

Université de Montréal

**Étude épidémiologique descriptive sur les déterminants de la transfusion de  
globules rouges en soins intensifs pédiatriques.**

par

Ruth Armano

Département de médecine sociale et préventive

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise en sciences biomédicales (M.Sc.),

option épidémiologie clinique

Avril 2005

Ruth Armano



W

4

U58

2005

V. 139

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**« Étude épidémiologique descriptive sur les déterminants de la transfusion de  
globules rouges en soins intensifs pédiatriques »**

présenté par :

Ruth Armano, MD

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Pierre Robillard  
*Président-rapporteur*

Dr. France Gauvin  
*Directeur de recherche*

Dr. Jacques Lacroix  
*Co-directeur de recherche*

Dr. Michèle David  
*Membre du jury*

## RÉSUMÉ FRANÇAIS

### **Déterminants de la transfusion de globules rouges en soins intensifs**

#### **pédiatriques : une étude épidémiologique prospective descriptive**

Ruth Armano, MD; France Gauvin, MD, M.Sc.; Thierry Ducruet, M.Sc.; Jacques Lacroix‡, MD.

**Objectif:** Déterminer l'incidence et caractériser les déterminants de la transfusion de globules rouges (TGR) chez les enfants sévèrement malades.

**Devis:** Étude épidémiologique prospective descriptive.

**Milieu:** Une unité de soins intensifs pédiatriques (USIP) tertiaires.

**Méthodes et résultats:** Parmi 1047 admissions consécutives à l'USIP sur une période d'un an, 985 cas ont été retenus pour l'étude. Au moins une TGR a été administrée dans 139 cas (14%). L'incidence de TGR était de 304 épisodes transfusionnels/1000 cas. Des déterminants possibles de TGR ont été identifiés et colligés de façon prospective durant le séjour à l'USIP, jusqu'à la survenue d'une première TGR (cas transfusés) ou jusqu'au moment du congé de l'USIP ou du décès (cas non-transfusés). Quatre déterminants d'une première TGR ont été retenus dans l'étude multivariée (OR; 95%IC; p): un taux d'hémoglobine <9.5 g/dL durant le séjour à l'USIP (13.26; 8.04-21.88; p< .001), un diagnostic à l'admission de pathologie cardiaque (8.07; 5.14-14.65; p< .001), un score de PRISM à l'admission >10 (4.83; 2.33-10.04; p< .001) et la présence d'un syndrome de défaillance multi-viscérale (SDMV) durant le séjour à l'USIP (2.06; 1.18-3.57; p= .01).

**Conclusion:** Une proportion importante des enfants sévèrement malades reçoivent au moins une TGR durant leur séjour à l'USIP. La présence d'anémie significative, la pathologie cardiaque, la sévérité de la maladie et la présence de SDMV sont les déterminants les plus significatifs de TGR en USIP.

**Mots-clés:** transfusion, pédiatrie, déterminants, soins intensifs, soins critiques, hémoglobine, globules rouges, anémie.

## RÉSUMÉ ANGLAIS

### **Determinants of Red Blood Cell Transfusions in a Pediatric Critical Care Unit: A Prospective Descriptive Epidemiological Study**

Ruth Armano, MD; France Gauvin, MD, M.Sc.; Thierry Ducruet, M.Sc.; Jacques Lacroix, MD.

**Objective:** To determine the incidence and to characterize the determinants of red blood cell (RBC) transfusions in critically ill children.

**Design:** Prospective, descriptive epidemiological study.

**Setting:** A single center, multidisciplinary tertiary care level university-affiliated Pediatric intensive care unit (PICU).

**Measurements and Main Results:** Out of 1047 consecutive admissions over a one year period, 985 cases were retained for study. At least one transfusion was given in 139 cases (14%). Incidence rate of transfusion was 304 transfusion events/1000 cases. Possible determinants of RBC transfusions were identified and prospectively monitored during PICU stay until a first transfusion event (transfused cases or TC) or up until the time of death or discharge from PICU (non-transfused cases or nTC). Four significant determinants of a first RBC transfusion event were retained in the multivariate analysis (OR; 95%CI; p): a hemoglobin level <9.5 g/dL during PICU stay (13.26; 8.04-21.88; p< .001), an admission diagnosis of cardiac disease (8.07; 5.14-14.65; p< .001), an admission PRISM score >10 (4.83; 2.33-10.04; p< .001) and the presence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) during stay (2.06; 1.18-3.57; p= .01).

**Conclusion:** A significant proportion of critically ill children receive at least one RBC transfusion during their PICU stay. Presence of significant anemia, cardiac disease, severe critical illness and MODS are the most significant determinants of RBC transfusions in PICU.

**Keywords:** anemia, blood, child, critical care, hemoglobin, intensive care, pediatrics, transfusion, risk factors

## SOMMAIRE

**Introduction :** Les indications de la transfusion de concentré de globules rouges (TGR) sont peu connues en services de réanimation pédiatrique (SRP). Ceci entraîne une variation importante de la pratique déclarée des pédiatres réanimateurs vis-à-vis la transfusion de globules rouges, tel que démontrée par une enquête faite en 1997 par des chercheurs de l'Hopital Sainte-Justine (1). Une absence totale d'essais cliniques randomisés portant sur l'efficacité et sur l'utilité de la transfusion de globules rouges à des enfants traités en réanimation pédiatrique peut avoir contribué à cette variabilité de la pratique transfusionnelle. La réalisation de tels essais était en partie entravée par l'absence de données épidémiologiques portant sur la pratique transfusionnelle observée en réanimation pédiatrique. Une meilleure caractérisation épidémiologique de la pratique transfusionnelle exercée en SRP nous a paru alors nécessaire. Le présent mémoire de maîtrise consiste en une recherche épidémiologique prospective entreprise afin de mieux connaître la pratique observée des pédiatres réanimateurs vis-à-vis la transfusion de globules rouges. Les données de ce travail pourront ainsi approfondir les connaissances de l'épidémiologie, l'incidence et les déterminants des transfusions de globules rouges, données qui sont indispensables pour l'organisation d'essais cliniques de qualité.

**Objectifs :** Les objectifs de cette étude prospective observationnelle faite dans un service de réanimation pédiatrique sont :

- Préciser l'incidence des TGR en SRP
- Identifier les déterminants d'un premier épisode de TGR en SRP
- Caractériser la population à risque de recevoir un TGR en SRP

**Méthode** : Sur une cohorte de 1047 admissions consécutives dans le service de réanimation pédiatrique de l'hôpital Sainte-Justine (1<sup>ier</sup> janvier 2000 au 1<sup>ier</sup> janvier 2001), 985 cas ont été inclus dans l'étude pour une surveillance prospective de l'administration d'une première TGR (premier épisode transfusionnel). Les données démographiques, cliniques, transfusionnelles, ainsi que la mortalité en réanimation furent recueillies pour chaque cas inclus, au moment de l'admission et quotidiennement par la suite, pendant le séjour complet en SRP. A priori, une liste de facteurs de risque potentiels menant à l'administration de TGR, dénommés «déterminants», a été générée par un consensus d'experts. Ceux-ci ont créé la liste de déterminants en se basant sur la littérature, leur expérience médicale, et les retombées scientifiques de deux études descriptives provenant du même service de réanimation pédiatrique, publiées en 1998 (2) et 2000 (3). La présence ou l'absence de ces déterminants furent colligées de façon prospective et quotidienne dans un livret d'observation, jusqu'à l'administration d'une première transfusion ou jusqu'à la sortie du SRP.

**Résultats** : Les retombées principales de cette étude se résument ainsi :

- 1) La fréquence transfusionnelle observée est de 14% (139 patients transfusés/985 patients surveillés).
- 2) Quatre principaux déterminants ont été retenus dans l'analyse multivariée :
  - a. une anémie significative pendant le séjour en SRP, c'est à dire un taux d'hémoglobine < 9.5 g/dL
  - b. une cardiopathie, c'est à dire un diagnostic principal à l'admission comprenant un choc cardiogénique, et/ou une cardiopathie congénitale et/ou une chirurgie cardiaque élective.



c. la présence d'un score de PRISM élevé à l'admission, défini par une valeur de plus de 10 (le PRISM est une échelle clinimétrique qui permet d'évaluer la gravité de la maladie et de prédire la mortalité des enfants gravement malades en SRP) (4)

d. la présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), tel que défini par Proulx et al (5)

3) Finalement, une augmentation de la durée de ventilation mécanique, de séjour en SRP, et de la mortalité en SRP chez les cas receveurs de TGR a été observée, comparativement aux cas n'ayant pas reçu de TGR.

**Discussion :** Cette étude démontre que la pratique transfusionnelle exercée en SRP concerne une proportion importante de la population admise en SRP (14%). Cette proportion est comparable à celle décrite auparavant par Gauvin et al (3) provenant d'une cohorte de 303 admissions consécutives en 1997. Cette étude a aussi démontré qu'un premier épisode de TGR chez l'enfant gravement malade est associé de façon indépendante aux déterminants suivants : une anémie significative ( $Hb < 9.5$  g/dL), une cardiopathie à l'admission, une gravité de maladie élevée dès l'admission en SRP, et la présence d'un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) durant le séjour en SRP. Ces facteurs doivent donc être pris en considération lors d'essais cliniques ultérieurs. Finalement, cette étude permet d'établir un lien d'association entre les déterminants possibles et les transfusions observées, mais ne permet pas d'établir de lien de cause à effet, étant donné le devis de recherche utilisé.

Cette étude a été acceptée par la revue "Critical Care Medicine".

## TABLE DES MATIÈRES

Page titre	i
Identification du jury	ii
Résumé français	iii
Résumé anglais	iv
Sommaire	v
Table des matières	viii
Liste des figures	x
Liste des tableaux	xi
Liste des abréviations	xii
Remerciements	xiii
 <u>Premier Chapitre</u>	
Introduction	2
Incidence de la TGR en milieu de réanimation	2
La pratique transfusionnelle en réanimation pédiatrique	4
Les indications de la TGR en réanimation	5
Utilité de la TGR : argument théorique	7
Effet de la TGR sur la mortalité et la morbidité en réanimation	8
Effet de la TGR sur l'oxygénation tissulaire en réanimation	11
Effets secondaires de la TGR	13
 <u>Deuxième Chapitre</u>	
<b>Article</b>	16
Abstract	17
Introduction	18
Methods	18
Study site	18
Study population	19
Data at entry into PICU	19
Data during PICU course	20
Determinants of RBC transfusions	20
Selection of determinants	20
Definitions of determinants	21
Dependant variable: RBC transfusion	23
Data Collection and Management	23
Statistical Analysis	24
Results	25

Data at Entry in PICU	26
Data during PICU stay	26
Determinants of RBC transfusions	26
Data on RBC Transfusions	27
Discussion	28
Figure legends	35
Figure 1	36
Figure 2	37
Figure 3	38
Table 1	39
Table 2	40
Table 3	41

### Troisième chapitre

#### **Discussion générale et conclusion** 43

Population étudiée	43
Mesure d'association/ stratégie analytique	45
Limitations rencontrées	45
La colinéarité	45
Biais d'incorporation	46
Incidence et déterminants de la TGR en SRP	47
Anémie	48
Sous-populations à risque	51
Gravité de la maladie / syndrome de défaillance multiviscérale	52
Le devenir du patient : l'effet de la TGR	53
Conclusion	54

### Quatrième chapitre

#### **Bibliographie** 58

### Cinquième chapitre

#### **Annexes**

Annexe 1 : résumé pour la présentation par affiche au "4 <sup>th</sup> World Congress on Pediatric Intensive Care"	xv
Annexe 2 : livret d'observation	xvi
Annexe 3 : Échelle de PRISM	xxiv
Annexe 4 : Échelle de PELOD	xxv

**LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Diagram of cases included in the study.	36
Figure 2. Number of cases receiving a first RBC transfusion according to the day since admission. RBC: red blood cell	37
Figure 3. Hemoglobin level prior (within 24 hours) to the first red blood cell transfusion	38

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Demographic data of cases	39
Tableau 2: Univariate and multivariate analyses	40
Tableau 3 : Data on transfusions	41

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

95%CI	95% Confidence interval
HCV	Hepatitis C virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MODS	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
nTC	non Transfused Cases
OR	Odds Ratio
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of arterial oxygenation
PELOD	Pediatric Logistic Organ Dysfunction score
PICU	Pediatric Intensive Care Unit
PRISM	Pediatric Risk of Mortality Score
RBC	Red Blood Cell
SDMV	Syndrom de défaillance multiviscérale
SR	Service(s) de réanimation
SRP	Service(s) de réanimation pédiatrique
TC	Transfused cases
TGR	Transfusion de concentré de globules rouges
TRALI	Transfusion related acute lung injury

## REMERCIEMENTS

Cette recherche reflète un travail d'équipe qui s'est réalisé grâce à l'effort indispensable de plusieurs membres du service des soins intensifs de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, et grâce à la direction du docteur Jacques Lacroix et de la docteure France Gauvin.

Je dois d'abord remercier le docteur Lacroix pour la confiance et la générosité qu'il m'a toujours montrées. Votre enthousiasme et votre amour pour la recherche m'ont beaucoup inspirée et je serai toujours reconnaissante pour votre encadrement éducatif qui m'a tellement aidée pour la réalisation de ce travail.

À la docteure Gauvin, votre guidance et grande disponibilité durant ce travail seront toujours appréciées et reconnues.

Je remercie également Messieurs Thierry Ducruet et Lubo Alexandrov pour leurs remarques et conseils méthodologiques.

Je remercie enfin Mesdames Roxanne Trahan et Sabine Catherine Reinhardt-Mazein, infirmières de recherche ainsi que toute l'équipe des soins intensifs, les parents et les enfants, qui ont contribué à la réalisation de cette étude.

**PREMIER CHAPITRE : INTRODUCTION**



## **Introduction**

La transfusion de concentré de globules rouges (TGR) est peu évaluée en services de réanimation pédiatrique (SRP). L'expérience portant sur la pratique transfusionnelle en SRP est constituée de quelques études ((1) (2) (6) (3, 7) (8) (9) (10)), parmi lesquelles existe seulement une petite étude prospective chez l'enfant gravement malade (3). Les directives transfusionnelles en vigueur pour les enfants en SRP (11) (12) (13) sont fondées sur l'avis d'experts, l'expérience médicale individuelle et locale et sur l'extrapolation de données provenant de la population adulte, vu l'absence presque totale de données pédiatriques épidémiologiques portant sur l'utilité et l'efficacité de la TGR en SRP. Malgré ces directives, une certaine variabilité de la pratique transfusionnelle déclarée (1) et observée (3) (7) (6) (10) en SRP est constatée, ce qui témoigne d'une pratique non standardisée parmi les réanimateurs pédiatres. L'incertitude quant aux indications de la TGR en SRP entraîne possiblement l'administration inutile de TGR en SR (3, 9). Une recherche prospective descriptive a paru nécessaire pour mieux caractériser la pratique transfusionnelle exercée en SRP. Ces données sont aussi nécessaires pour la rédaction de futur essais cliniques portant sur l'utilité et l'efficacité de la TGR en SRP.

### **Incidence de la TGR en service de réanimation.**

L'expérience sur l'incidence de la TGR en SRP se résume à l'expérience publiée en 2000 par Gauvin et al (3). Cette étude portait sur 303 patients consécutifs admis dans le SRP de l'hôpital Sainte Justine pendant une période de trois mois en 1997.

Quarante-cinq des 303 patients (15%) ont reçu au moins une transfusion, pour un total de 103 transfusions. Le premier épisode transfusionnel survenait habituellement en-dedans de 2 jours après l'admission. Depuis cette étude, il n'y a eu que deux études prospectives en SRP, présentée sous forme d'abstract, qui démontrent une fréquence transfusionnelle de 31% et 51% (10) (7). Ces données contrastent avec la fréquence transfusionnelle rapportée en service de réanimation adulte qui varie de 25% à 85% (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20). L'étude rétrospective de Corwin et al (17) rapportait une fréquence transfusionnelle de 85% chez les patients adultes admis en SR pour plus d'une semaine : 40% des receveurs de TGR étaient transfusés dans la première semaine en SR; la première transfusion s'effectuait généralement au cours des trois premiers jours après l'admission. En revanche, les receveurs de TGR restants (60%) étaient transfusés après la première semaine passée en SR et présentait un besoin transfusionnel de 2 à 3 unités de culot globulaire par semaine (17). Les études prospectives adultes multicentriques nord-américaine (16) et européenne (14) ont rapportée des fréquences transfusionnelles de 44% et 37% respectivement, pour tout patient admis en SR : pour les patients admis pour plus d'une semaine en SR, cette fréquence était augmentée à 50-73%. En général, la première transfusion était administrée en-dedans de la deuxième journée passée en SR (14, 16). Ces trouvailles suggèrent que l'administration de TGR s'effectue différemment selon la durée du séjour en SR. D'une part, une majorité de TGR se font tôt dans la première semaine du séjour en SR et consiste en un ou deux épisodes transfusionnels par receveur; d'autre part, une portion minime de transfusions se fait plus tard dans le séjour et consiste en de multiples épisodes transfusionnels.

La fréquence transfusionnelle décrite en SRP semble diminuée par rapport à celle décrite chez l'adulte et souligne que l'expérience chez l'enfant gravement malade est distincte de celle de l'adulte. D'autres études épidémiologiques prospectives en SRP sont nécessaires pour identifier et définir les facteurs responsables de cette différence.

### **La pratique transfusionnelle en réanimation pédiatrique**

Plusieurs lignes de conduites transfusionnelles pédiatriques existent (9) (11, 13) (21), mais il y a peu de directives spécifiques pour l'enfant gravement malade en SRP. Les directives se concentrent sur trois grands points : 1) le type de sang à administrer (deleucocyté, irradié, CMV négatif); 2) des recommandations générales par rapport au seuil minimal d'hémoglobine acceptable; 3) des conseils spécifiques pour certaines pathologies pédiatriques (hémoglobinopathies congénitales) et certaines interventions chirurgicales (circulation extracorporelle). Diverses affections pédiatriques rencontrées en SRP, comme la cardiopathie congénitale cyanogène, le sepsis, et les receveurs de greffe d'organe solide, ne sont pas considérées dans ces recommandations.

Plusieurs enquêtes incluant des vignettes cliniques et portant sur la pratique transfusionnelle déclarée en milieu de réanimation ont dévoilé que plusieurs facteurs influencent le seuil minimal d'hémoglobine accepté par les réanimateurs pédiatriques (1) et adultes (15) (20, 22) pour administrer une TGR. Une enquête effectuée en 1997 (1) avec des réanimateurs pédiatriques Canadiens et d'Europe francophone a démontré que des variables cliniques et possiblement des facteurs institutionnels peuvent influencer le taux d'hémoglobine le plus bas acceptable par le réanimateur. Le taux minimum d'hémoglobine acceptable choisi par les réanimateurs pédiatres

varie de 7.0 à 13.0 g/ dL pour des cas identiques. Les variables cliniques reliées à l'oxygénation, comme une PaO<sub>2</sub> diminuée, une hémorragie digestive haute aiguë, un lactate sérique élevé, l'âge plus jeune, une intervention chirurgicale urgente et un score de PRISM élevé étaient tous fortement associés avec un changement du seuil minimal d'hémoglobine à la hausse. Des facteurs liés au service de réanimation et non aux médecins interrogés étaient significatifs : un SRP ayant plus que 12 lits et un SRP dont plus de 50% de la population comprenait des cas néonataux étaient associés avec un changement du seuil minimal d'hémoglobine à la hausse. De même, Hébert et al (22) ont démontré que la pratique transfusionnelle de réanimateurs d'adultes canadiens est influencée par l'affiliation avec un centre académique, le taux d'hémoglobine et le diagnostic de base conduisant à une admission en SR. Les réanimateurs affiliés à un centre académique en comparaison à ceux non-affiliés à un centre académique transfusent à un seuil d'hémoglobine plus bas. Le taux minimum d'hémoglobine acceptable choisi par les réanimateurs adultes varie de 5.0 à 12.0 g/ dL.

Ainsi la pratique transfusionnelle énoncée en milieu de réanimation est très changeante et dépend selon leurs dires de multiples variables reliées à l'oxygénation, particulièrement le seuil minimal d'hémoglobine, et aussi le type de centre médical.

### **Les indications de la TGR en réanimation**

Gauvin et al (3) ont démontré que les indications plus fréquemment rapportées en SRP étaient : l'insuffisance respiratoire, le saignement actif et l'instabilité hémodynamique. Le taux d'hémoglobine n'était pas retenu comme une indication de transfusion. Aucune indication ne fut évoquée dans 7% des transfusions. De plus,

l'enfant admis en SRP pour soins post-opératoires ou avec un antécédent de néoplasie ou de maladie cardiovasculaire était plus souvent un receveur de TGR. Cette étude est la seule, dans la littérature actuelle, à rapporter les indications des TGR évoquées par les réanimateurs pédiatriques en SRP.

L'expérience observée en SR adulte au cours des dernières quinze années (14) (16-20) a démontrée que les indications les plus fréquemment rapportées de TGR à travers l'Europe et l'Amérique du Nord sont : les pertes sanguines (aiguës et non aiguës) et un taux diminué en hémoglobine. Malgré certaines différences de définitions entre études, certaines indications ont été identifiées comme importantes, mais pas de façon généralisée : le diagnostic principal (16) et la diminution en réserve physiologique, c'est à dire la présence symptômes ou signes suggérant un déficit en oxygène transporté au niveau tissulaire en l'absence d'un saignement actif ou d'une diminution de la perfusion tissulaire (18). L'expérience multicentrique (18 centres de réanimation) prospective australienne de Craig et al en 2001(19) a démontré que l'indication transfusionnelle dépendait du moment d'administration pendant le séjour en SR: un saignement actif constituait l'indication rapportée pour 60% des TGR administrées dans les premières 72 heures en réanimation alors qu'un saignement non aigu constituait l'indication rapportée pour plus de 60% des TGR administrées après 72 heures passées en SR. Dans cette étude, les indications transfusionnelles étaient considérées justifiées si effectués selon les directives du « National Health and Medical Research Council (NHMRC) clinical practice guidelines » (23). Trois pourcent des transfusions étaient effectuées pour des raisons non-conformes aux directives du NHMRC.

Par ailleurs, une TGR a été administrée plus souvent chez certains groupes de patients : post opératoires (14) (20), anémiques (14) (16), avec antécédent de maladie hématologique (16), post-traumatisme (14), saignement digestif haut (16). Selon deux études distinctes (18) (19), environ 3% et 6 % des transfusions en SR sont administrées sans indication précise.

Ainsi, les indications de TGR observées en SR chez l'adulte et l'enfant semblent similaires en général, mais les expériences demeurent difficiles à comparer dû au manque d'études prospectives en SRP.

### **Utilité de la TGR : argument théorique**

La transfusion de concentré de globules rouges (TGR) constitue une intervention médicale importante en SR : elle contribue à la survie, particulièrement lors d'hémorragie ou de perte sanguine massive. Puisque l'hémoglobine est un transporteur d'oxygène, la TGR est utilisée en SR pour contrecarrer les effets d'un apport en oxygène diminué, comme chez l'enfant avec une cardiopathie cyanogène ou chez l'enfant sévèrement malade avec une anémie. Une anémie non corrigée en SR entraîne nécessairement une diminution de l'oxygène transporté par la circulation sanguine et donc comporte un risque de causer une dysoxie cellulaire. Le risque de dysoxie cellulaire en cas d'anémie est encore plus redouté chez les patients traités en réanimation puisque la consommation cellulaire en oxygène est augmentée, ce qui implique que les besoins en oxygène des cellules chez ces patients sont aussi augmentés. En absence d'intervention, un déséquilibre soutenu entre un apport diminué en oxygène et/ou une consommation augmentée d'oxygène au niveau des organes et des tissus mène l'individu sévèrement malade vers un métabolisme

anaérobie qui résulte en une surproduction de lactate, une dysfonction cellulaire, un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) et ultimement la mort (24). Le SDMV nécessite plusieurs interventions centrées en majeure partie sur l'augmentation du transport en oxygène. Les déterminants du transport en oxygène systémique sont : le débit cardiaque, le taux d'hémoglobine et la saturation artérielle en oxygène (25). La TGR est alors fréquemment administré en SR lorsque l'apport en oxygène est perçu insuffisant, ce qui peut se produire en présence d'une dysfonction cardiaque, d'anémie, ou d'hypoxémie.

### **Effet de la TGR sur la mortalité et la morbidité en services de réanimation**

Les meilleures données scientifiques sur l'efficacité de la TGR en SR proviennent d'un seul essai clinique randomisé d'Hébert et al. (26)). Cette étude a démontré que la pratique restrictive de TGR (maintenir un taux d'hémoglobine entre 7.0 à 9.0 g/dL; transfuser quand le taux d'hémoglobine est plus bas que 7.0 g/dL) est aussi valable qu'une pratique libérale (maintenir un taux d'hémoglobine entre 10.0 à 12.0 g/dL; transfuser quand le taux d'hémoglobine est plus bas que 10.0 g/dL) chez des adultes hémodynamiquement stables traités dans un SR. La mortalité calculée à 30 jours après admission en SR était similaire chez les patients exposés à une pratique restrictive et libérale (18.7 % vs 23.3%, P= 0.11). Cependant, pour les patients moins sévèrement malades (défini par un APACHE score  $\leq$  20), la mortalité à 30 jours étaient significativement diminuée dans le groupe restrictif par rapport au groupe libéral (8.7% vs 16.1%, P=0.03). La mortalité à 30 jours était aussi significativement diminuée pour les patients de moins de 55 ans dans le groupe restrictif (5.7% vs 13.0 %, P=0.02). Les chercheurs ont conclut qu'une pratique

transfusionnelle restrictive chez les patients adultes traités en SR était équivalente à une pratique libérale, et possiblement supérieure pour certains patients en SR. L'application généralisée de cette étude à certains sous-groupes de patients (patients avec ischémie cardiaque, traumatisme neurologique, insuffisance respiratoire, etc.) demeure incertaine puisque le degré d'anémie acceptable chez ces patients est inconnu. De plus, l'étude de Hébert et al (26) a été faite avant que les produits sanguins ne soient systématiquement déleucocytés avant entreposage, un facteur qui a pu contribuer en partie à la mortalité augmentée chez certains patients dans cette étude. La reproductibilité de ces résultats lors d'autres essais cliniques semblables utilisant des produits sanguins déleucocytés seront nécessaire pour exclure l'effet potentiel de ce facteur sur la mortalité. L'absence, à ce jour, d'un tel essai clinique effectué chez l'enfant traité en SRP oblige à une certaine réserve face à l'extrapolation de l'expérience d'Hébert et al chez l'enfant. Plusieurs caractéristiques uniques à l'enfant, comme un besoin métabolique augmenté par la croissance et des mécanismes physiologiques en développement, pourraient influencer différemment le degré d'anémie acceptable pour un enfant traité en SRP.

Une association entre la TGR et une mortalité augmentée est suggérée par deux grandes études prospectives observationnelles (14, 16) effectués en SR adulte. Dans l'étude de Vincent et al (14), la pratique transfusionnelle observée en SR adulte a été caractérisée dans une cohorte de 3534 patients provenant de 146 SR à travers l'Europe, en 1999. La mortalité en SR était plus élevée chez les patients transfusés que non transfusés (18.5% vs 10.1%;  $p < 0.001$ ); il en était de même pour la mortalité hospitalière (29.0% vs 14.9%,  $p < 0.001$ ). Pour le même degré de dysfonction viscérale, les patients transfusés avaient une mortalité augmentée. L'analyse



multivariée faite par méthode de régression logistique hiérarchique a démontré une association significative entre la TGR et la sévérité de maladie, le degré de dysfonction multiviscérale et l'âge du patient. De même, l'étude de Corwin et al. (16) a démontré une association semblable entre la TGR et une mortalité augmentée. Dans cette étude, la pratique transfusionnelle des réanimateurs adultes a été caractérisée grâce une cohorte prospective de 4892 patients, recrutés entre la période d'août 2000 et avril 2001, provenant de 284 centres de SR adultes à travers l'Amérique du Nord. L'analyse multivariée par régression logistique a démontré que la TGR était associée de façon indépendante à une mortalité élevée (mortalité à 30 jours post admission en SR); cette association demeurait significative même après avoir fait une ajustement pour la tendance à recevoir une TGR (ratio ajusté :1.65; 95% CI :1.35-2.03;  $p < 0.001$ ). Ni le taux d'hémoglobine ( $< 10$  g/dL) à l'admission, ni l'âge moyen du produit sanguin ( $>$  de 2 semaines) n'étaient associés à une mortalité augmentée de façon indépendante. De plus, l'augmentation du nombre d'unités de globules rouges transfusés était significativement associé avec une séjour augmentée en SR et à l'hôpital. Les patients receveurs de 1-2, 3-4, et  $> 4$  unités de globules rouges avaient un séjour moyen en SR augmenté respectivement de 2.1, 3.8, et 10.1 jours et un séjour moyen hospitalier augmenté respectivement de 3.5, 6.7, et 16.6 jours, par rapport au séjour moyen en SR de 4.6 jours et au séjour moyen hospitalier de 11.0 jours observés chez les patients non transfusés.

L'expérience en réanimation pédiatrique rapporte des trouvailles semblables : Gauvin et al (3) ont observé une association entre l'administration de transfusions et une mortalité et morbidité augmentées. La durée de séjour en réanimation (12 vs 7 jours;  $p < 0.05$ ), le taux de SDM (60% vs 15%;  $p < 0.05$ ), et le taux de mortalité (18% vs

3%;  $p < 0.05$ ) étaient plus élevés chez les patients transfusés. Par ailleurs, cette étude ne permettait pas de conclure en un lien de causalité entre les deux facteurs.

Selon une étude rétrospective (8) effectuée entre 1996 et 1999 chez 240 enfants traités en SRP avec un taux d'hémoglobine  $\leq 9$  g/dL à l'entrée de l'étude, un besoin augmenté d'oxygénothérapie, de ventilation mécanique, et d'infusion de vasopresseurs a été observée chez les patients transfusés.

Il est difficile d'attribuer une association causale entre la TGR et la mortalité et morbidité élevées observées en SR. Premièrement, on retrouve de façon consistante à travers les études descriptives (14, 16, 18, 19) que les patients recevant une TGR sont dès l'admission plus sévèrement malades et ont plus de comorbidités; ces facteurs peuvent à eux seuls expliquer une mortalité et morbidité plus élevées. Parfois aussi, selon le devis des études, un lien de causalité ne peut pas être évoqué entre les deux facteurs, mais seulement un lien d'association, le devis de l'étude ne permettant pas d'établir un lien de cause à effet. Finalement, les types de concentrés de globules rouges utilisés (produits lavés, produits déleucocytés en post-storage, produits déleucocytés en pré-storage) diffèrent significativement entre les études portant sur l'expérience descriptive de la TGR en SR. Par ce fait, l'exposition des receveurs de TGR aux leucocytes transfusés n'a pas été quantifié et demeure difficile à comparer, ce qui entraîne un facteur confondant possible.

### **Effet de la TGR sur l'oxygénation tissulaire en services de réanimation**

L'efficacité de la TGR pour améliorer l'oxygénation tissulaire chez les patients traités en SR demeure controversé (27). L'expérience rapportée chez l'adulte anémique septique (28-31) mais hémodynamiquement stable a démontré que la TGR augmente

le transport en oxygène de façon inconsistante et que cette augmentation n'est pas nécessairement associée à une augmentation de la consommation d'oxygène. De même, la TGR administrée chez l'enfant en choc septique (32) n'augmente pas toujours la consommation en oxygène, malgré une augmentation significative du transport en oxygène. Dans leur étude Mink et al démontrent qu'une augmentation du transport en oxygène suivant l'administration d'une TGR ne résulte pas en une augmentation de la consommation en oxygène chez 8 enfants en choc septique, mais hémodynamiquement stables (32). Ceci contraste avec les données de Lucking et al (33) qui rapportent que la TGR administrée chez des enfants en choc septique résultait en une augmentation du transport en oxygène et de la consommation en oxygène. De même, une augmentation de la consommation en oxygène fut aussi observée suite à une TGR administrée chez 17 patients pédiatriques ambulatoires avec une anémie chronique isovolémique (34). Des différences dans ces populations au niveau de la réserve disponible en oxygène et l'absence de données sur l'extraction d'oxygène cellulaire dans ces études pourraient expliquer les effets inconsistants observés de la TGR. Il est possible que la TGR n'entraîne pas toujours une augmentation de la consommation d'oxygène parce que certains patients étudiés ont une réserve en oxygène suffisante pour compenser la chute de transport par une extraction augmentée de l'oxygène au niveau tissulaire. L'expérience de Conrad et al (35) soutien cet argument : une consommation augmentée en oxygène suite à une TGR a été observée seulement chez les patients en choc septique post réanimation hydrique avec un taux d'extraction en oxygène diminué (moins de 24%). D'autres études sont nécessaires pour caractériser la consommation d'oxygène chez l'enfant

gravement malade. Cela permettrait d'identifier les patients avec une extraction en oxygène augmentée, chez qui la TGR offrirait des bénéfices.

### **Effets secondaires de la TGR**

La TGR comporte aussi certains effets secondaires non négligeables qui risquent même de nuire au patient sévèrement malade si administrée inutilement. Les infections virales transmises par les TGR (ex : hépatites et HIV) et l'amenuisement continu des réserves de produits sanguins ont motivé un regard plus critique de la pratique exercée en SR (16). Similairement, une meilleure reconnaissance des effets secondaires (36-38) reliés à l'aspect immunitaire et inflammatoire de la TGR, notamment la présence de leucocytes et les conséquences de la conservation prolongée des globules rouges, sont redoutés, car il semble y avoir une association avec la morbidité en SR, sous forme de TRALI (transfusion-related acute lung injury) (39) (40), infections nosocomiales (41-43), et même possiblement de dysfonction viscérale et de mortalité (14-16). Une amélioration du dépistage des infections virales au VIH et au VHC par des tests d'acides nucléiques, l'inactivation des pathogènes (pas fait en Amérique du nord) et la réduction de leucocytes avant l'entreposage de produits sanguins sont des mesures récentes adoptées dans les dernières dix années par les banques de sang pour diminuer les risques infectieux et les réactions adverses attribuables aux produits sanguins (44). Depuis 1999, au Canada, les produits sanguins sont tous déleucocytés avant entreposage, ce qui devrait diminuer les risques reliés à la TGR, mais l'effet clinique réel de cette mesure est inconnu (45). Malgré que les risques infectieux des TGR et les réactions adverses

qui leur sont attribuables aient certainement diminué de façon notable au cours des dernières années, l'utilisation de produits sanguins ne demeurera jamais sans risque.

En résumé, peu d'études évaluent la pratique transfusionnelle en SRP et par conséquent celle-ci est gouvernée par l'expérience vécue et par l'extrapolation de l'expérience adulte. La réalisation d'une étude prospective portant sur les déterminants de TGR chez l'enfant gravement malade en SRP semblait nécessaire. Nous avons donc entrepris une recherche visant à déterminer l'incidence des transfusions de globules rouges en SRP, à caractériser les variables indépendantes (déterminants) associées à un premier épisode transfusionnel (TGR) et possiblement à identifier des déterminants spécifiques à l'enfant gravement malade. Ce projet a aussi été conçu pour répondre à certaines questions afin d'aider à la mise en marche d'un essai clinique randomisé multicentrique sur le taux d'hémoglobine acceptable chez l'enfant gravement malade en SRP. Cette étude, dénommée « Transfusion requirements in Pediatric Intensive Care Units (TRIPICU) study » est présentement en cours. L'identification des déterminants devrait aussi contribuer à améliorer les recommandations futures à propos de la transfusion de concentrés érythrocytaires chez les enfants traités en SRP.

**DEUXIÈME CHAPITRE: ARTICLE**

## **Determinants of Red Blood Cell Transfusions in a Pediatric Critical Care Unit: A Prospective Descriptive Epidemiological Study**

Ruth Armano\*, MD, FRCPC; France Gauvin†, MD, M.Sc., FRCPC, FAAP; Thierry Ducruet§, M.Sc.; Jacques Lacroix‡, MD, FRCPC, FAAP

\*Fellow; † Assistant Professor; § Statistician; ‡ Professor

Division of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada.

This work was presented, at the 4<sup>th</sup> World Congress on Pediatric Intensive Care, Boston, June 2003. It was supported, in part, by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec and the Foundation de l'Hôpital Sainte-Justine.

**Keywords:** child, critical care, erythrocyte, intensive care, pediatrics, red blood cell, risk factor, transfusion.

**Financial interest disclosure:** Jacques Lacroix is a research consultant for Johnson & Johnson

**\*Corresponding author**

France Gauvin, MD, FRCPC, FAAP  
Sainte-Justine Hospital, Intensive Care Section (3e4)  
3175 Côte Sainte-Catherine  
Montreal (Quebec)  
Canada H3T 1C5  
Telephone (514) 345 4675  
Fax: (514) 345 7731  
E-mail: [france.gauvin@ssss.gouv.qc.ca](mailto:france.gauvin@ssss.gouv.qc.ca)

**Abstract**

**Objective:** To determine the incidence and to characterize the determinants of red blood cell (RBC) transfusions in critically ill children.

**Design:** Prospective, descriptive epidemiological study.

**Setting:** A single center, multidisciplinary tertiary care level university-affiliated Pediatric intensive care unit (PICU).

**Patients:** Critically ill children.

**Measurements and Main Results:** Out of 1047 consecutive admissions over a one year period, 985 cases were retained for study. At least one transfusion was given in 139 cases (14%). Incidence rate of transfusion was 304 transfusions/1000 cases.

Possible determinants of RBC transfusions were identified and prospectively monitored during PICU stay until a first transfusion event (transfused cases or TC) or up until the time of death or discharge from PICU (non-transfused cases or nTC).

Four significant determinants of a first RBC transfusion event were retained in the multivariate analysis (OR; 95%CI; p): a hemoglobin level <9.5 g/dL during PICU stay (13.26; 8.04-21.88; p< .001), an admission diagnosis of cardiac disease (8.07; 5.14-14.65; p< .001), an admission PRISM score >10 (4.83; 2.33-10.04; p< .001) and the presence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) during stay (2.06; 1.18-3.57; p= .01).

**Conclusion:** A significant proportion of critically ill children receive at least one RBC transfusion during their PICU stay. Presence of anemia, cardiac disease, severe critical illness and MODS are the most significant determinants of RBC transfusions in PICU.



## **Introduction**

The observed practice pattern of red blood cell (RBC) transfusion in the pediatric intensive care unit (PICU) is not characterized in the current literature. Published guidelines for RBC transfusions in critically ill children are based on expert opinion and derived from adult critical care experience(9, 13). Inconsistencies noted in perceived (1) and observed(3) transfusion practice patterns emphasize the need for a better understanding of the complex interactions among variables governing transfusion therapy in critically ill children. A recent literature review on adaptive responses to anemia in critically ill children and on RBC transfusion practice in the PICU concluded that additional clinical research is needed to characterize host-related and disease-specific traits that are likely to influence transfusion therapy in PICU(46). No study has been published on determinants of RBC transfusion therapy in the PICU. We therefore performed a prospective descriptive epidemiological study to determine the incidence of RBC transfusion events in a PICU and to characterize determinants of a first RBC transfusion event in critically ill children.

## **Methods**

### **Study Site**

The PICU of Sainte-Justine Hospital is a closed multidisciplinary 22-critical care bed unit, serving both medical and surgical specialties. It is based in a tertiary care university-affiliated hospital and run by board-certified pediatric intensivists. Premature infants and neonates are not admitted to the PICU, unless they need cardiac surgery or were discharged home prior to admission to the PICU. On

average, there are 1200 admissions per year with a median census of 16 patients per day.

**Study Population:**

All consecutive admissions to the PICU, from January 1<sup>st</sup>, 2000 to January 1<sup>st</sup>, 2001, were included in the study, unless they met one of the exclusion criteria. If a patient was readmitted within 24 hours of his discharge from PICU, both stays in PICU were considered as the same admission. Each readmission after more than 24 hours out of the PICU was considered as a separate case, because we considered that each admission/readmission (each case) presented a different risk of RBC transfusion. Cases were defined as transfused cases (TC) if at least one RBC transfusion was given during PICU stay, and as non-transfused cases (nTC) if no RBC transfusion was given during PICU stay.

Exclusion criteria were: age less than 40 weeks of gestation or greater than 18 years, Jehovah's Witness, diagnosis of or evolving toward brain death at admission, admission for palliative care and admission for an obstetrical condition. Teenaged pregnancy and post-obstetrical conditions were excluded because they were not considered typical of pediatric critical care medicine. Cases were also excluded if the first transfusion event was prompted by the initiation of a medical intervention that automatically dictated a RBC transfusion, like ECMO, plasmapheresis and/or the initiation of hemodialysis/ hemofiltration with a blood primed circuit.

**Data at entry into PICU**

Within 24 hours after entry into PICU, baseline data was collected for all cases, including age, gender, weight and admission diagnosis. A predictive score of

mortality, the Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM)(4), and a descriptive score of severity of multiple organ dysfunction, the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score(47) were used to describe the severity of illness on admission (during the first day in PICU). Admission diagnosis was reported as the main cause leading to admission into the PICU, according to the attending physician on the day of admission. More than one diagnosis was possible for a given case.

### **Data during PICU course**

The following data were collected in all cases during the entire stay in PICU, irrespective of transfusion status: length of mechanical ventilation, length of stay in PICU, and PICU mortality. In transfused cases, PRISM and PELOD scores were also evaluated within 24 hours before the first transfusion.

### **Determinants of RBC transfusions**

#### **Selection of determinants**

In a previous small study(3), we found that the proportion of critically ill children who received at least one RBC transfusion during their stay in PICU was 15%.

Therefore, we anticipated to observe about 150 cases with at least one transfusion event in a cohort of 1000 consecutive admissions. To ensure adequate univariate and multivariate analyses, we determined that a maximum number of 15 determinants could be measured, thereby ensuring a minimum of 10 first transfusion events per determinant under study(48).

A list of possible determinants governing a first RBC transfusion event was generated independently by six critical care staff physicians, based on a review of the available literature(8, 16, 22, 49-53), medical experience, and the results of two

surveys that we had completed before this study(1, 3). From this list, twelve determinants were chosen and considered a priori. Item restriction was performed by two critical care staff physicians and a PICU fellow; a consensus was reached using the Delphi method(54). Some of the possible determinants were related to abnormal oxygen delivery, such as ineffective circulation (hypotension), cellular dysoxia (hypoxemia), or anemia (defined as a hemoglobin (Hb) level  $\leq 9.5$  g/dL). Some others were related to the severity of illness (PRISM score, organ dysfunctions, PELOD score). Other possible determinants that were considered for analysis included age, gender, admission diagnosis, mechanical ventilation and coagulopathy. The presence or absence of each possible determinant was assessed once daily for each case, using data extracted from the hospital chart. Variables were documented as a single event that occurred at any moment in time during the prospective follow-up of a patient's stay in ICU. In transfused cases (TC), a variable was considered present as a possible determinant only if it was observed before the first RBC transfusion event; such determinant could happen many days as well as a few minutes before the first transfusion event. In cases where no transfusion was given during a PICU stay (nTC), the same list of possible determinants was evaluated for during the entire PICU stay, until death or discharge.

**Definitions of determinants:**

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) was defined and recorded as the presence of dysfunction of two or more organ systems (respiratory, cardiovascular, neurological, hematological, renal, gastro-intestinal, and hepatic), as defined by Proulx et al (5). Hypoxemia was defined by at least one of the following criteria,

whatever the level of  $\text{FiO}_2$  provided: 1) pulse oxymetry saturation below 90%; 2)  $\text{PaO}_2$  (arterial sample) below 60 mmHg; 3)  $\text{PcO}_2$  (capillary sample) below 40 mmHg (55), although less accurate, if it was the only data available and if the patient was not hypotensive (56). Hypotension was defined as a decrease in systolic blood pressure below two standard deviations of the normal value for the age of the patient (57).

Coagulopathy was diagnosed in the presence of one or more of the following abnormal findings: absolute platelet count  $< 50,000 \times 10^3/\text{mL}$ , international normalized ratio (INR)  $> 2$ , D-dimer  $> 0.5 \text{ mg/mL}$ .

The admission diagnoses were categorized into the following groups: respiratory failure, hypovolemic shock (hypovolemic and hemorrhagic shock), cardiac disease (cardiogenic shock, congenital cardiopathy and elective cardiac surgery), renal failure (acute renal failure and renal transplantation), infection (septic shock, bacterial and viral infection), trauma (trauma, severe head injury, and burns) and post-surgical (elective and urgent non cardiac surgery).

For anemia, the Hb level  $< 9.5 \text{ g/dL}$  was chosen as a significant cutoff based on the results of two surveys that we had completed (1, 3). These studies showed that the proportion of patients who received at least one RBC transfusion during their PICU stay began to increase significantly when their Hb level dropped below 9 or 10 g/dL. Blood losses induced by phlebotomy because of diagnostic testing or invasive monitoring were not assessed in this study. Blood work was performed as deemed appropriate by the attending physician.

**Dependant variable: RBC transfusion**

For transfused cases, the following data on transfusions were collected daily: 1) number of transfusion events; 2) volume of blood administered during the first transfusion event; 3) length of storage of each blood product given during a transfusion event.

A transfusion event was defined as any volume of packed RBC given to a patient. There was no standard volume required to fulfill the definition. For example, transfusion of a pediatric pack was considered one transfusion event. Similarly, transfusion of more than one unit of packed RBC at the same time was also considered one transfusion event.

In our PICU, pediatric intensivists take into account the recommendations on RBC transfusions provided by a group of Canadian experts (56). However, adherence to a strict protocol is not requested. Only pediatric intensivists and/or fellows/residents trained in critical care medicine are allowed to prescribe RBC transfusions to children admitted to our PICU.

**Data Collection and Management**

Trained research nurses and PICU fellows collected daily data in specifically designed case report forms. This information was obtained from the patient's medical chart at the bedside. Comprehensiveness of the case report form was checked by evaluating the reproducibility of data retrieved. The data collected from ten consecutive hospital chart was compared, at a two-week interval, by a research assistant. The rate of discrepancy between the two evaluations was less than 3%.

Data management was conducted and validated by staff of the Randomized Clinical Trials Unit (Jewish General Hospital of Montreal). Discrepancies between case report form and database were sought for, and corrections of misclassified variables or missing data were done by a second review of medical study charts. After these corrections, the rate of missing data was less than 2%.

### **Statistical analysis**

Results of descriptive statistics were expressed as a fraction of the total population, mean  $\pm$  standard deviation (SD) and median (range). The incidence rate of RBC transfusion was calculated as follow: total number of transfusion events (numerator) per 1000 cases (denominator).

When appropriate, continuous variables were compared using Student's t test if the variable was normally distributed or the Wilcoxon test if the variable was not. The Chi-square statistic was used for categorical variables. Results were considered statistically significant with a  $p < .05$ .

For all determinants, univariate analysis was done and odds ratio (OR) with their 95% confidence interval (CI) were calculated.

Determinants consisted of either dichotomous variables (ex: gender, Hb level  $<9.5$  g/dl, respiratory dysfunction) or continuous variables (age, admission PRISM score and admission PELOD scores). For dichotomous variables, each determinant is presented with a single OR and one p-value. For continuous variables, we separated the variable (determinants) into categories or levels (ex: age  $< 12$  months, 12-59 months, etc...) . Each level of the continuous variable was compared to the reference group and is presented with an OR. For continuous variables, a single p-value is

presented, reflecting the overall association between the variable and the risk of transfusion.

All determinants studied were based on data collected before the first transfusion in TC and on data collected during the whole PICU stay in nTC.

Multiple logistic regression was used to find the most significant determinants associated with the risk of receiving a transfusion(48). Determinants that fulfilled all the following criteria were included in the multivariate model: 1) statistically significant determinant in the univariate analysis; 2) frequency of the variable in the whole study cohort  $\geq 5\%$ ; 3) no colinearity found with another retained determinant.

All statistical analyses were done by TD, biostatistician, using SAS statistical software (SAS, release 6.11 SAS Institute Inc., Car, NC).

Scientific and ethical approval for this study was obtained from the Institutional Review Board (Ethics Committee) of the Research Center of Sainte-Justine Hospital. Due to the observational nature of this study, the Board did not request informed consent.

## **Results**

There were 1047 consecutive admissions to the PICU over one-year (Figure 1) .

There were no missed admissions. One or more readmissions occurred in 109 patients, for a total of 155 readmissions. Each admission or readmission was considered as a separate case. A priori exclusion tallied 60 cases on the basis of: age < 40 weeks of gestation (22); age > 18 years (31), Jehovah's Witness (2), obstetrical condition (2), brain death (2), and palliative care (1). Two cases were excluded a



posteriori for ECMO (1) and hemodialysis (1). No cases were lost to follow-up. A total of 985 cases were retained for analysis in this study. At least one RBC transfusion was given in 139 cases, while none was given in 846.

### **Data at Entry in PICU**

Data at entry into PICU are reported in Table 1. The most frequent admission diagnoses were respiratory failure, elective surgery (cardiac and non-cardiac) and polytrauma. . TC and nTC were comparable with respect to gender, weight and age, but differed significantly with respect to admission PRISM score, admission PELOD score, admission Hb and some admission diagnoses, namely respiratory failure, all types of surgeries, shock (septic and cardiogenic), congenital cardiopathy and acute renal failure.

### **Data during PICU stay**

Data during PICU stay of all cases are reported in Table 1. TC differed significantly from nTC in all outcomes: longer duration of mechanical ventilation, greater length of stay in the PICU and increased PICU mortality.

### **Determinants of RBC transfusions**

The frequencies of all cases with determinant in the whole cohort ( $ND^+/N$ ) as well as the number of transfused cases with determinant ( $TCD^+$ ) are reported in Table 2.

*Univariate analysis.* – As listed in Table 2, the most significant determinants on admission were: PRISM score  $>10$ ; PELOD score  $> 20$ ; Hb  $<9.5\text{g/dL}$  and some diagnoses (respiratory failure, hypovolemic/hemorrhagic shock, cardiac disease and acute renal failure). During PICU stay, the most significant determinants were:

MODS, some specific organ dysfunctions (hematologic, renal, gastric, hepatic), hypotension, coagulopathy and Hb level < 9.5 g/dL.

*Multivariate analysis.* – Four significant determinants of a first RBC transfusion event were retained in the multivariate analysis (Table 2): Hb < 9.5 g/dL during PICU stay, admission diagnosis of cardiac disease, high admission PRISM score, and presence of MODS during PICU stay. For the PRISM score, although all values > 6 were significant, higher values (>10) were more significant than values between 6 and 10: (OR: 4.83; 95%CI: 2.33-10.04 vs OR: 2.25; 95%CI: 1.10-4.58).

### **Data on RBC Transfusions**

Data on transfusions are reported in Table 3. The proportion of cases who received at least one RBC transfusion was 14.1%. The incidence rate was 304 transfusions/1000 cases.

Most transfusions (87%) were given during the first three days in PICU (Figure 2).

The number of transfusions given per TC were: one transfusion in 82; 2 to 3 transfusions in 41; 4 to 6 transfusions in 10; more than 6 transfusions in 6.

The mean pre-transfusion Hb level was  $8.8 \pm 2.6$  g/dL. The pre-transfusion level was greater than 9.5 g/dL in 30% of cases (Figure 3); the majority of these cases (78%) had a cardiac disease (congenital cardiopathy, cardiogenic shock or elective cardiac surgery).

Cases with cyanotic cardiac disease were more frequently transfused than cases with non-cyanotic cardiac disease (37% vs 17%;  $p=0.017$ ). However, there was no

significant difference between cyanotic and non-cyanotic cardiac diseases cases for PRISM scores (mean: 26 vs 28;  $p=0.14$ ) and PELOD scores (29 vs 31;  $p=0.10$ ).

Among transfused cases, distribution of RBC transfusions according to age groups was (n; %): 0-1 year (50; 36%); 1-4 years (24; 17.3%); 5-11 years (33; 23.7%);  $\geq 12$  years (32; 23%).

## **Discussion**

The benefits of transfusion in severely ill children is still a matter of debate. The results of two prospective cohort studies done in Africa suggest that the risk of mortality of hospitalized children is increased if no transfusion is given with a Hb level below 5 g/dL (55, 58). No hard data exist in the pediatric literature on the risk/benefit ratio of transfusion with a Hb level higher than 5 g/dL. A retrospective study reported that most critically ill children who present a Hb level below 6.5 g/dL received a RBC transfusion (8). The results of a survey showed a large variation of stated practice, some pediatric intensivists prescribing a RBC transfusion as soon as the Hb concentration dropped below 9 or 10 g/dL, while other were ready to wait until the Hb level dropped below 7 g/dL (1). This survey also showed that many other factors than the Hb concentration would prompt pediatric intensivists to prescribe a RBC transfusion, like age of patient, severity of illness, oxygen delivery, blood lactate level, etc (1). Clearly, more research is required in order to better characterize when a RBC transfusion must be given to critically ill children.

The primary objective of this study was to characterize determinants of RBC transfusions in critically ill children during their stay in PICU, not to find or to study

the physiologic effect of RBC transfusions (this is discussed elsewhere (46)). In the present research project, we found that anemia (defined as a Hb level below 9.5 g/dL), severity of illness on admission into PICU (PRISM score > 10), admission diagnosis of cardiac disease (congenital cardiopathy, cardiogenic shock or elective cardiac surgery) and presence of MODS during PICU stay are significantly associated with the risk of receiving a RBC transfusion.

The rationale of giving RBC transfusion to critically ill patients is frequently to treat anemia (14, 16, 54). Indeed, anemia is common in critically ill adults (48, 59). Data in pediatric ICU patients are scarce. A prospective study performed in 1991 reported that 36.7% of critically ill children experienced Hb concentrations below the normal range for age (2). In the present study, 70% of first transfusions were given when the Hb level was below 9.5 g/dL. The natural history and causes of anemia in critically ill children remain to be characterized in a prospective study. As observed in adults, critically ill children also present hypo-responsiveness to erythropoietin, which increased their risk to develop anemia (48). Other important causes of anemia encountered in intensive care, such as physiologic anemia of the newborn, malnutrition, phlebotomy and surgically induced blood losses(60), have yet to be quantified in critically ill children.

Recipients of a first RBC transfusion in this study were mainly admitted to PICU either for respiratory insufficiency or for elective surgery (mainly cardiac). Such findings have been previously reported (3, 6, 8, 10).

In this study, most cases who received a RBC transfusion despite a Hb level greater than 9.5 g/dL suffered from a cardiac disease. Cases with cyanotic cardiac disease

were more frequently transfused than cases with non-cyanotic cardiac disease, although there was no difference in severity of illness (PRISM and PELOD scores) between both groups. Critically ill children with congenital heart disease, particularly cyanotic disease, frequently receive RBC transfusions to maintain elevated Hb concentrations, sometimes as high as 15 g/dL (61, 62). This practice is based on recommended guidelines (13). Yet the benefits of such strategy have not been demonstrated (46). The significant exposure to RBC transfusions in this patient group is not without concern.

Both severity of critical illness at entry into PICU, as measured by the PRISM score, and the severity of MODS during stay, were associated with the event of a first RBC transfusion. Studies done in adults (14, 16) and children (3, 8, 10) observed that critically-ill patients who received RBC transfusions were sicker at entry in ICU. Similarly, we observed that a high admission PRISM score was also associated with the risk of a first RBC transfusion. The association of MODS with the event of a first RBC transfusion suggests that, in addition to severe critical illness at admission, the persistence and/or progression of critical illness resulting in organ dysfunction is also an important factor modulating our transfusion practice in critically ill children.

The frequency of RBC transfusion was 14% in this study completed in 2001, a proportion that was also found in the same PICU in 1997(3). Such practice pattern differs from studies performed previously in PICUs from United States (6, 7, 10), with reported frequencies ranging from 31% to 50%. Transfusion frequencies reported in adults range from 20% to 44% (14, 16, 48). A secular trend towards less RBC transfusion may explain such variation in transfusion practice, but other

explanations are possible, like differences in the case-mix of patients, severity of illness, etc.

Our mean pre-transfusion Hb concentration was 8.8 g/dL, which is similar to values reported in European (14) and American ICUs for adults(16). In this study, the majority of transfused cases received their first transfusion within 2-3 days of their admission to ICU. We observed a bimodal distribution of pre-transfusion Hb concentration (7.6-8.5 g/dL and 10.6-12.5g/dL) which suggests heterogeneity of the transfusion threshold in our study population. We believe that the higher mode reflects the higher threshold for RBC transfusion that is commonly adopted in the current post-operative management of children with congenital heart disease.

Some limitations and strengths of this study deserve a few comments. 1) The study was conducted in one center. This limits the generalizability of the study, albeit that the critical care unit of Sainte-Justine Hospital is likely comparable to most North-American multidisciplinary PICUs. 2) Readmissions were not excluded from the study, but were analyzed as separate cases, since we considered that each case presented a different risk of RBC transfusion. Although this approach can lead to a higher correlation between cases, it is considered a “real life” approach and has been used in many other studies where the objective was to analyze all patients’ stay in PICU (2, 47, 48, 55). 3) All significant determinants of RBC transfusion therapy identified in this study pertain to the first transfusion given in the PICU, and does not apply to subsequent and/or multiple transfusion events. 4) Our results may be modulated by an incorporation bias. Incorporation bias can happen in decision analysis when clinician’s decision for an intervention (RBC transfusion) is directly (very low Hb) or indirectly (cyanotic congenital heart disease) controlled by a given

variable (Hb concentration). Therefore, the relative importance of a low Hb concentration as a determinant of RBC transfusion may be inflated secondary to such incorporation bias. 5) Effects of colinearity among variables may not have been fully addressed despite efforts made to incorporate clinically relevant determinants into the multivariate analysis. 6) We did not prospectively collect data on all sources of blood loss, like phlebotomy. 7) This study was designed to find determinants of RBC transfusion in PICU. For this reason, all events occurring outside the PICU were not considered. For example, we did not collect the data from the operating room where decision to give a transfusion is driven by surgeon or anesthetist rather than pediatric intensivist. Future study should evaluate these parameters.

We also recognize that the duration of follow-up was different in transfused and non-transfused cases: the presence or absence of a determinant was collected up to the first transfusion in the former while in the latter, the determinant was checked throughout the entirety of PICU stay. This point, however, proves to be a strong attribute for this study because of two reasons: first, a cause-effect relationship between a determinant and a given outcome is possible only if the determinant happens before the outcome, which is exactly what we evaluated in this research project; second, this approach is, at worst, a conservative measure of any observable significant association between a determinant and an outcome event.

Another strength of this prospective study is that we recruited all consecutive admissions over a full one-year period, which enhances the representativeness of our findings.

The objective of this research project was not to determine when a transfusion should be given to critically ill child. Actually, this paper does not provide any evidence about this question. On the other hand, it provides data that indicate what may be determinants or risk factors of the first RBC transfusion in critically ill children. Such data are very important information for investigators wishing to undertake research projects on RBC transfusion in PICU.

In summary, our experience is the first to define specific variables that significantly increase the risk of receiving a RBC transfusion in critically-ill children. Anemia during PICU stay, defined as having a Hb < 9.5 g/dL, has been found to be the most significant determinant associated with a first RBC transfusion event. Similarly, cardiac disease and severity of illness on admission to the PICU, as well as the presence of MODS while in PICU are other significant determinants of a first RBC transfusion event. These findings should lead to a collaborative experience in a multiple center study both to ensure generalization of our findings and to characterize the natural history and causes of anemia in critically ill children. Furthermore, future randomized controlled trials on RBC transfusion practice need to ensure a balanced distribution of these determinants throughout all study groups. Finally, outcome studies are needed to evaluate whether RBC transfusions specifically offer objective benefits in the management of critically ill children with cardiac disease, severe illness, MODS and/or anemia.



**Acknowledgements**

We thank the following people for their support in the realization of this study:

Roxanne Trahan, Sabine Catherine Reinhardt-Mazein (research nurses) and the medical staff of the PICU of Sainte-Justine Hospital.

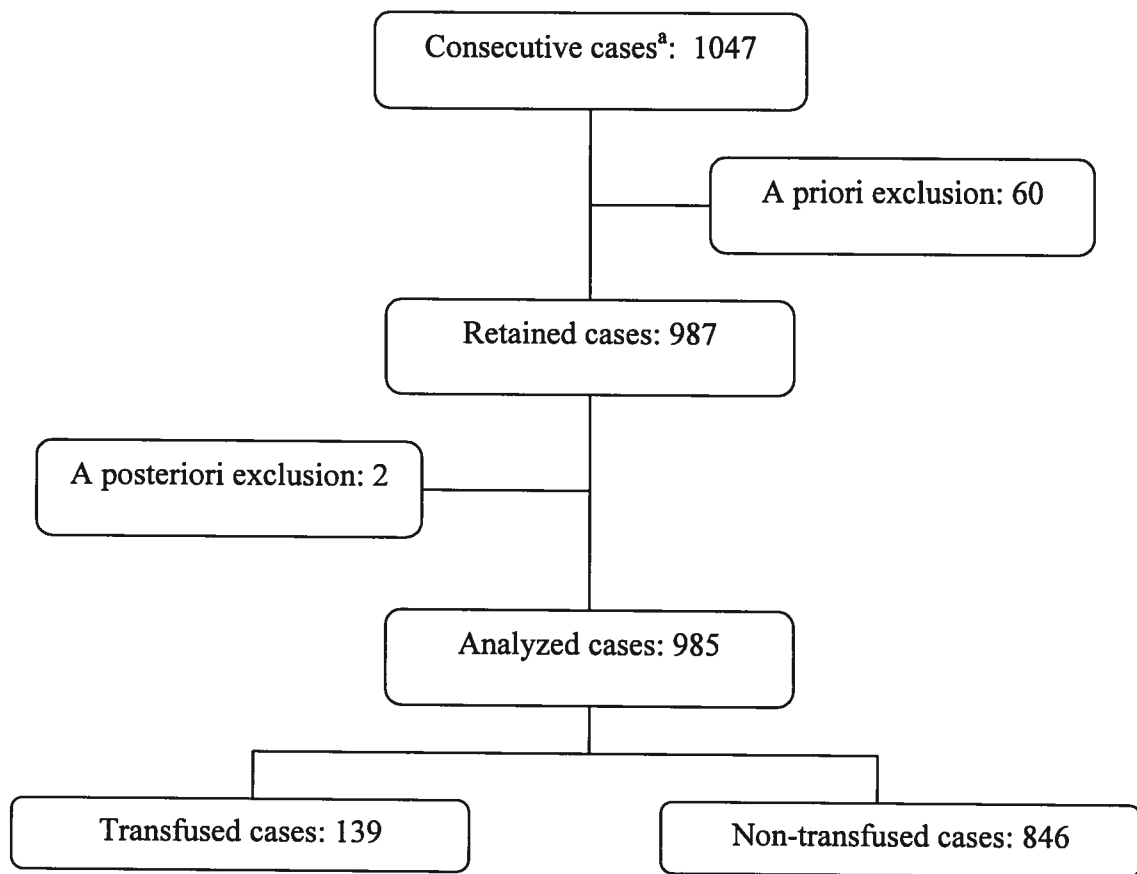
**Figure legends :**

Figure 1: Diagram of cases included in the study.

Figure 2. Number of cases receiving a first RBC transfusion according to the day since admission. RBC: red blood cell.

Figure 3. Hemoglobin level prior (within 24 hours) to the first red blood cell transfusion.

Figure 1



<sup>a</sup> Each admission/readmission was considered as a separate case.

figure 2:

□

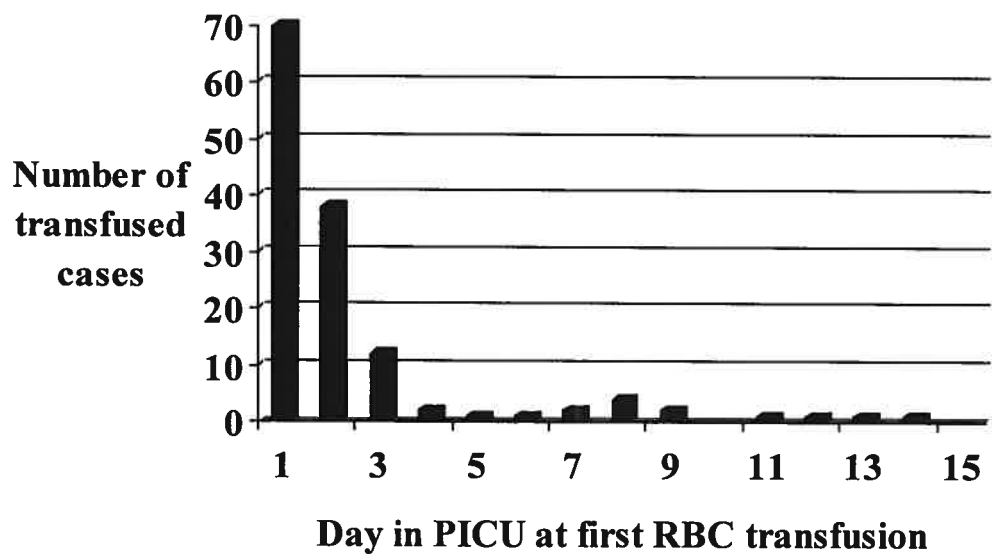
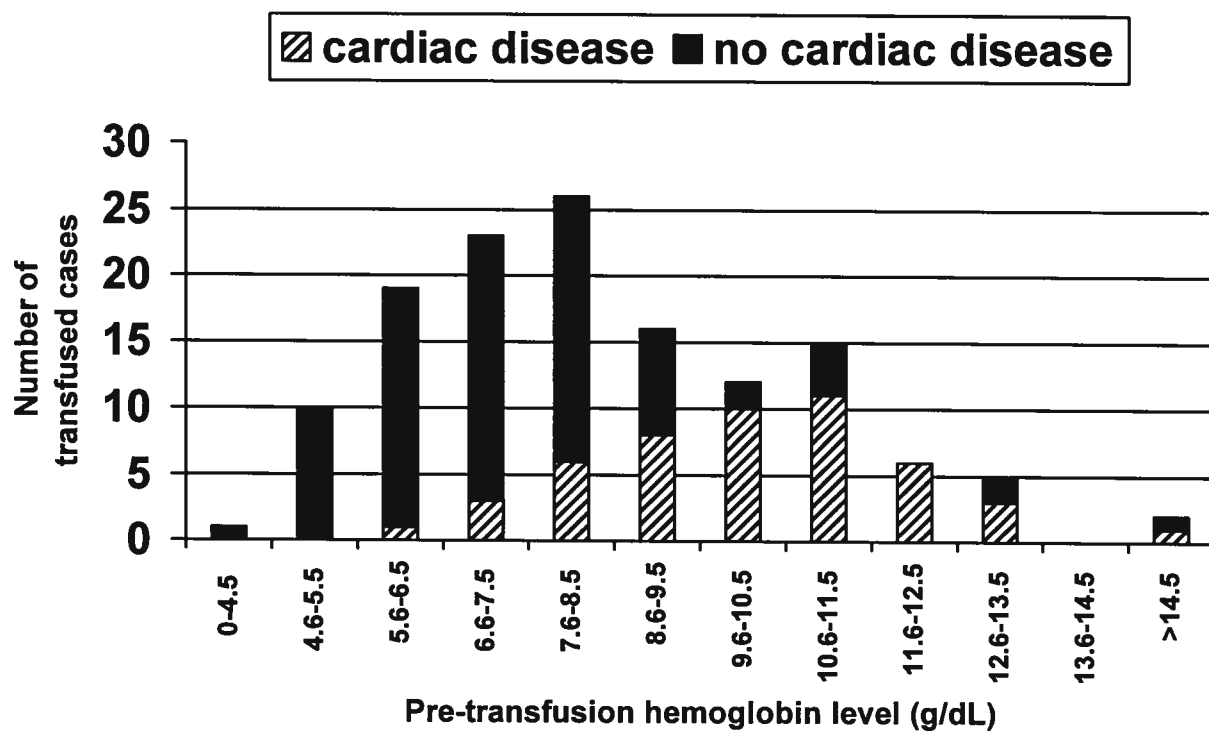


Figure 3



**Table 1 : Descriptive data of cases**

<b>Data at entry in PICU</b>	<b>All cases (N=985)</b>	<b>TC (n=139)</b>	<b>nTC (n=846)</b>
Gender (male) : n (%)	539 (54.6%)	82 (58.6%)	457 (54.0%)
Age, years <sup>a</sup>	6.1 ± 5.7	6.0 ± 5.9	6.1 ± 5.7
Weight, kg <sup>a</sup>	24 ± 21	23 ± 22	24 ± 21
PRISM score on first day <sup>a</sup>	5.7 ± 6.3	9.6 ± 9.3	5.1 ± 5.4 <sup>c</sup>
PELOD score on first day <sup>a</sup>	4.2 ± 7.0	9.5 ± 10.3	3.3 ± 5.8 <sup>c</sup>
Admission Hb <sup>b</sup>	11.4±2.5	9.5±2.7	11.8±2.3 <sup>c</sup>
Admission diagnosis <sup>d</sup> n (%)			
Respiratory failure	284 (29.3%)	81 (57.9%)	203 (21.0%) <sup>c</sup>
Elective non cardiac surgery	268 (27.2%)	19 (13.7%)	249 (29.4%) <sup>c</sup>
Elective cardiac surgery	171 (17.3%)	53 (38.1%)	118 (14.0%) <sup>c</sup>
Polytrauma	44 (4.4%)	7 (5.1%)	37 (4.4%)
Shock	27 (2.7%)	13 (9.2%)	14 (1.6%)
septic shock	17 (1.7%)	7 (5.0%)	10 (1.2%) <sup>c</sup>
cardiogenic shock	4 (0.4%)	3 (2.1%)	1 (0.1%) <sup>c</sup>
hypovolemic shock	3 (0.3%)	2 (1.4%)	1 (0.1%)
hemorrhagic shock	3 (0.3%)	1 (0.7%)	2 (0.2%)
Bacterial infection	27 (2.7%)	6 (4.3%)	21 (2.5%)
Viral infection	21 (2.1%)	1 (0.7%)	20 (2.4%)
Congenital cardiopathy	19 (1.9%)	10 (7.1%)	9 (1.1%) <sup>c</sup>
Urgent surgery	18 (1.0%)	6 (4.3%)	12 (1.4%) <sup>c</sup>
Severe head injury	16 (1.6%)	5 (3.6%)	11 (1.3%)
Acute renal failure	10 (1.0%)	5 (3.6%)	5 (0.6%) <sup>c</sup>
Other	452 (44.6%)	50 (36.0%)	402 (47.5%)
<b>Data during PICU stay</b>			
Length of mechanical ventilation (days) <sup>ac</sup>	5.4 ± 14.9	8.4 ± 12.4	4.3 ± 15.7 <sup>c</sup>
Length of stay in PICU (days) <sup>ac</sup>	2 (1-253)	3 (1-83)	2 (1-253)
PICU mortality n (%)	5.1 ± 11.4 3(1-253)	12.0 ± 16.5 6 (1-116)	4.0 ± 15.7 <sup>c</sup> 2 (1-253)
	34 (3.6%)	18 (12.9%)	17 (2.0%) <sup>c</sup>

Abbreviations: TC: transfused cases; nTC: non transfused cases; PRISM: Pediatric risk of mortality; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; PICU: Pediatric intensive care unit.

<sup>a</sup> Mean ± SD.

<sup>b</sup> Data available for 687 cases only.

<sup>c</sup> Significant difference (p < .05) between TC and nTC.

<sup>d</sup> More than one diagnosis can be attributed to one patient

<sup>e</sup> Median (range)

Table 2: Univariate and multivariate analyses

DETERMINANTS <sup>a</sup>	ND <sup>+</sup> /N (%)	TCD <sup>+</sup> /ND <sup>+</sup>	Univariate OR[95%CI]	p-value	Multivariate OR[95%CI]	p-value
<b>DATA ON ADMISSION</b>						
Age (months)						
< 12	30.0	50/295	1.21 [0.74; 1.95]	0.22		
12 – 59	23.0	24/227	0.70 [0.40; 1.23]			
60- 143	24.6	33/242	0.93 [1.55; 1.58]			
≥ 144 (reference group)	22.4	32/221				
Gender						
Male	54.6	82/538	1.23 [0.85;1.77]	0.26		
Admission PRISM score <sup>b</sup>						
> 10	15.9	48/157	6.89[3.64;13.04]	<0.0001	4.83[2.33; 10.04]	<0.001
6-10	23.9	36/235	2.82[1.48;5.40]		2.25[1.10; 4.58]	
1-5	36.5	40/359	1.96[1.04;3.69]		1.65[0.83; 3.29]	
0 (reference group)	43.2	14/233				
Admission PELOD score						
> 20	4.8	20/48	16.11[7.66;33.87]	<0.0001		
11-20	12.9	47/127	13.25[7.32;24.00]			
1-10	39.1	54/385	3.68[2.12;6.40]			
0 (reference group)	43.2	18/424				
Admission Hb level < 9.5 g/dL	23.1	64/159	6.03[4.01;9.07]	<0.0001		
Admission diagnosis						
Respiratory failure <sup>b</sup>	28.7	80/283	4.29[2.96;6.23]	<0.0001		
Hypovolemic/hemorrhagic shock	2.6	12/26	5.62[2.54;12.41]	<0.0001		
Cardiac disease <sup>b</sup>	18.2	55/179	3.81[2.58;5.63]	<0.0001	8.07[5.14; 14.65]	<0.001
Acute renal failure	1.2	6/12	6.32[2.01;19.87]	0.0003		
Infection	4.8	6/47	0.89[0.37;2.13]	0.78		
Trauma	6.5	12/64	1.44[0.75;2.77]	0.27		
Post-surgical (non-cardiac)	29.0	25/286	0.49[0.31;0.77]	0.002		
<b>DATA DURING STAY<sup>c</sup></b>						
MODS <sup>b</sup>	10.2	37/100	4.51[2.86;7.11]	<0.0001	2.06[1.18;3.57]	0.01
Respiratory dysfunction	36.0	62/293	1.52[1.06;2.19]	0.02		
Cardiovascular dysfunction	3.2	1/32	0.19[0.03;1.41]	0.07		
Neurologic dysfunction	3.9	9/38	1.95[0.90;4.21]	0.08		
Hematologic dysfunction <sup>b</sup>	5.4	24/53	5.88[3.31;10.45]	<0.0001		
Renal dysfunction	1.9	9/19	5.79[2.31;14.51]	<0.0001		
Gastro-intestinal dysfunction	0.004	3/4	18.7[1.92;181.82]	0.0005		
Hepatic dysfunction	0.1	8/14	8.55[2.92;25.06]	<0.0001		
Mechanical Ventilation	34.4	53/339	1.21[0.83;1.75]	0.32		
Hypoxemia	5.3	13/52	2.13[1.11;4.11]	0.02		
Hypotension <sup>b</sup>	5.0	15/49	2.89[1.53;5.46]	0.0007		
Coagulopathy <sup>b</sup>	20.7	52/204	2.73[1.86;4.01]	<0.0001		
Hb level < 9.5 g/dL <sup>b</sup>	21.7	81/214	7.47[5.09;10.99]	<0.0001	13.26[8.04; 21.88]	<0.001

Abbreviations: N=total number of cases in cohort (985); TCD<sup>+</sup> = number of transfused cases with determinant; ND<sup>+</sup> = total number of cases with determinant; PRISM: Pediatric risk of mortality score; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction score; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; OR: odds ratio; CI: confidence interval; Hb: hemoglobin.

<sup>a</sup> Each determinant is defined on a separate line. Determinants consists of either dichotomous variables (ex: gender, Hb level <9.5 g/dl, respiratory dysfunction) or continuous variables (age, admission PRISM score and admission PELOD scores). For continuous variables, we separated the variable into levels. Each level of the variable is compared to the reference group.

<sup>b</sup> Determinants included in the multivariate analysis

<sup>c</sup> Data before the first transfusion for transfused cases; data during the whole stay in PICU for non-transfused cases.

**Table 3 : Data on red blood cell transfusions**

Transfused cases (with at least one transfusion given): n (%)	139/985 (14.1%)
Incidence rate of transfusion (transfusion events/1000 cases)	304
Volume of blood during first transfusion (mL/kg) <sup>a</sup>	17.7 ± 14.2; 12.5 (1.7-66.6)
Hemoglobin level prior to first transfusion (g/dL) <sup>ab</sup>	8.8 ± 2.6; 8.4 (4.1-16.1)
Time from entry to first transfusion (days)	2.5 ± 3.10; 1 (1-24)
PRISM score <sup>ab</sup>	10.1 ± 9.2; 10 (0-70)
PELOD score <sup>ab</sup>	10.7 ± 10.7; 11 (0-71)
Length of storage of packed RBC units (days) <sup>a</sup>	23.2 ± 12.3 (1-42)

Abbreviations: PRISM: Pediatric risk of mortality; PELOD: Pediatric logistic organ dysfunction.

<sup>a</sup> Mean ± standard deviation; median (range).

<sup>b</sup> Measured within 24 hours prior to first transfusion.



**TROISIÈME CHAPITRE: DISCUSSION**

## DISCUSSION GÉNÉRALE ET CONCLUSION

L'objectif de l'étude que nous avons réalisée était d'identifier les déterminants d'un premier événement transfusionnel (TGR) pendant le séjour en SRP d'enfants gravement malades. Les déterminants plutôt que les justifications de transfuser ont été recherchés puisque nous ne voulions pas définir les indications de TGR en SRP, mais plutôt mieux caractériser la population à risque de recevoir une TGR, ainsi que les variables observées pendant le séjour en SRP qui étaient associées à un risque augmenté de recevoir une TGR. De telles données sont indispensables pour la rédaction d'essais cliniques et d'études interventionnelles ultérieures concernant la pratique transfusionnelle en SRP.

L'étude qui a été élaborée dans ce projet de maîtrise est une étude de type cohorte observationnelle prospective, car ce devis est idéal pour la recherche où l'association entre plusieurs variables prédictives (déterminants d'une première transfusion) avec une intervention (l'événement de recevoir une première transfusion) est recherchée. Cependant certains points importants doivent être clarifiés sur la réalisation de l'étude.

### **Population étudiée**

La population étudiée comprenait toutes les admissions consécutives (1047) à l'unité de réanimation de l'Hôpital Sainte-Justine, sur une année complète. Les réadmissions n'ont pas été exclues de cette population, mais considérées comme un cas séparé, ayant un risque différent de recevoir une TGR. Cent-neuf patients étudiés ont été

réadmis une fois ou plus pour un nombre total de 155 réadmissions. Cette approche, dénommée 'real life approach', n'est pas optimale sur le plan statistique, car certains patients reviennent plus d'une fois dans l'équation. Par contre, c'est la meilleure approche quand on veut trouver les facteurs de risque ou les déterminants d'une variable dépendante donnée, comme la TGR, pour une population donnée, comme une série de cas consécutifs traités en SRP. En effet, les analyses sont alors faites sur toute la population d'intérêt, ce qui permet de tirer des conclusions applicables pour la dite population. Nous avons donc choisi l'approche méthodologique la plus pratique, une décision qui est souvent prise par les chercheurs qui tentent de caractériser des facteurs de risque ou des déterminants chez des patients traités en réanimation. Certains exemples d'études publiées utilisant cette méthode sont: 1) une étude de facteurs de risque d'hémorragie de stress acquise en SRP (2); 2) une étude sur les infections respiratoires nosocomiales en SRP (63); 3) le développement d'échelles clinimétriques comme le PRISM (4) et le PELOD (47). Cette 'real life approach' permet d'évaluer les risques d'un échantillon représentatif de la population à l'étude (les enfants traités en réanimation), ce qui augmente le pouvoir de généralisation externe.

Les critères d'exclusion de cette étude ont permis de concentrer l'étude sur une population précise par rapport au risque d'avoir une première TGR. C'est ainsi que nous avons exclu les Témoins de Jehovah parce que le risque de recevoir une TGR est théoriquement nul chez ces patients. Inversement, nous avons exclu les patients en choc hémorragique, car tous ces patients reçoivent une TGR. Il est évident que nos résultats ne peuvent s'appliquer aux patients exclus, mais les critères d'exclusion que

nous avons retenus ont permis de retenir pour analyse seulement les patients vraiment à risque de recevoir une TGR..

### **Mesure d'association/ stratégie analytique :**

La mesure d'association entre un déterminant et le statut transfusionnel a été calculée par un rapport de cotes (« odds ratio »). Des rapports de cotes non ajustés ont été calculés pour chaque déterminant par analyse univariée, ce qui a permis l'identification de plusieurs déterminants associés à l'administration d'une première transfusion. Ensuite, une analyse multivariée a été faite pour identifier les déterminants les plus importants et pour mesurer la contribution indépendante de chaque déterminant retenu. Les déterminants retenus pour l'analyse multivariée devaient satisfaire les critères suivants : 1) déterminant statistiquement significatif lors de l'analyse univariée; 2) fréquence de la variable observée de plus de 5% dans la cohorte entière; 3) absence de colinéarité retrouvée avec un autre déterminant retenu pour l'analyse. Un choix réfléchi des déterminants les plus cliniquement significatifs a été préféré à une sélection automatisée de tous les déterminants statistiquement significatifs retrouvés à l'analyse univariée puisque la première méthode nous semblait meilleure pour optimiser la valeur clinique des déterminants retenus.

### **Limitations rencontrées**

#### ***Colinéarité***

L'analyse logistique multivariée est l'analyse de choix lorsqu'on cherche à déterminer la contribution indépendante de plusieurs variables pour un événement donné, mais une limitation de cette analyse, due à la colinéarité possible, doit être

mentionnée. En effet, l'effet anticipé de colinéarité entre déterminants constitue un problème qu'on risque de rencontrer lors d'une analyse logistique multivariée. L'effet de colinéarité entre variables indépendantes se voit lorsque des variables choisies pour l'analyse logistique multivariée partagent certaines caractéristiques qui les amène à influencer de façon similaire la variable dépendante à l'étude. Une telle colinéarité se produit par exemple lorsqu'une variable se trouve partiellement ou totalement présente dans une autre variable, comme c'est le cas pour la glycémie et le score de PRISM, la glycémie étant contenue dans le score de PRISM. Il peut y avoir colinéarité pour des raisons physiologiques, comme c'est le cas pour la  $\text{PaO}_2$  et l'insuffisance respiratoire, cette dernière causant souvent une chute de la  $\text{PaO}_2$ . Dans ces exemples, la colinéarité est assez évidente et il est facile d'en prévoir la présence. La chose peut s'avérer beaucoup plus difficile pour d'autres déterminants possibles. Il faut vérifier l'indépendance, donc l'absence de colinéarité, des variables incluses dans une analyse multivariée en ayant recours aux bonnes méthodes statistiques. Nous avons essayé de minimiser l'effet de colinéarité en choisissant seulement les déterminants les plus cliniquement significatifs et sans interaction prévisible avec un autre déterminant. Par exemple, nous n'avons pas choisi la variable « hypoxémie » pour l'analyse multivariée puisqu'il y avait une colinéarité avec « respiratory failure ». Similairement, nous n'avons pas choisi d'étudier le taux d'hémoglobine  $< 9.5 \text{ g/dL}$  à l'admission du à la colinéarité avec le déterminant du taux d'hémoglobine  $< 9.5 \text{ g/dL}$  pendant le séjour en SIP, qui comprenait la valeur à l'admission.

***Biais d'incorporation :***

Les résultats de cette étude peuvent avoir été influencés par un biais d'incorporation. Un biais d'incorporation peut se produire lorsque certaines propriétés d'un déterminant ou d'un facteur de risque sont partagées par la variable dépendante à l'étude. Par exemple, il y a un biais d'incorporation si l'on utilise le score de PRISM pour décider de commencer un contrôle plus serré de la glycémie, car la glycémie est un des éléments du score de PRISM. Dans notre étude, la décision d'administrer une transfusion a pu être directement ou indirectement influencée par certaines variables comme un transport d'oxygène abaissé, car le taux d'hémoglobine fait partie de l'équation mesurant le transport en oxygène et fait aussi partie des critères de succès de la transfusion. Un biais d'incorporation a pu amplifier artificiellement le lien entre certains déterminants et les transfusions observées.

#### **Incidence et déterminants de la TGR en soins intensifs pédiatriques :**

Cette étude a démontré une fréquence de TGR de 14% et un taux d'incidence de 304 transfusions/ 1000 cas. Les résultats de cette étude révèlent que l'administration d'une première TGR en SRP est influencée par des déterminants différents à des moments différents :

1. à l'admission: un diagnostic principal de cardiopathie et/ou un score de PRISM élevé à l'admission;
2. pendant le séjour au soins: une anémie et/ou la présence du syndrome de défaillance multiviscérale.

Ces trouvailles illustrent que la pratique transfusionnelle en SRP est influencée autant par l'état initial du patient que par des événements susceptibles de se produire pendant le séjour passé en SRP. Il nous semblait important d'étudier les variables

disponibles tout au long du séjour, en plus de celles de l'admission, car ceci est pertinent cliniquement pour les réanimateurs. Par ailleurs, nous n'avons pas tenté d'établir une équation pour évaluer dès l'admission en SRP le risque de recevoir une TGR au cours du séjour aux soins intensifs puisque nous n'avons pas étudié seulement des variables présentes à l'admission.

L'identification du réanimateur et la justification de transfuser évoquée directement par le réanimateur n'ont pas été recherchées dans cette étude. Lorsque cette étude s'est effectuée, le SRP de l'hôpital Sainte-Justine était géré par 7 réanimateurs pédiatres et par 2 à 5 fellows en réanimation pédiatrique. De plus, plusieurs résidents étaient de garde à tour de rôle. Il nous a paru impossible de pouvoir recueillir des données de qualité portant sur l'identification et la justification précise évoquée par chaque réanimateur et pour chaque transfusion. De plus, le nombre de prescripteurs aurait probablement été trop grand pour permettre une analyse appropriée.

### **Anémie**

Dans cette étude, l'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine plus bas que 9.5 g/dL. Cette définition a été choisie de façon empirique en se basant sur l'expérience antérieure de Laverdière et al (1) qui a démontré que le seuil d'hémoglobine pré-transfusionnelle le plus fréquemment choisi par les réanimateurs pédiatriques était entre 9.0 à 10.0 g/dL. Ainsi nous avons choisi empiriquement de distinguer, dans la population recevant une TGR, les patients avec une hémoglobine plus basse que 9.5 g/dL de ceux avec une hémoglobine plus haute que 9.5 g/dL. Le choix du seuil d'hémoglobine aurait certainement pu être différent puisqu'il n'y a pas, dans la

littérature actuelle, de seuil d'hémoglobine clair à partir duquel transfuser, seuil qui traduirait un degré d'anémie non tolérable pour le patient.

L'analyse de l'hémoglobine par une variable continue aurait pu apporter plus d'information sur la progression de l'anémie durant le séjour au SRP et aurait pu permettre de caractériser la pratique transfusionnelle en fonction de plusieurs niveaux d'hémoglobine. Ainsi, nous aurions pu identifier les seuils pré-transfusionnelles d'hémoglobine en fonction de plusieurs affections pédiatriques. Malheureusement, il fut impossible d'obtenir cette information tous les jours, à cause de contraintes en personnel. Par ailleurs, la description épidémiologique de l'anémie en SRP ne faisait pas partie des objectifs cette étude et sera évaluée dans une étude ultérieure.

Finalement, les résultats de notre étude n'apportent aucune information sur les causes d'anémie observées dans la population en SRP. Une étude multicentrique est actuellement en cours dans plusieurs SRP pour répondre à cette question et pour vérifier par exemple si les prélèvements sanguins sont en cause.

Cette étude démontre que les cas transfusés sont souvent anémiques dès l'admission et que plus de la moitié des cas transfusés demeurent anémiques jusqu'au moment de recevoir leur première transfusion. Ces trouvailles concordent avec celles décrites dans des études antérieures (6, 8) en SRP. Cette étude démontre aussi que dans près de 60% des cas transfusés, seulement un événement transfusionnel est vécu durant le séjour en SR et la transfusion en question est généralement administrée durant les premiers trois jours suivant l'admission. De plus, dans deux tiers des cas transfusés, le taux d'hémoglobine avant la transfusion est en bas de 9.5 g/dL. Ces dernières données soulignent l'importance de l'anémie comme déterminant de la pratique transfusionnelle en SRP.



Le seuil minimal acceptable d'hémoglobine demeure inconnu en SRP. L'expérience adulte (26) suggère qu'en général, les patients adultes hémodynamiquement stables traités en SR peuvent tolérer un taux d'hémoglobine autour de 7.0 à 9.0 g/dL, et que l'administration d'une TGR peut être évitée jusqu'à un taux d'hémoglobine en bas de 7.0 g/dL. Une étude de type cohorte prospective de 2433 enfants admis durant une période de 12 mois à un centre hospitalier du Kenya (endroit endémique pour le paludisme) a démontré une fréquence transfusionnelle de 20% (64). Vingt-neuf pourcent des patients admis présentaient un taux d'hémoglobine plus bas que 5.0 g/dL. Une diminution de la mortalité a été observée suite à une transfusion pour les enfants présentant un taux d'hémoglobine plus bas que 4.7 g/dL et des symptômes et signes d'une détresse respiratoire. English et al. (58), dans une étude épidémiologique combinée rétrospective/prospective, ont évalué l'effet de la TGR sur la mortalité des enfants admis à un centre hospitalier pédiatrique en Afrique durant les années 1998 à 2000. Dans cette étude, une TGR était donnée seulement si l'enfant présentait un taux d'hémoglobine  $\leq 5.0$  g/dL et en présence d'une détresse respiratoire, ou un taux  $< 4.0$  g/dL. Parmi les 9968 patients étudiés, 1516 enfants avaient une anémie grave (hémoglobine  $\leq 5.0$  g/dL) et parmi ces derniers, seulement 984 (65%) patients ont reçu une TGR. Chez ces patients, une altération de l'état général (y compris l'état neurologique), une détresse respiratoire, et une anémie grave étaient associés à une mortalité augmentée selon les rapports de cotes ajustées calculées par régression logistique : l'état général (OR 7.4, 95% CI 4.2-13.1), une détresse respiratoire (OR 4.1, 95% CI 2.2-7.4), et une anémie grave (OR 2.5, 95% CI 1.4-4.5). Dans cette étude, la transfusion avait un effet protecteur (OR 0.28, 95% CI 0.15-0.53). Ces études suggèrent que le seuil minimal acceptable d'hémoglobine se

trouve probablement en haut d'un taux de 5.0 g/dL chez l'enfant hospitalisé. Par ailleurs il n'est peut-être pas raisonnable de généraliser ceci aux patients pédiatriques d'Amérique du Nord, car les populations ne sont pas nécessairement comparables.

### **Sous-populations à risque**

Cette étude révèle qu'il existe des groupes spécifiques à risque de recevoir une TGR. Chez les cas transfusés, les diagnostics d'admission suivants sont plus souvent observés : défaillance respiratoire, tout type de chirurgie, choc (septique et cardiogénique), cardiopathie congénitale, insuffisance rénale. Ces trouvailles sont comparables avec celles décrites ailleurs chez l'adulte (14, 16) et chez l'enfant (3, 8). Les patients avec cardiopathie congénitale, cyanogène en particulier, représentent un sous-groupe très à risque pour la TGR, ceci étant dû en partie à la pratique traditionnelle observée en SRP qui consiste à maintenir un taux d'hémoglobine élevé, parfois aussi haut que 150 g/dL, chez ce genre de patients (61, 62). Dans notre étude, les cas ayant une cardiopathie cyanogène étaient plus souvent transfusés que les cas avec cardiopathie non cyanogène et que les cas sans cardiopathie. De plus, les cas qui ont été transfusés malgré un taux d'hémoglobine > 9.5 g/dL avaient fréquemment une cardiopathie. Cependant, les effets bénéfiques d'une telle pratique demeurent controversés (65). De plus, l'exposition élevée aux produits sanguins dans ce groupe de patients présente des risques importants. La cardiopathie congénitale co-existe souvent avec une immunodéficiência comme la maladie de Di George, un état reconnu plus susceptible à la transmission d'infection à cytomégalovirus et à l'acquisition de la maladie du greffon contre l'hôte (*transfusion associated graft-versus-host disease*) (12, 66). Par conséquent, les recommandations transfusionnelles en vigueur pour ce

type de patient exigent l'administration seulement de TGR déleukocytés et irradiés (12, 67).

Finalement, cette étude n'a pas évalué de façon exhaustive tous les possibles sous-groupes de patients à risque de recevoir une TGR. Par exemple, les patients ayant une maladie néoplasique (68) ou ayant subi une chirurgie orthopédique (50) ont, dans des études antérieures, été associés à un risque augmenté de recevoir une TGR. Puisque ces diagnostics n'ont pas été spécifiquement recherchés dans notre étude, nous n'avons pas pu caractériser les patients atteints de ces pathologies.

#### **Gravité de la maladie / syndrome de défaillance multiviscérale**

Cette étude a démontré que la gravité de la maladie à l'admission, mesurée par l'échelle de PRISM, et la présence du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) pendant le séjour en SRP, étaient associés avec l'administration d'une première TGR. L'échelle de PRISM (4) est une échelle clinimétrique qui a été construite et validée pour évaluer la gravité de l'état des patients admis dans un SRP et pour prédire la mortalité chez ces patients : un score élevé indique que la maladie est grave et que le risque de décès est élevé. L'analyse multivariée démontre que, pour le score de PRISM, l'association est significative pour toute valeur > 6 mais qu'une valeur > 10 est encore plus significative (OR : 4.83; 95%CI : 2.33-10.04 vs OR : 2.25; 95%CI : 1.10-4.58). Cette trouvaille concorde avec les résultats de plusieurs études descriptives chez l'adulte (14, 16) et l'enfant (3, 8, 10). Cette relation est probablement due au fait qu'une gravité élevée de maladie au départ détermine en partie l'évolution de la maladie durant le séjour ainsi que la susceptibilité aux complications qui pourront résulter en l'administration d'une TGR.

Par exemple, Chaibou et al (2) démontrent qu'un score de PRISM  $\geq 10$  à l'admission est un facteur de risque indépendant pour l'acquisition d'une hémorragie gastro-duodénale de stress cliniquement significative, ce qui résulte souvent en l'administration d'une TGR (2).

D'autre part, notre étude démontre que le SDMV pendant le séjour en SRP est associé de façon indépendante avec le fait de recevoir une première TGR. Ceci suggère que la gravité de la maladie au moment de recevoir une transfusion représente un risque distinct du risque de transfusion relié à l'état retrouvé à l'admission. Ceci résulte du fait que l'état initial de la gravité de la maladie du patient, même si reliée au SDMV, ne peut pas prédire l'évolution éventuelle de la maladie en cours pendant le séjour en SRP. Les résultats provenant de l'analyse univariée suggèrent que certaines dysfonctions viscérales (hématologique, rénale, gastro-intestinale, ou hépatique) pourraient être plus importantes par rapport au risque de recevoir une TGR.

### **Le devenir du patient : l'effet de la TGR**

En accord avec l'expérience déjà rapportée (3, 14, 16, 69) (8), cette étude démontre une morbidité et une mortalité plus élevée chez les cas transfusés. Les raisons exactes pour cela ne sont pas entièrement connues, mais certaines études (26) suggèrent que la thérapie transfusionnelle peut elle-même contribuer à un risque accru de mortalité. La TGR, en plus d'être un marqueur de risque, peut donc être un vrai facteur de risque de mortalité en SR. Cependant, il n'y a pas d'étude pédiatrique qui prouvent ce lien. L'expérience de Hébert et al (26) associe une mortalité augmentée avec une pratique transfusionnelle libérale. Les expériences prospectives

de Corwin et al (16) ainsi que de Vincent et al (14) suggèrent que la transfusion est indépendamment associée à une morbidité et une mortalité élevées même en contrôlant pour l'hémoglobine de base et la sévérité de la maladie. Notre étude n'était pas conçue pour évaluer la relation entre la TGR et la mortalité ou la morbidité et donc nous ne pouvons pas conclure que la TGR cause une morbidité plus élevée chez les cas transfusés.

L'accumulation de substances inflammatoires induites par la conservation du culot globulaire, et les leucocytes provenant de culots non déleukocytés pourraient induire ou amplifier un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), lequel peut déclencher ou empirer un SDMV. Une revue de la littérature concernant l'effet de la durée de conservation de concentrés globulaires effectuée par Ho et al (70) souligne plusieurs conséquences associées à l'entreposage des culots globulaires : une mortalité augmentée, un séjour hospitalier/soins intensifs prolongé, un taux de SDMV plus élevé, un taux d'infections nosocomiales augmenté et une oxygénation tissulaire diminuée. Malgré ces résultats, l'expérience actuelle ne permet pas encore de recommander une durée particulière de conservation d'un culot globulaire. La durée moyenne d'entreposage dans notre étude était de  $23.2 \pm 12.3$  jours, comparable à celle rapportée dans l'expérience adulte de Corwin et al ( $21.3 \pm 11.4$  jours) (16). Une étude rétrospective de Boswinkel et al (7) rapporte une durée d'entreposage des culots globulaires entre 14 à 28 jours pour 60% de transfusions données dans un SRP.

### **Conclusion**

La thérapie transfusionnelle exercée en milieu de réanimation pédiatrique nécessite, selon nous, une réévaluation. Les données de cette étude dévoilent que la décision de

transfuser dans les SRP est influencée par des déterminants spécifiques présents au moment de l'admission ou acquis pendant le séjour en soins intensifs pédiatriques. L'anémie pendant le séjour en soins intensifs est le plus important déterminant, suivi par un diagnostic à l'admission de cardiopathie, un score de PRISM élevé à l'admission et la présence d'un SDMV au cours du séjour aux soins intensifs. Ces résultats ont aidé à la planification et à la réalisation d'une étude multicentrique pédiatrique qui vient tout juste de se terminer, mais dont les résultats n'ont pas encore été analysés. Cette étude a été menée par le « Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network », un groupe regroupant 55 SRP nord-américains. Cette étude permettra de vérifier les résultats de notre étude quand aux déterminants des TGR données en soins intensifs pédiatriques; elle permettra aussi de trouver quelles sont les causes d'anémie observée en SRP.

La fréquence transfusionnelle de 14% rapportée dans notre étude a été importante pour déterminer la taille d'échantillon nécessaire et ainsi aider à la planification d'un essai clinique multicentrique randomisé présentement en cours, l'étude TRIPICU (Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units). Cet essai clinique d'équivalence implique 20 SRP dans quatre pays (Belgique, Canada, États-Unis d'Amérique, Royaume-Uni). Les déterminants identifiés pendant l'étude qui fait l'objet de ce mémoire de maîtrise ont été utilisés pour choisir les critères d'inclusion et d'exclusion et pour identifier les co-interventions à surveiller pendant l'essai clinique en question. L'étude TRIPICU a été conçue pour vérifier si l'évolution des patients traités en SRP est semblable s'ils reçoivent plus ou moins de TGR. Finalement, notre étude ouvre la porte à d'autres études ultérieures qui devront chercher à mieux définir les effets de la TGR sur la morbidité et la mortalité, en

particulier chez les enfants anémiques, porteurs de cardiopathie, ou gravement malades avec évidence de défaillance multiviscérale.

## **QUATRIÈME CHAPITRE : BIBLIOGRAPHIE**



**Références:**

1. Laverdière C, Gauvin F, Hébert PC, Infante-Rivard C, Hume HA, Toledano JT, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002;3:335-340.
2. Chaibou M, Tucci M, Dugas MAF, C"à", Proulx F, Lacroix J. Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *Pediatrics* 1998;102/(4):933-938.
3. Gauvin F, Chaibou M, Leteurte S, Toledano B, Hume HA, Proulx F, et al. Transfusion de concentré globulaire en réanimation pédiatrique. *Réanimation Urgences* 2000;9:339-44.
4. Pollack MM, Ruttiman UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine* 1988;16:1110-1116.
5. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, al e. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109:1033-7.
6. Dixit MP, Farias K, Bracamonte E, LeFebvre P, Duh MS, Samson M, et al. A retrospective study of anemia and transfusion practices in the pediatric intensive care unit. *Critical Care Medicine* 2003;31(2):A77.
7. Boswinkel J, Srinivasan V, Eder A, Friwedman D, Nadkarni V. Age of transfused erythrocytes is not an independent mortality risk factor for critically ill children at a children's hospital. *Critical Care Medicine* 2003;31(2):A76.
8. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NLC. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *Journal of Pediatrics* 2003;142(123-7).
9. Hume AH, Kronick JB, Blanchette VS. Review of the literature on allogeneic red cell and plasma transfusions in children. *Canadian Medical Association Journal* 1997;156(S11):S41-S49.
10. Weldon BC, Conner D, Walther WJ. Red blood cell transfusion practice in critically ill children. *Critical Care Medicine* 2003;31(2):A135.
11. Hume HA, Limoges P. Perioperative blood transfusion therapy in pediatric patients. *American Journal of Therapeutics* 2002;9(5):396-405.
12. Hume AH, Preiksaitis JB. Transfusion associated graft-versus-host disease, cytomegalovirus infection and HLA alloimmunization in neonatal and pediatric patients. *Transfusion Science* 1999;21(1):73-95.

13. Roseff SD, Luban NLC, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion* 2002;42:1398-1413.
14. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, Gattinono L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Journal of the American Medical Association* 2002;288(12):1499-1507.
15. Hébert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicenter cohort study. *Critical Care* 1999;3:57-63.
16. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill- Current clinical practice in the United States. *Critical Care Medicine* 2004;32(1):39-52.
17. Corwin HL, Parsonnet KC, Gettinger A. RBC Transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest* 1995;108(3):767-71.
18. Chohan SS, McArdle F, McClelland DBL, Mackenzie SJ, Walsh TS. Red cell transfusion practice following the transfusion requirements in critical care (TRICC) study: prospective observational cohort study in a large UK intensive care unit. *Vox Sanguinis* 2003;84:211-218.
19. Craig JF, Bellomo R, Finfer SR, Lipman J, Chapman M, Boyce NW, et al. Appropriateness of red blood cell transfusion in Australasian intensive care practice. *Medical Journal of Australia* 2002;177:548-551.
20. Boralessa H, Rao MP, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H, et al. A survey of physicians' attitudes to transfusion practice in critically ill patients in the UK. *Anesthesia* 2002;57:584-605.
21. Gibson BES, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Hematology* 2004;124:433-453.
22. Hébert PC, Wells G, Martin C, Tweeddale M, Marshall J, Blajchman M, et al. A Canadian survey of transfusion practices in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 1998;26:482-487.
23. Council NHaMR. National Health and Medical Research Council " Clinical practice guidelines: appropriate use of red blood cells. NHMRC 2001.
24. Armano R, Proulx F, Toledano BJ, Lacroix J. Le syndrome de défaillance multiviscérale pédiatrique en salle d'urgence. *Urgence Pratique* 2002;53:11-4.

25. Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Critical Care Medicine* 2003;31(12):S658-S667.
26. Hebert PC, Wells G, Blajcham M, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *New England Journal of Medicine* 1997;340(6):409-417.
27. Napolitano LM, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill. *Critical Care Clinics* 2004;20:255-268.
28. Gramm J, Smith S, Gamelli RL, Dries DJ. Effect of transfusion on oxygen transport in critically ill patients. *Shock* 1996;5(3):190-3.
29. Dietrich KA, Conrad SA, Hebert CA, Levy GL, Romero MD. Cardiovascular and metabolic response to red blood cell transfusion in critically ill volume-resuscitated nonsurgical patients. *Critical Care Medicine* 1990;18(9):940-4.
30. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, Renes E, Rodriguez-Diaz R, Liste D. Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Critical Care Medicine* 1993;21(9):1312-8.
31. Fernandes CJJ, Akamine N, De Marco FV, De Souza JA, Lagudis S, Knobel E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Critical Care* 2001;5(6):362-7.
32. Mink RB, Pollack MM. Effect of blood transfusion on oxygen consumption in pediatric septic shock. *Critical Care Medicine* 1990;18(10):1087-91.
33. Lucking SE, Williams TM, Chaten FC, Metz RI, Mickell JJ. Dependence of oxygen consumption on oxygen delivery in children with hyperdynamic septic shock and low oxygen extraction. *Critical Care Medicine* 1990;18(12):1316-9.
34. Grant MJ, Huether SE, Witte MK. Effect of red blood cell transfusion on oxygen consumption in the anemic pediatric patient. *Pediatric Critical Care Medicine* 2003;4(4):459-464.
35. Conrad SA, Dietrich KA, Hebert CA, Romero MD. Effect of red cell transfusion on oxygen consumption following fluid resuscitation in septic shock. *Circulation Shock* 1990;31(4):419-29.
36. Hardy J, Bélisle S. Erythrocyte transfusion: friend or foe? *Canadian Journal of Anesthesiology* 2001;48(6):R1-R7.
37. Williamson LM, Lowe S, Love EM, Cohen H, Sildan K, McClelland DBL, et al. Serious hazards of transfusion (SHOT) initiative: analysis of the first two annual reports. *British Medical Journal* 1999;319:16-9.

38. Goodnough LT. Risks of blood transfusion. *Critical Care Medicine* 2003;31(12):S678-86.
39. Mariani SM. Conference Report-Transfusions and TRALI: What are the risks today? Highlights from the 71st annual meeting of the American society for clinical laboratory science, Philadelphia, Pennsylvania. *MedGenMed* 2003;5(4):6.
40. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Calpes SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Critical Care Medicine* 2004;32(9):1817-1824.
41. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically patient. *Critical Care Medicine* 2002;30:2249-2254.
42. Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, Hokland P, Juhl CO, Madsen G, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *British journal of Surgery* 1992;79:513-516.
43. Leal-Ramon SR, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 2001;119(5):1461-1468.
44. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *The Lancet* 2003;361(161-69).
45. Hebert PC, Fergusson D, Blajchaman M, Wells G, Kmetc A, Coyle D, et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *Journal of the American Medical Association* 2003;289:1941-1949.
46. Desmet L, Lacroix J. Transfusion in Pediatrics. *Critical Care Clinics* 2004;20(2):299-311.
47. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, al e. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362:192-97.
48. Katz MH. Multivariable analysis: a primer for readers of medical research. *Ann Intern Med* 2003;138(8):644-50.
49. Rao MP, Boralessa H, Soni N, Goldhill DR, Brett SJ, Boralessa H, et al. Blood component use in critically ill patients. *Anesthesia* 2002;57:530-534.

50. Meert KL, Kannan S, Mooney JF. Predictors of red cell transfusion in children and adolescents undergoing spinal fusion surgery. *Spine* 2002;27(19):2137-42.
51. Ramsey G, Sherman LA. Transfusion therapy in solid organ transplantation. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1994;8(6):1117-1129.
52. Shapiro MJ, Gettinger A, Corwin HL, Napolitano L, Levy MM, Abraham E, et al. Anemia and blood transfusion in trauma patients admitted to the intensive care unit. *Journal of Trauma* 2003;55:269-274.
53. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholtz J-M, Sawka V, Gwadry-Sridhar F, Moquin J-P, et al. An epidemiological review of red cell transfusions in cancer chemotherapy. *Cancer Prevention & Control* 1999;3(3):207-212.
54. Jones J, Hunter D. Qualitative Research: Consensus methods for medical and health services research. *British Medical Journal* 1995;311:376-380.
55. Harrison AM, Lynch JM, Dean JM, Witte MK. Comparison of simultaneously obtained arterial and capillary blood gases in pediatric intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1997;25(11):1904-8.
56. Escalante-Kanashiro R, Tantalean-Da-Fieno J. Capillary blood gases in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med* 2000;28(1):224-6.
57. Task force on blood pressure control in children. *Pediatrics* 1987;79:1-25.
58. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002;359:494-95.
59. Nguyen BV, Bota DP, Melot C, Vincent JL. Time course of hemoglobin concentrations in nonbleeding intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* 2003;31:406-410.
60. Scharte M, Fink MP. Red blood cell physiology in critical illness. *Critical Care Medicine* 2003;31(12):S651-S657.
61. Meliones JN, Nichols DG, Wetzel RC, et al. Perioperative management of patients with congenital heart disease: A multidisciplinary approach. In: *Critical Heart Disease in Infants and Children*. St. Louis MO: Mosby; 1995.
62. Parideon SM. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990.

63. Fayon MJ, Tucci M, Lacroix J, Farrell CA, Gauthier M, Lafleur L, et al. Nosocomial pneumonia and tracheitis in a pediatric intensive care unit. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997;155:162-169.
64. author n. A study on the effect on blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Weekly Epidemiological Record* 1994;69:69-76.
65. Bratton SL, Annich GM. Packed red blood cell transfusions for critically ill pediatric patients: when and for what conditions? *Journal of Pediatrics* 2003;142:95-97.
66. Bordin JO, Heddle NM, Blajchamn MA. Biological effects of leukocytes present in transfused cellular blood products. *Blood Reviews* 1994;84(6):1703-1721.
67. Parshuram C, Doyle J, Lau W, Shemie SD. Transfusion-associated graft versus host disease. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002;3:57-62.
68. Estrin JT, Schocket L, Kregnow R, Henry DH. A retrospective review of blood transfusions in cancer patients with anemia. *The Oncologist* 1999;4:318-324.
69. Hebert PC. Anemia and red cell transfusion in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Minerva Anesthesiology* 1999;65(5):293-304.
70. Ho J, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Effects of storage on efficacy of red cell transfusion: When is it not safe? *Critical Care Medicine* 2003;31(12):S687-S697.

**CINQUIÈME CHAPITRE : ANNEXES**

**ANNEXE 1- Abstract**

4<sup>th</sup> World Congress on Pediatric Intensive Care, Boston, June 20

Abstract published: Pediatric Critical Care Medicine July 2003, Vol 4 (3, suppl).

**Determinants of Red Blood Cell Transfusions in a Pediatric Critical Care Unit:  
A Prospective Descriptive Epidemiological Study**

Ruth Armano, MD; France Gauvin, MD; Jacques Lacroix, MD.

**Objective:**

To identify determinants of red blood cell (RBC) transfusions in critically ill children.

**Methods:**

All patients consecutively admitted to a 22 bed pediatric critical care unit (PICU) were recruited over 1 year. Demographic and clinical data were documented daily. Fifteen possible determinants of RBC transfusions were considered a priori for univariate analysis. Determinants were assessed upon admission and daily, up until the time of the first transfusion or PICU discharge. Results of statistics are expressed as risk ratio (RR) and its 95% confidence interval (CI) with a significant level of  $p=0.05$ .

**Results:**

A total of 1049 patients was included in the study. We observed a mean age of  $6.6\pm 6.4$  years, an admission PRISM score of  $5.7\pm 6.3$ , and PELOD score of  $4.3\pm 7.1$ . Admitting diagnoses were: respiratory failure (28.6%); congenital heart disease (2.0%); post surgery (28.3%); trauma (4.4%); infection (4.6%), and other (45.4%). Univariate analysis of determinants was obtained on 1025 patients, of which 153 were transfused. The transfusion rate was 146 transfusions/1000 PICU admissions/year. Median time from admission to first transfusion was 2 days. Significant determinants of transfusion were: admission PRISM score  $> 10$  (RR=2.8; CI:2.8–8.3); admission PELOD score  $> 10$  (RR=8.9; CI:5.4–14.4); cyanotic congenital heart disease (RR=2.5; CI:1.5–4.2), hypoxemia (RR=1.9; CI:1.2-3.2), hypotension (RR=2.3; CI:1.5-3.6), coagulopathy (RR=2.3; CI:1.6-3.1) and multiple organ dysfunction syndrome (RR=3.2; CI:2.4–4.3). Most important organ dysfunctions were hepatic (RR=4.1), hematologic (RR=3.8) and respiratory (RR=1.5). Sex, age and non-cyanotic congenital cardiopathy and mechanical ventilation were not significant determinants.

**Conclusion**

We have identified several determinants of RBC transfusion in critically-ill children. Our results should assist future research and recommendations for RBC transfusion in the pediatric population.



## ANNEXE 2- Livret d'observation (case report form)

La réceptionniste du 3° bloc 2 doit plaquer un |  
livret pour toutes les admissions aux soins |  
intensifs et elle doit noter la date d'admission |  
(jour/mois/an): \_\_\_\_/\_\_\_\_/200\_\_\_. Elle |  
doit ensuite déposer le livret dans la boîte |  
prévue à cet effet que l'on a placée derrière |  
elle. |

--Imprimer ci-haut la carte de l'Hôpital--

----- Fin de la contribution de la réceptionniste.Merci! -----

### ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DESCRIPTIVE SUR LES PRATIQUES DE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES (TGR) EN SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES (SIP)

par Ruth Armano, France Gauvin, Jacques Lacroix, et coll.

#### Livret d'observation

Éligibilité, critères d'inclusion et d'exclusion; données minimales à compiler pour  
décrire les patients exclus de l'étude

Numéro du dossier: .....  
Sexe: 1 = féminin, 2 = masculin .....  
Date de naissance (jour/mois/année) ...../...../19.....  
Date d'admission aux SIP (jour/mois/année) ...../...../200.....  
Âge à l'admission aux soins intensifs (en mois) .....mois  
Score de PRISM le jour de l'admission .....  
Volume total de TGR dans les 24 hrs avant entrée aux SIP (0 si pas de TGR).....mL

Antécédents personnels (cocher toutes les bonnes réponses):	oui	non
Anémie connue (préciser la cause.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Maladie connue de la coagulation (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiopathie congénitale cyanogène .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiopathie congénitale non cyanogène .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cancer .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Témoins de Jéhovah .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre antécédent significatif (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Raison(s) d'admission (cocher toutes les bonnes réponses):	oui	non
Insuffisance respiratoire .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc hypovolémique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Choc septique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc cardiogénique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc hémorragique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiopathie congénitale .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection bactérienne (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection virale (diagnostic clinique) (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Polytraumatisme sans traumatisme crânien sévère .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traumatisme crânien sévère (Glasgow $\leq 8$ ) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brûlure cutanée .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Post-opératoire de chirurgie cardiaque (opération planifiée) ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre post-opératoire (opération planifiée) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre post-opératoire (opération non planifiée) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre raison d'admission (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Diagnostic de base expliquant le mieux le séjour aux SIP (cocher un seul choix): oui  
non

Insuffisance respiratoire .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc hypovolémique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc septique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc cardiogénique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Choc hémorragique .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cardiopathie congénitale .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection bactérienne (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Infection virale [diagnostic clinique] (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Polytraumatisme sans traumatisme crânien sévère .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Traumatisme crânien sévère (Glasgow $\leq 8$ ) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brûlure cutanée .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Post-opératoire de chirurgie cardiaque (opération planifiée) ...	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre post-opératoire (opération planifiée) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre post-opératoire (opération non planifiée) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre raison d'admission (préciser.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Admis en...

- 1- chirurgie cardiaque,
- 2- neurochirurgie,
- 3- chirurgie générale,
- 4- orthopédie,
- 5- pédiatrie,
- 6- néphrologie,
- 7- cardiologie,
- 8 = autre spécialité médicale (préciser.....);
- 9- autre spécialité chirurgicale (préciser.....) .....

Cause d'exclusion à l'admission pour l'étude sur les pratiques de transfusion de globules rouges

(NB: un seul critère suffit pour exclure un patient): .....

0. pas d'exclusion;

1. âge gestationnel < 40 semaines au moment de l'admission aux soins intensifs;
2. âge < 3 jours de vie ou >18 ans au moment de l'admission aux soins intensifs;
3. grossesse en cours au moment de l'admission aux soins intensifs;
4. admission aux soins intensifs tout de suite après un accouchement;
5. patient déjà en mort cérébrale à l'admission;
6. decision already taken to withhold or to withdraw critical care at entry in the PICU;
7. autres (préciser.....)

-- Remplir les sections qui suivent seulement pour les patients inclus dans l'étude ---

### 1. Données initiales (baseline data) au moment de l'admission

#### 1.1 Données cliniques le jour d'entrée aux soins intensifs

PVC (pression veineuse centrale) le jour de l'admission.

PVC minimale le jour de l'admission .

.....mmHg

PVC maximale le jour de l'admission .

.....mmHg

TA (tension artérielle) maximale le jour de l'admission (brassard)

TA systolique maximale .....mmHg

TA diastolique maximale .....mmHg

TA minimale le jour de l'admission (brassard)

TA systolique minimale .....mmHg

TA diastolique minimale .....mmHg

Pire SpO<sub>2</sub> (saturation par oxymétrie de pouls) le jour de l'admission ..... %

Pire index cardiaque le jour de l'admission .....L/min/m<sup>2</sup>

Pire TO<sub>2</sub> (transport en O<sub>2</sub>) le jour de l'admission .....mL/min/m<sup>2</sup>

Diurèse la plus basse le jour de l'admission ..... cc/kg/hre

#### 1.2 Données paracliniques le jour d'entrée aux soins intensifs

Pire PaO<sub>2</sub> (saturation par oxymétrie) le jour de l'admission .....mmHg

Concentration d'hémoglobine la plus basse le jour de l'admission .....g/L

Ht (hématocrite) le plus bas le jour de l'admission ..... %

Plaquettes: taux le plus bas ..... x 10<sup>3</sup>/mL

Pire PTT : taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%

Pire TT: taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%

Pire TP: taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%

Pire D-dimères .....µmol/L

Pire taux de lactate le jour de l'admission .....mmol/L

Taux de potassium le plus haut le jour de l'admission .....mmol/L

### 2. Variable dépendante de l'étude sur les transfusions

À l'entrée ou pendant son séjour aux soins intensifs, le patient a-t-il reçu oui non  
une transfusion de culot globulaire? ..... O O

Date de la première transfusion (jour/mois/année) ...../...../200.....

Durée de séjour depuis l'entrée aux soins intensifs .....jours  
 Nombre total de TGR pendant SIP (0 si pas de TGR) .....culots  
 Volume total de TGR pendant SIP (0 si pas de TGR) .....mL

### 3. Surveillance clinique et paraclinique après l'admission

Facteurs potentiellement prédisposants aux TGR (cocher les O pour tous les facteurs observés pendant le séjour aux soins intensifs (2° colonne), ainsi que ceux précédant la transfusion de globules rouges (1° colonne), s'il y a eu une TGR: avant séjour TGR

au SIP

a) Dysfonction par système, insuffisance polyviscérale, décès oui oui  
 Insuffisance polyviscérale O O  
 dysfonction respiratoire O O  
 dysfonction cardiovasculaire O O  
 dysfonction neurologique O O  
 dysfonction hématologique O O  
 dysfonction rénale aiguë O O  
 dysfonction hépatique aiguë O O  
 dysfonction digestive aiguë O O

Mortalité:

Décès pendant séjour aux soins intensifs O O  
 Décès pendant séjour hospitalier O O

Jour du décès (en jour après admission aux soins intensifs) ..... jour

Cause première du décès (cocher une seule cause; ne rien cocher si pas de décès

):

Cardiopathie congénitale ..... O  
 Traumatisme crânien sévère (Glasgow  $\leq 8$ ) ..... O  
 Polytraumatisme sans traumatisme crânien sévère ..... O  
 Pneumonie à l'admission (préciser germe ..... O  
 Pathologie pulmonaire (préciser.....) O  
 Autres (préciser.....) ..... O

avant séjour

TGR au SIP

b) Respiratoire: oui oui  
 ARDS (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte) O O  
 hypoxémie ( $\text{PaO}_2 < 60$  ou  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) O O  
 pire  $\text{PaO}_2$  (mmHg) ... \_\_\_\_\_  
 pire  $\text{SpO}_2$  (%) ... \_\_\_\_\_  
 intubation endotrachéale O O  
 Intubation endotrachéale: durée .....jour(s)  
 ventilation artificielle O O  
 Ventilation artificielle: durée .....jour(s)

avant

séjour

TGR au SIP

c) Cardiovasculaire: oui oui  
 hypotension ( $< 2$  DS pour l'âge) O O

bactériémie (hémoculture +; exclut contamination)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
coagulation intravasculaire disséminée (D-dimère > 0,5)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
coagulopathie autre que CIVD (déf. en annexe)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
plaquettes < 50 000 x 10 <sup>3</sup> /mL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
plaquettes < 20 000 x 10 <sup>3</sup> /mL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
INR > 2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
pire INR		
coagulopathie autre que CIVD (déf. en annexe)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
hémorragie visuellement détectable	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
hémothorax	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
d) Neurologique:	oui	oui
traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤ 8)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
coma sans traumatisme crânien (Glasgow ≤ 8)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
noter le score de Glasgow le plus bas		
e) Digestif:	oui	oui
hémorragie digestive haute (HDH; déf. selon protocole)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
bilirubine totale > 50 mmol/L (> 3 mg%)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
f) Autres considérations cliniques:	oui	oui
infection (spécifier.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pire score de PRISM		
Pire score de PELOD		
autre considération (spécifier.....)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
h) Pharmacologie	oui	oui
héparine (> 1 U/kg/h)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
salicylates	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
autre anticoagulant	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
chimiothérapie	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Divers		
Date de la sortie des SIP (jour/mois/année)	...../...../200.....	
Durée de séjour aux soins intensifs (en jours)		.....
jours		
Cause d'exclusion a posteriori de l'étude:		
0. pas d'exclusion; ;		
1. cas perdu ou oublié;		
2. autre (préciser.....)		
Pendant son séjour aux soins intensifs, le patient a-t-il présenté au moins	oui	non
Une fois un taux d'hémoglobine < 95 g/L?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

-----Fin de la section à remplir pour tous les patients inclus dans l'étude-----

## 5. TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES

5.1 PREMIÈRE TRANSFUSION DE GLOBULES ROUGES (remplir cette section pour la première transfusion donnée à un patient pendant son séjour aux soins intensifs pédiatriques)

### 5.1.1 TGR: données générales

Date de la transfusion de globules rouges (j/m/an) ...../...../200...  
 Durée de séjour aux soins intensifs avant la transfusion (en jours) ..... jours  
 Volume de sang transfusé pendant cette première transfusion ..... mL  
*oui non*  
 Sang irradié .....    
 Sang CMV négatif .....    
 Score PRISM le jour de la première transfusion de GR .....  
 Score PELOD le jour de la première transfusion de GR .....

### 5.1.3 TGR: Laboratoire (ne rien écrire si non fait)

Pire Hb dans les 24 heures précédant la transfusion .....g/L  
 Pire Ht (hématocrite) dans les 24 heures précédant la transfusion 0. ....  
 Plaquettes: pire taux dans les 24 heures précédant la transfusion ..... X 10<sup>3</sup>/mL  
 Pire PTT: jour.....taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%  
 Pire TT: jour.....taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%  
 Pire TP: jour.....taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] = .....%  
 Pire D-dimères dans les 24 heures précédant la transfusion  
 .....□g/L  
 Pire PaO2 dans les 24 heures précédant la transfusion  
 .....mmHg  
 Pire SpO2 dans les 24 heures précédant la transfusion .....%  
 Pire taux de lactate dans les 24 heures précédant la transfusion  
 .....mmol/L

5.2 TRANSFUSIONS SUBSÉQUENTES DE GLOBULES ROUGES (remplir cette section pour chaque transfusion subséquente ayant eu lieu pendant le séjour aux SIP)

### 5.2.1 TGR: données générales

Date de la transfusion de globules rouges (j/m/an) ...../...../200...  
 Durée de séjour aux soins intensifs avant la transfusion (en jours) .....  
 jours  
 Volume de sang transfusé par transfusion .....  
 mL  
 Sang irradié (oui ou non)? .....    
 Sang CMV négatif (oui ou non)? .....    
 Score PRISM le jour de la transfusion de GR .....  
 Score PELOD le jour de la transfusion de GR .....

### 5.2.3 TGR: Laboratoire (ne rien écrire si non fait)

Pire Hb dans les 24 heures précédant la transfusion	.....g/L
Pire Ht (hématocrite) dans les 24 heures précédant la transfusion	0. _____
Plaquettes: pire taux dans les 24 heures précédant la transfusion	..... X 10 <sup>3</sup> /mL
Pire PTT: jour..... taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =	.....%
Pire TT: jour.....taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =	.....%
Pire TP: jour.....taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =	.....%
Pire D-dimères dans les 24 heures précédant la transfusion	.....□g/L
Pire PaO <sub>2</sub> dans les 24 heures précédant la transfusion	.....mmHg
Pire SpO <sub>2</sub> dans les 24 heures précédant la transfusion	.....%
Pire taux de lactate dans les 24 heures précédant la transfusion	.....mmol/L





## ANNEXE 3. ÉCHELLE CLINIMÉTRIQUE PRISM

Variable	< 1 an	≥ 1 an	Pointage	J0	J1	J2	J3
Fréquence respiratoire/min	...0	0	5	—	—	—	—
	61-90	51-70	1	—	—	—	—
	> 90	> 70	5	—	—	—	—
Fréquence cardiaque/min	> 160	> 150	4	—	—	—	—
	< 90	< 80	4	—	—	—	—
TA systolique (mmHg)	> 160	> 200	6	—	—	—	—
	130-160	150-200	2	—	—	—	—
	55-65	65-75	2	—	—	—	—
	40-54	50-64	6	—	—	—	—
	< 40	< 50	7	—	—	—	—
Variable	Tout âge		Pointage	J0	J1	J2	J3
TA diastolique (mmHg)	> 110		6	—	—	—	—
Score de Glasgow*	< 8		6	—	—	—	—
Réaction pupillaire	inégale ou dilatée		4	—	—	—	—
	fixe et dilatée		10	—	—	—	—
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> **	200-300		2	—	—	—	—
	< 200		3	—	—	—	—
PaCO <sub>2</sub> (torr)***	51-65		1	—	—	—	—
	> 65		5	—	—	—	—
Bicarbonates: mmol/L	< 16		3	—	—	—	—
Temps de Quick/PTT	1.5 x contrôle		2	—	—	—	—
Potassium: mmol/L	< 3.0		5	—	—	—	—
	3.0-3.5		1	—	—	—	—
	6.5-7.5		1	—	—	—	—
	> 7.5		5	—	—	—	—
Calcium total: mmol/L	< 1.75		6	—	—	—	—
	1.75-2		2	—	—	—	—
	3-3.75		2	—	—	—	—
	> 3.75		6	—	—	—	—
Glucose: mmol/L	< 2.22		8	—	—	—	—
	2.22-3.33		4	—	—	—	—
	13.88-22.22		4	—	—	—	—
	> 22.22		8	—	—	—	—
Bilirubine totale: mmol/L	> 50		6	—	—	—	—
SCORE DE PRISM:	Pointage			J0	J1	J2	J3
TOTAL:	—		—	—	—	—	—

### ANNEXE 4. SCORE PELOD

Score PELOD (pediatric logistic organ dysfunction): score de gravité validé auprès d'enfants hospitalisés dans des services de réanimation pédiatrique par Leteurtre et al. [39]

ORGAN SYSTEMS system and variables*	Points by level of severity for each			
	0	1	10	20
<b>1) RESPIRATORY SYSTEM:</b>				
– PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio	>70 and		<70 or	-
– PaCO <sub>2</sub> (mm Hg or KPa)	<90 (11.7) and		>70 (11.7)	-
– Mechanical ventilation **	No ventilation	Ventilation		-
<b>2) CARDIOVASCULAR SYSTEM:</b>				
– Heart rate (beats/minute)				
• <12 years	195			>195
• >12 years	150 and			>150 or
– Systolic blood pressure (mm Hg)				
• <1 month	>65		35-65	<35
• (1 month-1 year)	>75		35-75	<35
• (1 year-12 years)	>85		45-85	<45
• > 12 years	>95		55-95	<55
<b>3) NEUROLOGICAL SYSTEM:</b>				
– Glasgow coma score***	12-15 and	7-11	4-6 or	3
– Pupillary reaction	Both reactive			Both fixed
<b>4) HEPATIC SYSTEM:</b>				
– ALT or SGOT (UI/L)	<950 and	> 950 or	-	
– Prothrombin time (% of control)	>60	<60	-	
<b>5) RENAL SYSTEM:</b>				
– Creatinine (mmol/L or mg/dL)				
• <7 days	<140 (1.59)		>140 (1.59)	
• (7 days-1 year)	<55 (0.62)		>55 (0.62)	
• (1 year-12 years)	<100 (1.13)		>100 (1.13)	
• >12 years	<140 (1.59)		>140 (1.59)	
<b>6) HEMATOLOGICAL SYSTEM:</b>				
– White blood cells count (10 <sup>9</sup> /L)	>4.5 and	1.5-4.4 or	<1.5 or	-
– Platelets count (10 <sup>9</sup> /L)	>35	<35	-	

\* The most severe value should be retained if a variable is measured more than once per day.

\*\* The use of mask ventilation is not considered as mechanical ventilation.

\*\*\* If the patient is sedated or paralysed, record the Glasgow coma score registered before sedation.

