⁻¹.min⁻¹.

L'échelle de Glasgow varie entre 3 et 15 avec un score plus élevé indiquant un meilleur état de conscience.

Annexe n°2 : Pediatric Organ Failure Assessment (pSOFA) score

Système	Score				
	0	1	2	3	4
<u>Respiratoire</u>					
PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	≥ 400	< 400	< 300	< 200 avec support respiratoire	< 100 avec support respiratoire
Ou SpO ₂ /FiO ₂	≥ 292	< 292	< 265	< 221 avec support respiratoire	< 148 avec support respiratoire
<u>Coagulation</u>					
Plaquettes, G/L	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
<u>Foie</u>					
Bilirubine, mg/L	< 12	12-10	20-59	60-119	> 120
<u>Cardiovasculaire*</u>					
PAm par groupe d'âge, mmHg ou perfusion de catécholamines					
< 1 mois	≥ 46	< 46	Dopamine < 5	Dopamine 5,1-15	Dopamine > 15
1-11 mois	≥ 55	< 55	ou dobutamine	ou adrénaline ≤ 0,1	ou adrénaline > 0,1
12-23 mois	≥ 60	< 60		ou noradrénaline ≤ 0,1	ou noradrénaline > 0,1
2-5 ans	≥ 62	< 62			
5-12 ans	≥ 65	< 65			
12-18 ans	≥ 67	< 67			
> 18 ans	≥ 70	< 70			
<u>Système nerveux central</u>					
Glasgow coma score	15	13-14	10-12	6-9	< 6
<u>Rénal</u>					
Créatininémie par groupe d'âge, mg/L	< 12	12-19	20-34	35-49	> 50
< 1 mois	< 8	8-9	10-11	12-15	≥ 16
1-11 mois	< 3	3-4	5-7	8-11	≥ 12
12-23 mois	< 4	4-5	6-10	11-14	≥ 15
2-5 ans	< 6	6-8	9-15	16-22	≥ 23
5-12 ans	< 7	7-10	11-17	18-25	≥ 26
12-18 ans	< 10	10-16	17-28	29-41	≥ 42
> 18 ans	< 12	12-19	20-34	35-49	≥ 50

FiO₂ = fraction inspire en oxygène, Glasgow coma score = échelle de coma de Glasgow, PAm = pression artérielle moyenne, PaO₂ = pression partielle artériolaire en oxygène, SpO₂ = Saturation pulsée en oxygène

Les doses de catécholamines (adrénaline, dobutamine, dopamine et noradrénaline) sont exprimées en mcg.kg⁻¹.min⁻¹.

L'échelle de Glasgow varie entre 3 et 15 avec un score plus élevé indiquant un meilleur état de conscience et doit être mesurée avec l'échelle pédiatrique décrite par Reilly et al.

Annexe n°3 : Autorisation de la Commission National Information et Liberté

(CNIL)



DIRECTION GENERALE

DEPARTEMENT DES RESSOURCES NUMERIQUES

N/Réf : DEC21-119

Attestation de déclaration d'un traitement informatique

Philippe LECA
Directeur
Délégation du Système
d'Information

Guillaume DERAEDT
Data Protection Officer

Secrétariat
Tél. 03.20.44.44.26
Fax : 03.20.44.58.59

Je soussigné, Monsieur Guillaume DERAEDT, en qualité de Data Protection Officer (Délégué à la Protection des Données) du GHT Lille métropole Flandre intérieure atteste que le fichier de traitement ayant pour finalité : **Sujet de thèse : étude rétrospective des patients en choc septique réfractaire au remplissage avec description de la population ayant reçu de la milrinone et analyse de la mortalité** mis en œuvre en 2021, a bien été déclaré par Gauthier BONJOUR.

La déclaration est intégrée dans le registre de déclaration normale du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

Attestation réalisée pour valoir ce que de droit.

Fait à LILLE, le 25/06/2021



Toute correspondance devra être adressée à :
CHRU de Lille
Département Ressources Numériques
ex Clinique Fontan - 2^{ème} étage – rue du Professeur Laguesse
59037 LILLE Cedex

Annexe n°4 : Avis du Comité d'éthique de la recherche de la SFP

CER_SFP

Comité d'éthique de la recherche
de la Société Française de
Pédiatrie

Pr Stéphane Leteurtre

Réanimation pédiatrique, CHU Lille

Pr Etienne Javouhey

Réanimation pédiatrique, CHU Lyon

COORDINATRICE

Hélène Chappuy
helene.chappuy@aphp.fr

Numéro d'avis: CERSFP_2022_137-2

MEMBRES

Bernard ASSELAIN
Chantal AUBERT FOURMY
Servane JOURDY
Amélie de HAUT DE SIGY
Guillaume THOUVENIN
Jean Michel ZUCKER

Chers collègues,

Le Comité d'éthique de la recherche de la Société Française de Pédiatrie a été saisi le 21 septembre 2022 par vous-même d'une demande d'avis (resoumission) sur un projet de recherche intitulé :

Utilisation de la milrinone dans le choc septique réfractaire de l'enfant : doses, efficacité et effets secondaires.

Milrinone use in pediatric refractory septic shock: dose, efficiency and adverse effects.

Après délibération, le Comité émet un **AVIS FAVORABLE** le 9 décembre 2022 au regard des documents fournis.

Ont participé à la délibération :

- | | |
|---|-------------|
| <input checked="" type="checkbox"/> Madame Chantal AUBERT FOURMY | Médecin |
| <input checked="" type="checkbox"/> Monsieur Jean Michel ZUCKER | Médecin |
| <input checked="" type="checkbox"/> Monsieur Bernard ASSELAIN | Médecin |
| <input checked="" type="checkbox"/> Madame Amélie de Haut de Sigy | Psychologue |

Je vous prie de croire, Pr Leteurtre, à l'expression de nos sentiments respectueux.

La coordinatrice
Hélène Chappuy



AUTEUR : Nom : BONJOUR

Prénom : Gauthier

Date de soutenance : 23 juin 2023

Titre de la thèse : Description de l'utilisation de la milrinone dans le choc septique réfractaire au remplissage de l'enfant : doses, fréquence d'utilisation, complications et association à la mortalité.

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Pédiatrie

DES + FST/option : Pédiatrie – Option Réanimation Pédiatrique

Mots-clés : choc septique, inotrope, milrinone, mortalité

Contexte : Le choc septique est une affection courante en pédiatrie et la cardiomyopathie septique, complication fréquente, est caractérisée par une altération de la fonction cardiaque. Sa prise en charge spécifique et l'utilisation des inotropes fait l'objet d'interrogations.

Objectif : Décrire, dans une population d'enfant en choc septique réfractaire au remplissage vasculaire, l'utilisation de la milrinone, en termes de doses utilisées et de fréquence d'utilisation ; et comparer les groupes administration (Mil+) ou non (Mil-) de milrinone en termes de caractéristiques de séjour, de complications et de mortalité.

Méthodes : Nous avons mené une étude chez des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU de Lille, entre 2011 et 2021, ayant présenté un épisode de choc septique réfractaire au remplissage vasculaire et recevant des vasopresseurs (noradrénaline, dopamine) ou inotropes (adrénaline, dobutamine). Les variables étudiées étaient les doses de milrinone, la fréquence d'utilisation et les complications. Nous avons comparé la mortalité en réanimation entre les deux groupes Mil+ et Mil-.

Résultats : Nous avons inclus 128 patients. 39 (30%) recevaient de la milrinone. La milrinone était utilisée chez 18/128 patients (14%) comme inotrope de première ligne et la dobutamine était l'inotrope le plus utilisé (51/128 patients, 40%). La fréquence d'utilisation de la milrinone avait une tendance à l'augmentation sur les 4 dernières années. La dose médiane initiale était de 0,5 mcg.kg⁻¹.min⁻¹ (IQR 0,4-0,7). En comparaison avec le groupe Mil-, les patients du groupe Mil+ présentaient plus de troubles du rythme et de la conduction (33% versus 5%, p < 0,001), un score PELOD-2 supérieur à H24 (10,5 +/- 4,5 versus 7,7 +/- 4,1, p < 0,002), un VIS plus élevé (245 IQR 80-412 versus 40 IQR 20-100, p < 0,001) et davantage d'arrêts cardiorespiratoires (51% versus 10,2%, p < 0,001). La mortalité ajustée en réanimation n'était pas plus élevée dans le groupe Mil+ en comparaison au groupe Mil- (HR 1,493, IC 0,646-3,449, p = 0,349).

Conclusion : Notre étude a montré que la milrinone était utilisée comme inotrope chez 30% des enfants en choc septique réfractaire au remplissage et était l'inotrope de 2^{nde} intention derrière la dobutamine. En dépit d'un taux plus élevé de complications, d'un lactate plus élevé et d'un score VIS plus élevé dans le groupe Mil+, il n'y avait pas de différence de mortalité entre les deux groupes.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur François Dubos

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre

Monsieur le Docteur Morgan Recher

Monsieur le Docteur Clément Vanbaelinghem

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Stéphane Leteurtre