

Amines et métabolisme en réanimation pédiatrique

Catecholamines and metabolism in paediatric critical care

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

EP044

Tolérance des apports glucidiques chez le nouveau-né atteint de maladie métabolique d'intoxication protéique sévère

M. Grimaud¹, M. Oualha¹, F. Lesage¹, P. de Lonlay², P. Hubert¹

¹Service de réanimation pédiatrique polyvalente, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

²Service des maladies héréditaires du métabolisme, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

Introduction : Le traitement des nouveau-nés atteints de maladies métaboliques d'intoxication protéique comporte, à la phase aiguë de la maladie, un arrêt de l'apport protéique, une épuration du métabolite toxique et une stimulation de l'anabolisme par un apport glucidique conséquent de 8 mg/kg/min. Nous avons étudié rétrospectivement la tolérance glucidique et chercher à identifier les facteurs de risque d'hyperglycémie dans cette population.

Patients et méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique incluant des nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale pour une maladie métabolique d'intoxication protéique de type leucinoïse, déficit du cycle de l'urée ou acidurie organique entre janvier 2000 et novembre 2012. L'hyperglycémie était définie par une glycémie capillaire ou veineuse ≥ 12 mmol/L, plus d'une fois sur 24 h. Les paramètres glycémiques ont été relevés durant les premières 72 heures d'hospitalisation. Il a été réalisé une analyse descriptive des caractéristiques générales de la population étudiée, de l'hyperglycémie incluant sa prise en charge thérapeutique et ses complications et une analyse statistique des facteurs de risque de survenue d'hyperglycémie.

Résultats : 39 patients (18 déficits du cycle de l'urée, 13 leucinoïses, 8 aciduries organiques) ont été étudiés avec un sexe ratio de 1,05 et un âge médian de 7 jours. Le taux de décès était de 15 %. Le nombre de patients hyperglycémiques était de 13 (33 %) à J1 de la prise en charge en réanimation, 8 (20 %) à J2 et 4 (10 %) à J3 pour des apports glucidiques médians de 11,7 mg/kg/min sur les premières 72 heures. Les apports étaient à 83 % sous forme parentérale à J1 et à 46 % à J3. Aucun facteur de risque d'hyperglycémie n'était retrouvé, hormis le faible poids de naissance. Parmi les 13 patients hyperglycémiques au seuil rénal à J1, une abstention thérapeutique était décidée pour 4 enfants, une baisse des apports glucidiques pour 4 autres, une insulinothérapie pour 1 nouveau-né et une baisse des apports associée à une insulinothérapie pour les 4 derniers. Au total, onze hypoglycémies ont été relevées sur les trois jours dont 5 survenant chez des patients sous insulinothérapie.

Discussion : Cette étude a montré que (i) les apports glucidiques étaient conséquents et supérieurs aux recommandations de 8 mg/kg/min ; (ii) l'hyperglycémie était fréquente, dont une part importante supérieure au seuil rénal. La diminution du nombre de patients hyperglycémiques durant les premières 72 h malgré des apports glucidiques

stables suggère une reprise de l'anabolisme après un possible rôle d'une production endogène accrue de glucose liée au stress.

Conclusion : L'apport glucidique conséquent et précoce dans la prise en charge de nouveau-nés atteints de maladies métaboliques d'intoxication protéique est associé à un risque important d'hyperglycémie supérieure au seuil rénal. Son origine est multifactorielle. Sa prévention et son traitement, insuffisants, restent à définir.

EP045

Phospho-calcic disorder during and after neonatal ECMO

J. Rambaud¹, A. Davourie², I. Guellec¹, P.L. Leger¹, J. Guilbert¹, F. Halalel¹, T. Ulinski², S. Renolleau¹

¹Service de réanimation pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

²Néphrologie pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is used in the case of persistent refractory hypoxaemia or septic shock. Previous studies noticed that phospho-calcic metabolism in neonate treated by ECMO is disturbed. In this study, we tried to explain the phospho-calcic and parathyroid hormone (PTH) disturbance.

Patients and methods: From November 2012 to July 2013, we performed a prospective, single centre study in the paediatric intensive care unit. Eleven neonatal patients were included. Blood was obtained before and during ECMO (day 7, 14 and 21) for PTH, protein adjusted serum calcium, ionized calcium, magnesium, calcitriol levels. All surviving patients underwent a consultation three months after ECMO weaning. Calcium intakes were normal for the age.

Results: Prior cannulation, seven patients presented hypercalcemia associated with inadequately high PTH level. During ECMO, PTH was inadequately high with normal serum calcium on day 7 (PTH: 73.54 ng/l \pm 40 SD; calcemia: 2.33 mmol/l \pm 0.21 SD), day 14 (PTH: 57.63 ng/l \pm 29.57 SD ; calcemia : 2.44 mmol/l \pm 0.43 SD) and day 21 (PTH : 54.93 ng/l \pm 8.43 SD ; calcemia : 2.13 mmol/l \pm 0.09 SD). Absence of correlation between serum calcium and PTH levels seem to confirm the dysregulation of PTH – serum calcium metabolism on day 7 ($r = -0.42$; $p = 0.18$), day 14 ($r = -0.13$; $p = 0.7$) and day 21 ($r = -0.07$; $p = 0.44$). PTH and magnesium metabolism and PTH and calcitriol metabolism were also disturbed. Three months after ECMO weaning, we noticed hypercalcemia (2.55 mmol/l \pm 0.06 SD) with normal PTH (20 ng/l \pm 10 SD). One patient presented nephrocalcinosis.

Conclusion: Neonatal ECMO is responsible for calcium metabolism disturbances. Localization of cannulas near parathyroid gland could be responsible for this deregulation.

EP046**Reperfusion macro- et microcirculatoire dans un modèle d'ischémie cérébrale transitoire juvénile chez le raton P14**

P.L. Leger¹, P. Bonnin², O. Baud³, S. Renolleau¹,
C. Charriaut-Marlangue⁴

¹Service de réanimation pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

²Physiologie clinique-explorations fonctionnelles et Inserm U965, CHU Lariboisière, Paris, France

³Service de réanimation néonatale et Inserm U676, CHU Robert-Debré, Paris, France

⁴Inserm U676, CHU Robert-Debré, Paris, France

Introduction : La reperfusion au cours des processus ischémiques est un phénomène dynamique responsable de modifications importantes de la macrocirculation et de la microcirculation. La qualité de cette reperfusion influence directement le volume lésionnel. Le but de ce travail expérimental était de décrire la vasoréactivité cérébrale à l'état basal chez le raton P14 (modèle juvénile) et la reperfusion au niveau macro- et microcirculatoire après une ischémie cérébrale transitoire, puis de comparer les résultats au même modèle d'ischémie à P7.

Matériels et méthodes : Le modèle d'ischémie cérébrale consiste en une électrocoagulation définitive de l'artère cérébrale moyenne gauche suivie d'un clampage transitoire de 50 min des deux carotides. Les animaux sont randomisés pour recevoir une injection intrapéritonéale pré-ischémique de 20 mg/kg de 7NI (inhibiteur de la *Nitric-Oxide Synthase* neuronale) ou une injection de sérum physiologique. Les vitesses sanguines des deux carotides sont mesurées sous anesthésie générale par isoflurane à l'aide d'une sonde doppler de 14 MHz et un échographe ACUSON S3000 Siemens[®]. La vasoréactivité cérébrale au Dioxyde de carbone (CO₂) est mesurée après inhalation d'un mélange air et 5 % CO₂. Les mesures de perfusions tissulaires corticales sont réalisées par *Laser Speckle Contrast Imaging*, FLPI V3.0, Moor[®], dans la zone de pénombre ipsilatérale, et en controlatérale.

Résultats : La vasoréactivité des artères cérébrales au CO₂ chez le P14 se traduit par une vasodilatation et une augmentation significative des vitesses moyennes dans les carotides par rapport au niveau basal (22,9 ± 4,5 vs 17,1 ± 6,2 cm.s⁻¹), alors que le P7 ne possède pas de réserve de vasodilatation (8,2 ± 3,2 vs 11,1 ± 1,7 cm.s⁻¹). Chez le P14, le profil de reperfusion est identique dans les 2 carotides, à la différence du P7 où cette reperfusion était significativement abaissée dans la carotide droite. Chez le P14, la reperfusion corticale gauche est immédiate puisque le flux retrouve son niveau observé au moment de l'électrocoagulation de la cérébrale moyenne et ce dès la première minute. À droite, le flux tissulaire retourne au niveau basal immédiatement, avec une hyperhémie parfois observée. Chez le P7, cette reperfusion était toujours lente dans les 2 hémisphères, sans normalisation avant la vingtième minute. Après injection de 7NI, les vitesses sanguines carotidiennes et les flux tissulaires corticaux étaient significativement réduits. Les profils de reperfusion étaient identiques à gauche par rapport aux animaux PBS ; à droite, les flux tissulaires étaient significativement réduits par rapport aux animaux contrôles, traduisant probablement une implication différente de la NOS neuronale dans les 2 hémisphères au cours de la phase précoce de la reperfusion.

Conclusion : L'ischémie cérébrale dans un modèle juvénile chez le raton P14 se traduit par une reperfusion précoce macro- et microcirculatoire plus rapide que dans un modèle préterme P7. La vasoréactivité cérébrale, l'existence d'une reperfusion tissulaire rapide quasi hyperhémique ainsi que le rôle de la NO-synthase, sembleraient montrer que le modèle d'ischémie cérébrale à P14 est une étape transitionnelle vers un modèle de type adulte.

Bibliographie

- Charriaut-Marlangue C, Bonnin P, Leger PL, Renolleau S (2013) Brief update on hemodynamic responses in animal models of neonatal stroke and hypoxia-ischemia. *Exp Neurol* 248:316-20
- Leger PL, Bonnin P, Lacombe P, et al (2013) Dynamic spatio-temporal imaging of early reflow in a neonatal rat stroke model. *Cereb Blood Flow Metab* 33:137-45

EP047**Étude pilote à propos du monitoring de la saturation tissulaire en oxygène chez les enfants sous assistance extracorporelle de longue durée**

M.P. Clair¹, J. Rambaud¹, J. Guilbert¹, R. Carbajal², F. Hallalel¹,
J.Y. Chevalier¹, I. Guellec¹, S. Renolleau¹, P.L. Leger¹

¹Service de réanimation pédiatrique, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

²Service des urgences pédiatriques & Inserm U953, CHU Armand-Trousseau, Paris, France

Introduction : Les techniques d'assistance extracorporelle respiratoire ou circulatoire de longue durée existent chez le nouveau-né et l'enfant. Les accidents vasculaires cérébraux surviennent dans 10 à 30 % des séries, préférentiellement dans les territoires temporo-pariétaux. La saturation tissulaire en oxygène évalue l'oxygénation et la perfusion cérébrale. Les données restent surtout limitées aux patients de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle de courtes durées. Les objectifs étaient de valider la mesure de la saturation tissulaire dans les territoires temporo-pariétaux par rapport à la valeur frontale de référence, d'évaluer la faisabilité de la technique chez des nouveau-nés et petits nourrissons sous assistance extracorporelle de longue durée, et d'évaluer le rôle prédictif de la saturation temporo-pariétale dans la survenue d'accident vasculaire cérébral au cours de l'assistance extracorporelle.

Matériels et méthodes : étude prospective, non randomisée, observationnelle. Validation de la mesure de saturation tissulaire-temporo-pariétale : critères d'inclusion : nouveau-nés de < 28 jours et > 35 SA, ventilation spontanée ou mécanique avec FIO₂ < 30 %. Critères d'exclusion : asphyxie périnatale, choc non contrôlé, besoins en vasopresseurs, anémie < 10 g/dl. Monitoring effectué par moniteur Equanox[®] (Nonin Medical). Randomisation bras « hémisphère droit » ou « hémisphère gauche ». Un capteur était positionné en temporo-pariétal et un frontal. Durée d'enregistrement = 12 à 24 h. Faisabilité chez les nouveau-nés et nourrissons < 3 mois : critères d'inclusion : nouveau-nés > 36 SA ou nourrissons < 3 mois sous assistance extracorporelle pour hypoxémies ou chocs réfractaires. Monitoring réalisé par moniteur InvoSximeter[®] (Covidien). Capteurs placés en temporo-pariétal droit et gauche.

Résultats : Onze nouveau-nés inclus dans l'étude comparative de validation de la saturation tissulaire temporo-pariétale (âge gestationnel = 37 ± 2 SA ; poids de naissance = 2 930 ± 410 g) : 6 étaient hospitalisés pour malformations digestives, 5 pour détresses respiratoires. Six ont bénéficiés d'une ventilation invasive. La saturation artérielle était de 98 ± 2 %. La saturation tissulaire frontale était de 79 ± 5 % [72-90] et la saturation tissulaire temporo-pariétale de 82 ± 5 % [75-92] (régression linéaire R² = 0,70, corrélation = 0,84). En conditions d'oxygène 30 %-60 %-100 %, la saturation tissulaire frontale était respectivement 81 ± 3 %, 83 ± 3 %, 86 ± 3 % ; la saturation tissulaire temporo-pariétale était 82 ± 6 %, 86 ± 4 %, 90 ± 5 %. La différence moyenne « saturation temporo-pariétale-saturation frontale » était de 2,5 points. Onze enfants sous assistance extracorporelle ont été inclus (âge gestationnel = 39 ± 2 SA ; poids de naissance = 3 100 ± 520 g) : inhalation

méconiale (4), bronchiolite (2), hernie de coupole (1), choc septique (2), coqueluche maligne (1), pneumocystose (1). Dix enfants (90 %) étaient sous vasopresseurs, 9 (81 %) avaient du monoxyde d'azote avant canulation. La durée moyenne d'assistance était de 13 ± 6 j : 5 veino-artérielles, 5 veino-veineuses, et 8 veineuses monocanule. La saturation temporo-pariétale moyenne était de 67 ± 6 % à droite et 65 ± 4 % à gauche ($p = 0,37$). La saturation tissulaire était significativement diminuée par rapport aux patients contrôles, quel que soit le taux d'oxygène inhalé (< 30 % ou > 30 % ; $p < 0,0001$). Quatre enfants ont présenté un accident vasculaire cérébral ischémique gauche : la saturation tissulaire moyenne gauche n'était pas différente des patients non ischémiés ($p = 0,57$).

Discussion : La saturation tissulaire sous assistance était plus basse que pour chez les patients contrôles sous oxygène, suggérant une participation de la perfusion cérébrale et de l'hémoglobine. De plus la taille de l'effectif ne permettait pas de conclure à l'absence d'association entre saturation tissulaire cérébrale et survenue d'accident vasculaire. Une étude complémentaire sur une cohorte plus grande semble indispensable pour répondre à cette question.

Conclusion : La saturation tissulaire cérébrale en oxygène n'était pas différente dans les régions temporo-pariétales et frontales, et augmentait avec la fraction inhalé en oxygène. Chez les patients sous assistance extracorporelle, la saturation tissulaire était significativement réduite par rapport aux patients contrôles, mais n'était pas différente chez les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral.

Bibliographie

1. Polito A, Barrett CS, Wypij D, et al (2013) Neurologic complications in neonates supported with extracorporeal membrane oxygenation. An analysis of ELSO registry data. *Intensive Care Med* 39:1594-601
2. Rais-Bahrami K, Rivera O, Short BL (2006) Validation of a noninvasive neonatal optical cerebral oximeter in veno-venous ECMO patients with a cephalad catheter. *J Perinatol* 26:628-35

EP048

Thymectomie en cas de myasthénie juvénile auto-immune : indication et pronostic ?

J. Chahed, B. Haggui, A. Ksia, S. Hidouri, L. Sahnoun, R. Laamiri, I. Krichène, M. Mekki, M. Belghith, A. Nouri
Chirurgie pédiatrique, EPS Fattouma-Bourguiba, Monastir, Tunisie

Introduction : La myasthénie auto-immune juvénile est une maladie rare. Le pronostic vital peut être menacé dans les formes associées à une atteinte grave des muscles respiratoires. La thymectomie semble être une alternative thérapeutique chez certains patients. L'objectif est d'évaluer l'apport de la thymectomie dans l'amélioration du pronostic vital chez les patients ayant une myasthénie auto-immune juvénile. Il s'agit d'une étude rétrospective. Les données sont recueillies à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés dans le service de chirurgie pédiatrique de Monastir.

Résultats : La thymectomie a été réalisée chez sept patients. L'âge moyen au moment de l'acte était 9,7 ans (varie de 2,5 ans-14 ans). Le sex ratio 2 garçons/5 filles (0,4). L'indication était la constatation d'une anomalie thymique aux explorations radiologiques (radio thorax et TDM/IRM). L'histologie a montré une hyperplasie folliculaire dans deux cas, un thymome bien différencié dans un cas, un tissu thymique ectopique dans un cas et un examen normal dans un cas. L'évolution post opératoire immédiate était marquée par une détresse respiratoire qui a nécessité une réanimation adaptée dans un cas. Une amélioration est obtenue chez quatre patients avec une rémission

chez deux. Une mauvaise observance du traitement médical est notée chez le cinquième.

Conclusion : Ces résultats semblent conforter l'intérêt de la thymectomie en cas de myasthénie auto-immune juvénile avec des anomalies radiologiques dans l'amélioration clinique voir l'obtention d'une rémission précoce.

EP049

Relais des catécholamines en réanimation pédiatrique : étude observationnelle sur le relais manuel simple et le relais automatisé

P. Brunet¹, M. Afanetti¹, A. Dupont¹, E. Gondon¹, A. Tran², D. Dupont¹

¹Réanimation pédiatrique, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, Nice, France

²Urgences pédiatriques, hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, Nice, France

Introduction : Les catécholamines sont largement prescrites en réanimation pédiatrique ; leur administration intraveineuse doit garantir une perfusion continue. La capacité limitée des seringues nécessite des relais fréquents pouvant être à l'origine d'instabilité hémodynamique. Actuellement, ces relais sont majoritairement réalisés manuellement sans recommandation de pratique ; de nouveaux appareils, les smart-pumps, permettent de programmer des relais de seringues à l'avance. L'objectif de cette étude était de comparer les relais de seringues de catécholamines par technique manuelle simple et les relais automatisés à l'aide des smart-pumps en termes de stabilité hémodynamique.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle monocentrique. Tous les patients admis dans le service de réanimation pédiatrique et traités par catécholamines étaient inclus. Nous avons étudié deux techniques de relais : le relais manuel simple et le relais automatisé. Notre critère de jugement principal était le nombre de relais au décours desquels on observait une variation de plus ou moins 20 % de la pression artérielle moyenne (PAM). Nous avons aussi étudié le temps infirmier consacré aux relais et les interventions médicales nécessaires en cas d'importante instabilité hémodynamique (modification du débit de perfusion et/ou réalisation de « bolus secours »).

Résultats : 18 patients ont été inclus et 86 relais ont été étudiés. Une variation de plus ou moins 20 % était observée dans 58,62 % ($n = 17$) contre 24,56 % ($n = 14$) des relais automatisés ($p = 0,0039$). Les interventions médicales ne concernaient que les relais manuels ($p = 0,0034$). L'évolution globale de la PAM était significativement différente entre les deux groupes de relais ($p = 0,02$), avec une variation à type d'hypotension artérielle plus importante pour les relais manuels simples. Le risque de variation de la PAM était supérieur avec le relais manuel simple (OR = 8,68 [2,48-30,31] ; $p = 0,0007$). Le gain de temps infirmier était significatif avec les relais automatisés ($p < 0,0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène.

Conclusion : En réanimation pédiatrique, les relais automatisés de catécholamines à l'aide des smart-pumps semblent diminuer le risque d'instabilité tensionnelle, le nombre d'interventions médicales et économiserait le temps infirmier.

Bibliographie

1. de Barberi I, Frigo AC, Zampieron A (2009) Quick change versus double pump while changing the infusion of inotropes: an experimental study. *Nurs Crit Care* 14:200-6

2. Cour M, Hernu R, Bénet T, et al (2013) Benefits of smart pumps for automated changeovers of vasoactive drug infusion pumps: a quasi-experimental study. *Br J Anaesth* 11:1-7

EP050

Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique des effets hémodynamiques de la noradrénaline chez l'enfant en état de choc

M. Oualha¹, J.M. Tréluyer², F. Lesage¹, L. de Saint Blanquat¹, O. Spreux-Varoquaux³, L. Dupic¹, P. Hubert¹, S. Urien⁴

¹Service de réanimation pédiatrique médico-chirurgicale, CHU Necker-Enfants-Malades, Paris, France

²Pharmacologie, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

³Pharmacologie, CH de Versailles, site André-Mignot, Paris, France

⁴CIC-0109 Cochin-Necker Inserm, CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

Introduction : Établir la pharmacocinétique et la pharmacodynamique de la noradrénaline ainsi que ses facteurs de variabilité chez l'enfant atteint d'hypotension artérielle systémique.

Patients et méthodes : étude prospective dans un service de réanimation pédiatrique et néonatale de 18 lits. Tous les enfants âgés de moins de 18 ans et dont le poids était supérieur à 1 500 g, nécessitant de la noradrénaline pour hypotension artérielle systémique ont été inclus. La pharmacocinétique et la pharmacodynamique ont été décrites selon une approche de population (modèles linéaires à effets mixtes) utilisant le logiciel MONOLIX.

Résultats : La posologie de noradrénaline utilisée variait de 0,05 à 2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ chez 38 enfants dont le poids allait de 2 à 85 Kg. La pharmacocinétique était décrite selon un modèle mono-compartimental avec élimination d'ordre 1. Le poids était la principale covariable qui influençait la clairance (CL) et la production endogène (q_0) de la noradrénaline par la relation allométrique suivante : $CL(\text{poids } i) = \theta_{CL} \times (\text{poids } i)^{3/4}$ et $q_0(\text{poids } i) = \theta_{q_0} \times (\text{poids } i)^{3/4}$. L'augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) dépendante de la concentration de la noradrénaline était décrite selon le modèle Emax. L'effet de l'âge postconceptionnel (APC) et le nombre de dysfonction d'organe influençaient respectivement : La PAM de base ($PAM_{0i} = PAM_0 \times APC/9_i^{0,166}$) et l'augmentation maximale de la PAM (32 mmHg ou 12 mmHg pour un nombre de dysfonction d'organe ≤ 3 ou ≥ 4).

Conclusion : La description, selon une méthode de population, de la pharmacocinétique et des effets hémodynamiques de la noradrénaline chez l'enfant hypotendu a mis en évidence une importante variabilité interindividuelle. Elle est principalement expliquée par l'âge, le poids et la gravité du patient. La prise en compte des caractéristiques individuelles pourrait aider le clinicien dans l'ajustement de la posologie employée.

Bibliographie

1. Beloeil H, Mazoit JX, Benhamou D, et al (2005) Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth* (6):782-8
2. Bergstrand M, Hooker AC, Wallin JE, et al (2011) Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models. *AAPS J* 13:143-51