

Université de Montréal

Transfusions de globules rouges en néonatalogie
Et
Syndrome de défaillance multiviscérale aiguë

par
Andréanne Villeneuve

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales
option Recherche clinique

Avril 2016

© Andréanne Villeneuve, 2016

Résumé

Le niveau d'hémoglobine (Hb) d'un nouveau-né diminue dans les premiers mois de vie. Cette anémie dite physiologique est plus sévère chez les nourrissons admis aux soins intensifs néonataux (SIN), et ceux-ci nécessitent souvent une transfusion sanguine. En néonatalogie, les indications de transfuser sont controversées et les pratiques transfusionnelles sont très variables. Pour mieux comprendre ces pratiques, nous avons mené l'étude prospective «*Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study*». 13.4% des patients consécutifs admis aux SIN pendant l'étude ont reçu au moins une transfusion sanguine. Les prématurés nés à moins de 28 semaines d'âge gestationnel ont reçu la majorité des transfusions (62.2%) mais les nourrissons à terme admis aux SIN sont aussi fréquemment transfusés (4.9% des transfusions). Les principales justifications évoquées par les cliniciens prescrivant des transfusions sont un niveau bas d'Hb, la maladie de base et le désir d'améliorer l'oxygénation des organes. Notre étude a confirmé une grande variabilité du seuil d'Hb justifiant une transfusion, s'étendant de 62 à 137 g/L.

Le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), défini par l'observation simultanée d'au moins deux dysfonctions d'organes, est un facteur important de mortalité-morbidité chez les enfants traités en soins intensifs pédiatriques. L'association entre SDMV et transfusions est bien décrite dans cette population. Deux listes de critères diagnostiques du SDMV pédiatrique sont utilisées dans la littérature médicale : celles de Proulx et de Goldstein. Nous avons entrepris l'étude de cohorte prospective «*Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children : clinical value of two lists of diagnostic criteria*» dans le but de valider et de comparer leur valeur diagnostique respective. Nos résultats ont démontré que l'épidémiologie du SDMV varie selon la définition utilisée : l'incidence était de 21.4% vs. 37.3% selon les critères de Proulx et de Goldstein respectivement. Les deux listes de critères diagnostiques ont une bonne reproductibilité inter- et intra-observateur; celle de Proulx est cependant associée à une plus haute mortalité à 90 jours (17.8% vs. 11.5%, $p = 0.038$). Le SDMV a été décrit chez les nouveau-nés en SIN en utilisant le NEOMOD, un score adapté à cette population. Avec une meilleure caractérisation, le SDMV deviendrait un critère de jugement intéressant pour les essais cliniques randomisés en médecine transfusionnelle en néonatalogie.

Mots-clés : Transfusion, globules rouges, érythrocytes, nouveau-nés, néonatalogie, soins intensifs, diagnostic, mortalité, syndrome de défaillance multiviscérale, pédiatrie.

Abstract

In the first few months of life, the level of hemoglobin (Hb) in the newborn normally decreases. This physiological anemia is more severe in neonates admitted to a neonatal intensive care unit (NICU), who frequently require a red blood cells (RBC) transfusion. In neonatal medicine, the indications for transfusion are controversial and practices are highly variable. To better understand those practices, we conducted the prospective study: «*Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study*». Among the patients consecutively admitted to NICU during the study period, 13.4% received at least one RBC transfusion. Although premature babies born at less than 28 weeks gestation received the majority of transfusions (62.2%), term neonates admitted to NICU were also frequently transfused (4.9% of transfusions). The main justifications for giving a RBC transfusion were: low Hb level, underlying illness and to improve oxygen delivery. We also observed a wide range of Hb thresholds that triggered a decision to transfuse (from 62 to 137 g/L).

The multiple organ dysfunction syndrome (MODS), which is defined as the simultaneous dysfunction of at least two organs or systems, is highly associated with mortality and morbidity in critically ill children. The association between MODS and transfusions is also well described in this population. Two sets of criteria of pediatric MODS are currently used in the medical literature: one by Proulx, and another by Goldstein. We did the prospective cohort study «*Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children : clinical value of two lists of diagnostic criteria*» to validate and compare the diagnostic value of those two definitions of MODS. We observed that the epidemiology of MODS varies according to which list of criteria is used: the incidence was 21.4% vs. 37.3% with Proulx and Goldstein criteria, respectively. Both sets of criteria have a good inter- and intra-rater reproducibility. The diagnostic of MODS according to Proulx criteria is associated with higher 90-days mortality (17.8% vs. 11.5%, $p = 0.038$). MODS is also described in neonates, using a score adapted to this population, the NEOMOD. Neonatal MODS represents an interesting outcome measure in clinical trials in neonatal transfusion medicine. However, prior to that, it needs to be better characterized.

Keywords : Transfusion, red blood cells, erythrocytes, neonates, neonatology, intensive care, diagnosis, mortality, multiple organ dysfunction syndrome, paediatric.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	x
Liste des abréviations.....	xi
Remerciements.....	xvi
Chapitre 1. Introduction.....	1
Chapitre 2. Transfusions sanguines en néonatalogie.....	2
2.1 Argumentaire.....	2
2.2 Article.....	16
Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit (NICU): a cohort study.....	16
2.3 Avenues futures.....	36
Chapitre 3. Syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) chez l'enfant en soins intensifs.....	38
3.1 Argumentaire.....	38
3.2 Article.....	43
Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria.....	43
3.3 Avenue future : SDMV en néonatalogie.....	66
Chapitre 4. Discussion.....	70
4.1 Critiques de l'article « <i>Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study</i> ».....	70
4.2 Critiques de l'article « <i>Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children : diagnostic value of two lists of diagnostic criteria</i> ».....	74
4.3 Implications cliniques et prochaines étapes.....	77
Chapitre 5. Conclusion.....	80

Liste des tableaux

Tableau 1. Seuils transfusionnels d'hématocrite des groupes libéral et restrictif tirés de l'étude de Bell et al (1) -----	p. 12
Tableau 2. Seuils d'hémoglobine (g/L) pour l'administration de transfusions de culot globulaire dans l'étude PINT(2) -----	p. 13
Tableau 3. Seuils transfusionnels de l'hémoglobine (g/dL) pour l'étude TOP (4) -----	p.14
Tableau 4. Taux d'Hb et seuils d'hématocrite suggérés par la Société Canadienne de pédiatrie pour transfuser les nouveau-nés ayant une anémie de la prématurité (5) -----	p. 14
Tableau 5. Système de pointage NEOMOD pour évaluer la défaillance d'organes (6)----	p. 67
Tableau 6. Système de pointage du NEOMOD modifié pour évaluer la défaillance d'organes (7)-----	p.68

Liste des tables de l'article «Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit (NICU): a cohort study.»

Table 1. Baseline data and possible determinants of RBC transfusion -----	p.29-30
Table 2. Data on RBC transfusion in 54 patients who received at least one RBC transfusion in NICU -----	p.31
Table 3. Justification of first RBC transfusion in 53 NICU patients -----	p.32

Liste des tables de l'article «Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria»

Table 1. Population description -----	p. 57
Table 2. Inter-tests reproducibility of two sets of diagnostic criteria of MODS in 842 consecutive PICU patients -----	p. 58-59

Liste des figures

Figure 1. Schéma de la méthode d'évaluation des facteurs de risque des transfusions ----- p.71

Figure de l'article «Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit (NICU): a cohort study.»

Figure 1. Proportion of RBC transfused patients by gestational age group ----- p.28

Figure de l'article «Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria»

Figure 1. Survival analysis ----- p.56

Liste des abréviations

aPTT : *Activated partial thromboplastin time*

ARDS : *Acute respiratory distress syndrome*

95% CI : *95% confidence interval*

CMV : *Cytomégalo­virus*

CPD : *Citrate phosphate-dextrose*

CRF : *Case report form* (FEC en français)

DBP : *Dysplasie bronchopulmonaire*

DS : *Dé­viation standard* (SD en anglais)

ECMO : *Extracorporeal membrane oxygenation*

ECN : *Entérocolite nécrosante*

ELBW : *Extremely low birth weight*

FEC : *Formulaire d'exposé de cas* (CRF en anglais)

GVH : *Greffon versus l'hôte*

Hb : *Hémoglobine*

HbA : *Hémoglobine adulte*

HbF : *Hémoglobine fétale*

ICU : *Intensive care unit*

IQR : *Interquartile range*

IUGR : *Intra-uterine growth restriction*

MBP : *Mean blood pressure*

MODS : *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (SDMV en français)

MOSF : *Multiple Organ System Failure*

NEC : *Necrotizing enterocolitis*

NEOMOD : *Neonatal multiple organ dysfunction*

NICU : *Neonatal ICU*

NIRS : *Near Infrared Spectroscopy*

NISHOT : *Non-infectious serious hazard of transfusion*

NPTLI : *Neonatal post transfusion lung injury*
O₂ : Oxygène
OR : *Odds ratio*
PELOD: *Paediatric logistic organ dysfunction*
PICU : *Paediatric ICU*
PINT : *Premature Infants in Need of Transfusion*
PRISM : *Paediatric risk of mortality*
PT : *Prothrombin time*
RBC : *Red blood cell*
RDP : Rétinopathie du prématuré
SAG-M : *Saline-adenine-glucose-mannitol*
SD : *Standard deviation* (DS en français)
SDMV : Syndrome de défaillance multiviscérale (MODS en anglais)
SIN : Soins intensifs de néonatalogie
SIP : Soins intensifs pédiatriques
TANEC : *Transfusions associated necrotizing enterocolitis*
TOP : *Transfusion of Premature*
TRAGI : *Transfusion-related acute gut injury*
TRALI : *Transfusion-related acute lung injury*
TTI : *Transfusion-transmitted infection*
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VLBW : *Very low birth weight*

À Yan et Benjamin, mes sources de motivation et de persévérance.

Remerciements

Ce projet de maîtrise, qui s'inscrivait dans le programme de clinicien-chercheur et qui s'est déroulé avec une belle complémentarité au programme de médecine néonatale et périnatale, a été si enrichissant. Je termine ce parcours avec un bagage précieux de connaissances et d'expériences qui seront bénéfiques pour le reste de ma carrière. J'ai inscrit mon nom sur la page de présentation de ce mémoire, en pensant que tellement d'autres personnes mériteraient d'y figurer également, pour avoir contribué de près ou de loin à la réalisation de cette maîtrise. Je tiens à les remercier tous, et je m'excuse déjà pour tous ceux ou celles que je n'aurai pas pu nommer ici.

C'est lorsque j'étais résidente junior en pédiatrie que j'ai eu la chance de croiser dans les corridors du 3^e étage de Ste-Justine, le Dr Jacques Lacroix, ce mentor en recherche qui a su si bien transmettre sa passion pour la recherche, tout d'abord avec le projet sur le SDMV, puis en médecine transfusionnelle. Je lui suis reconnaissante de m'avoir permis de vivre ces expériences de recherche avec sa belle équipe du centre de recherche, dont Isabelle Grisoni, Thierry Ducruet et tous les autres. Merci de votre disponibilité, votre patience, votre grande compréhension, votre écoute, vos encouragements et votre constante valorisation. Je me demande comment vous faites pour me rendre toujours aussi débordante de motivation après quelques minutes passées dans votre bureau! Merci Dr Lacroix de faire profiter de votre grande expérience même les plus juniors des résidents, et d'avoir cru en mes efforts depuis le début. Je me considère choyée d'apprendre de vous.

Merci également à Dr Lachance, ou devrais-je plutôt dire Dr Christian, me demanderez-vous! Vous devriez pourtant vous faire appeler Professeur Lachance! Je vous admire et vous êtes pour moi un mentor naturel, bien au delà de la recherche! Vous êtes un modèle de vie personnelle et professionnelle, un grand conseiller, un grand sage sur qui tous les collègues de la néonatalogie ont la chance de toujours pouvoir compter. Comment vous remercier assez, pour être si disponible, et ce depuis le jour où j'ai mis le pied à Ste-Justine, et encore maintenant même si je suis à l'autre bout du monde; pour toujours savoir placer le mot ou la phrase qui saura me redonner confiance en moi ou espoir en la situation; pour être toujours là pour m'encourager dans mes projets (et aussi pour savoir me modérer dans ceux qui sont un peu irréalistes). Sincèrement, merci.

Merci aussi à Anie, ma bonne collègue, mon amie, ma source de motivation et de détermination par excellence pour tous mes projets actuels et futurs. Cette collaboration avec le projet sur les transfusions n'a fait que raviver mon enthousiasme à explorer avec toi toute sorte de questions de recherche avec l'échographie! Merci d'être là!

Un grand merci également à l'équipe de la néonatalogie du CHU Ste-Justine, qui m'a accompagnée dans mon parcours de formation de clinicienne et de chercheuse. Vous êtes si inspirants, chacun à votre façon, et je vous en suis reconnaissante.

Merci également à Ahmed, d'avoir jonglé avec mon horaire de stages pour me permettre de compléter cette maîtrise.

Un merci spécial à l'équipe du Newborn Care, au Royal Prince Alfred Hospital, qui m'a supportée et s'est montrée tellement accommodante pendant ces derniers mois intenses précédant la soumission de ce mémoire.

La réussite de cette grande aventure professionnelle et académique a été possible surtout grâce à la participation et au soutien de la famille et de mes amis proches. Merci spécialement à papa et maman, qui sont d'une oreille tellement attentive, qui sont mes supporteurs numéro un, qui sont fiers de leur fille peu importe les résultats, qui sont toujours compréhensifs et qui sont toujours prêts à faire l'impossible pour me rendre heureuse. Et merci à Yan, mon amour, mon âme sœur, mon compagnon par excellence dans tous nos projets de vie, grands et petits, depuis déjà presque 14 ans! Merci d'être là, d'être mon équilibre, de veiller sur moi et de croire en moi. Au même titre que ce fut le cas pour le doctorat en médecine, les deux examens du Collège Royal et le fellowship en Australie, je te dois énormément pour la réussite de cette maîtrise, et je t'en serai toujours tellement reconnaissante. Es-tu prêt pour un prochain projet? Et finalement, merci à mon petit Benjamin. Un si petit bonhomme, qui sait m'apporter un si grand bonheur au quotidien. Merci de m'avoir accompagnée pour cette maîtrise, avec tes journées à l'Université dès tes premiers jours de vie. Merci de m'aider à tout relativiser et à voir les choses positivement. Merci de m'accompagner dans tous mes projets qui pour toi t'apportent que des compromis. Sans le savoir, ta belle énergie, tes grands yeux curieux et ton sourire contagieux ne cessent de m'inspirer. Je suis une maman comblée, fière de te voir grandir et tellement reconnaissante que tu fasses partie de ma vie.

Chapitre 1. Introduction

L'objectif principal de ma formation à la maîtrise, entreprise dans le cadre du programme clinicien-chercheur, était de me familiariser avec l'épidémiologie clinique, son vocabulaire et ses méthodes. Le deuxième objectif était de travailler sur un sujet susceptible de servir comme thème de mes projets de recherche au début de ma carrière comme jeune chercheure. J'ai eu l'occasion de travailler sur deux sujets : (1) les transfusions sanguines chez les prématurés en soins intensifs de néonatalogie; (2) le syndrome de défaillance multiviscérale chez les enfants traités en réanimation pédiatrique. Je me destine à faire une carrière en réanimation néonatale. Les deux sujets sont pertinents pour cette discipline : d'une part, les transfusions sont fréquentes chez les prématurés ainsi que chez les nourrissons à terme malades; d'autre part, le syndrome de défaillance multiviscérale est fréquent et mal caractérisé dans cette population. Côté méthode, les deux études avaient le potentiel de bien se compléter: l'étude sur les transfusions devait me permettre d'apprendre à mener une étude épidémiologique prospective au cours de laquelle j'espérais déterminer l'incidence et les facteurs de risque des transfusions en néonatalogie; l'étude sur le syndrome de défaillance multiviscérale devait m'apprendre comment vérifier la valeur des critères diagnostiques d'un syndrome. Au cours des prochaines pages, je vais discuter des raisons justifiant la réalisation de ces deux projets de recherche. Par la suite, je présenterai les articles qui ont découlé de ces projets et les avenues futures qui en découleront.

Chapitre 2. Transfusions sanguines en néonatalogie

2.1 Argumentaire

2.1.1 Généralités

Le système hématopoïétique du nourrisson est unique. Un nouveau-né est caractérisé par un petit volume sanguin circulant comparé à celui d'un d'enfant ou d'un adulte. De plus, son sang est constitué d'un type d'hémoglobine (Hb) différent, en majorité de l'hémoglobine foetale (HbF), formée de 2 chaînes alpha et 2 chaînes gamma, alors que l'Hb du sang adulte (HbA) est composée de 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta. Ce qui différencie principalement l'HbF de l'HbA sur le plan physiologique est son affinité accrue pour l'oxygène (O₂), une propriété qui lui permet de capter une quantité maximale d'O₂ dans un environnement intra-utérin relativement hypoxique. Par contre, l'HbF est moins encline à libérer l'O₂ aux tissus (8).

La concentration sanguine d'Hb de tout nouveau-né, aussi bien à terme et en santé qu'un prématuré, diminue normalement au cours des premiers mois de vie (9). Chez un bébé à terme, le niveau d'Hb atteint son niveau le plus bas – environ 103 (95-110) g/L – entre la 6^e et la 12^e semaine de vie (8). Cette anémie s'explique par une production plus faible d'érythropoïétine endogène (hormone stimulant la moelle osseuse à créer les globules rouges), par une durée de vie plus courte du globule rouge et par une croissance post natale rapide entraînant un effet de dilution de l'Hb secondaire à une augmentation du volume circulant (8, 10). Cette anémie, dite «physiologique», est généralement modérée et bien tolérée par le nourrisson à terme, et par conséquent ne requiert pas de traitement dans la plupart des cas.

La baisse attendue de la concentration d'Hb est plus accentuée et plus précoce chez le prématuré: elle peut atteindre un niveau de 71 (65-90) g/L à 4-8 semaines de vie chez les nourrissons de moins de 1.2 kg à la naissance, et de 90 (80-100) g/L à l'âge de 8-10 semaines chez ceux avec un poids de naissance de 1.2-2.5 kg (8). Également, l'anémie chez le prématuré perdure plus longtemps, parfois jusqu'à 3 à 6 mois (11). Tout ceci est dû à une combinaison de plusieurs facteurs, incluant ceux mentionnés ci-haut, auxquels s'ajoutent une

cause iatrogénique liée aux importantes pertes sanguines secondaires aux nombreux prélèvements de sang nécessaires pour la prise en charge des prématurés (10, 12). L'anémie peut également être exacerbée par les déficiences nutritionnelles en folate, vitamine B12 ou vitamine E qui sont communes chez les prématurés (8). Un traitement de cette anémie par transfusion sanguine s'avère souvent nécessaire. D'ailleurs, les nouveau-nés extrêmement prématurés comptent parmi les patients les plus fréquemment transfusés pendant leur séjour aux soins intensifs de néonatalogie (SIN). En effet, dans certains services, jusqu'à 90% des prématurés de moins de 1 kg de poids de naissance reçoivent au moins une transfusion de culot globulaire pendant leur hospitalisation (12).

Une étude menée entre 2004 et 2012, puis publiée en 2015, alors que notre étude sur les transfusions était en cours, a décrit l'utilisation des produits sanguins dans les services de SIN membres du *Canadian Neonatal Network*. Elle rapporte que 56% des nouveau-nés de moins de 30 semaines d'âge gestationnel reçoivent au moins une transfusion de culot globulaire. Au cours des 10 dernières années, les pratiques canadiennes ont évolué vers une plus grande tolérance à l'anémie chez les prématurés de 26 semaines et plus d'âge gestationnel, ce qui devrait se traduire par une diminution du nombre de transfusions sanguines chez ce groupe de patients. Toutefois, les pratiques transfusionnelles sont demeurées stables dans le temps chez les patients de 23 à 25 semaines d'âge gestationnel (13). La littérature actuelle contient peu d'information sur l'épidémiologie des transfusions sanguines chez les patients de 30 semaines ou plus d'âge gestationnel et chez les nouveau-nés à terme.

Le volume de culot globulaire habituellement transfusé aux nouveau-nés est de 10 à 20 ml/kg de poids corporel par transfusion. Ce traitement augmente l'Hb du nourrisson d'environ 20 g/L (9). Au Canada, Héma-Québec et la Société Canadienne du Sang ont le mandat de gérer et de distribuer les produits sanguins en respectant les règlements émis par Santé Canada (5). La solution additive actuellement employée au Canada pour conserver les concentrés de globules rouges est le *Saline-adenine-glucose-mannitol* (SAG-M). Le *citrate phosphate-dextrose* (CPD) est la solution anticoagulante la plus employée (9). Les culots globulaires sont entreposés jusqu'à 42 jours à une température de 6°C (14).

2.1.2 Bénéfices des transfusions sanguines

Une transfusion sanguine peut sauver une vie. C'est le cas par exemple pour un nouveau-né en choc hémorragique périnatal, une situation pouvant être causée par une hémorragie fœto-maternelle, une hémorragie au niveau du placenta ou du cordon, ou suite à une complication chirurgicale (5).

Les patients hospitalisés en néonatalogie, en particulier les prématurés, sont à haut risque d'anémie qui peut être assez sévère. Toutefois, le niveau d'Hb minimal tolérable chez ces nouveau-nés reste mal défini. Les signes et symptômes de l'anémie chez les prématurés sont : une augmentation du rythme respiratoire, de la fréquence cardiaque, des épisodes d'apnées ou de bradycardies. D'autres effets néfastes possibles de l'anémie sont : une faible croissance, des difficultés d'alimentation, une augmentation des besoins en O₂ et une acidose métabolique (15-17).

En néonatalogie, les transfusions de globules rouges sont souvent administrées pour corriger une anémie dans le but d'améliorer le transport sanguin de l'O₂ vers les tissus. Cette meilleure oxygénation tissulaire pourrait en théorie améliorer la fonction cardiorespiratoire des nourrissons anémiques, ce qui devrait se traduire cliniquement par une diminution des besoins en O₂ ou des épisodes d'apnées. Or, les conclusions des études qui se sont intéressées à cette question sont variables et contradictoires. Selon une étude rétrospective faite chez des prématurés avec un poids de naissance de moins de 1000 g, les transfusions de culots globulaires ne sont pas associées à une diminution des apnées, du besoin de support ventilatoire (18) ou des bradycardies (19). Par contre, Bell et al (1) rapportent une diminution des apnées après une transfusion. Or, les apnées pourraient être réduites par le simple fait d'administrer du volume au nourrisson, que ce soit avec du sang ou une solution comme l'albumine 5% (20). Les données sur l'impact cardiovasculaire des transfusions sont également contradictoires. Certains travaux ont démontré qu'une transfusion n'a pas d'effet sur la fonction cardiaque (21). Par contre, Westcamp et al rapportent un ralentissement du rythme cardiaque et respiratoire à la suite d'une transfusion chez des nouveau-nés anémiques (19). Ils présentent également une augmentation de leur débit cardiaque, un mécanisme

compensatoire à l'anémie qu'une transfusion peut atténuer (22, 23). De plus, les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une transfusion peut améliorer l'oxygénation des nouveau-nés en détresse respiratoire. James et al rapportent que la pression artérielle et l'oxygénation se sont améliorées dans les 12 heures suivant une transfusion sanguine chez des prématurés ventilés mécaniquement (24). D'autres études où a été utilisée la technologie par *Near Infrared Spectroscopy* (NIRS) ont démontré que la transfusion était associée à une amélioration de l'oxygénation tissulaire cérébrale (25, 26).

L'effet des transfusions sur la prise de poids est plus équivoque. Valieva et al soutiennent que les transfusions ne sont pas associées à un meilleur gain de poids (18), alors que Stockman avait auparavant observé une amélioration du gain pondéral (27).

Bref, en dehors d'un contexte de choc hémorragique, une correction de l'anémie par une transfusion de culot globulaire pourrait comporter de multiples bénéfices dont l'importance clinique reste à démontrer. Toutefois, comme les transfusions ne sont pas parfaitement sécuritaires, il faut tenir compte des risques de l'anémie et des risques des transfusions avant de décider de transfuser un patient.

2.1.3 Risques potentiels des transfusions sanguines

La transfusion sanguine est un traitement comportant des risques non négligeables pour les nouveau-nés, qui sont d'autant plus importants chez les prématurés, déjà plus à risque de morbidité et mortalité. La décision de transfuser doit reposer sur l'évaluation individualisée de chaque patient, mettant en relation les bénéfices décrits ci-haut et les risques possibles associés aux transfusions de produits sanguins dans cette population vulnérable. Ces risques potentiels sont de nature tant infectieuse (*transfusion-transmitted infection* (TTI) en anglais) que non infectieuse (*non-infectious serious hazard of transfusion* (NISHOT) en anglais), incluant les complications de nature métabolique, immunologique ou allergique, et celles liées à la prématurité, comme l'entérocolite nécrosante (ECN), la rétinopathie du prématuré (RDP), l'hémorragie cérébrale, la maladie pulmonaire et les retards neuro-développementaux.

2.1.3.1 Risques infectieux des transfusions

Le risque de transmission par une transfusion d'infections causées par une bactérie, un virus tels les hépatites A, B et C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus T-lymphotrope humain, un prion comme la variante de la maladie de Creutzfeldt Jakob (28) ou un parasite telle la babésiose (29), est devenu très faible de nos jours. Ce progrès a eu lieu grâce aux précautions extrêmement rigoureuses prises par les institutions dispensatrices de produits sanguins vis-à-vis ce problème de contamination via le sang. Par exemple, le risque de contracter une hépatite C par une transfusion était de moins 1 sur 5 millions au Canada en 2006 (30). Toutefois, les conséquences potentielles d'une infection chez un nouveau-né malade sont très sérieuses (30). De plus, le système immunitaire des nourrissons prématurés est immature, ce qui les rend plus susceptibles de contracter une infection transmise par du sang contaminé par des microorganismes tel le cytomégalovirus (CMV) (31), et les rend plus vulnérables aux morbidités associées à une telle infection (32, 33). La leucoréduction et l'utilisation de sang de donneur CMV-négatif réduisent la transmission du CMV, mais ne l'éliminent pas complètement (34, 35). De plus, il ne faut pas négliger le risque de contracter un germe émergent, comme le virus de l'encéphalite du Nil qui s'est répandu en Amérique du Nord au cours de la dernière décennie (36) ou comme le virus Zika récemment identifié (37). On peut donc conclure que le risque de contracter une infection transmise par une transfusion est très faible dans les pays développés comme le Canada, mais ce risque n'est pas nul et il faut en tenir compte quand vient le temps de décider de prescrire ou non une transfusion.

2.1.3.2 Risques non-infectieux des transfusions

Au cours des années 80, les risques d'infections transmises par les transfusions constituaient la préoccupation principale des patients transfusés et des institutions dispensatrices de produits sanguins. Depuis l'an 2000, ce sont les complications non infectieuses — *non-infectious serious hazards of transfusion* (NISHOT) en anglais (www.shotuk.org) — qui sont devenues la source principale d'inquiétudes de ces institutions et des médecins qui prescrivent des transfusions.

2.1.3.2.1 Conséquences métaboliques

La transfusion d'un grand volume de produits sanguins peut causer une hyperglycémie, une hyperkaliémie ou une acidose métabolique, et expose le nourrisson à un risque de surcharge

volémique et d'hypothermie (38). Encore une fois, les prématurés sont plus vulnérables à ces complications qui sont associées à certaines morbidités comme la persistance du canal artériel et l'entérocolite nécrosante (ECN) (39), ainsi qu'à une mortalité augmentée (40).

2.1.3.2.2 Réaction de greffon vs hôte et réactions allergiques

La transfusion peut être associée à une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), une complication due à la prolifération des lymphocytes T du donneur présents dans le sang transfusé (41). Quoique rare, cette complication comporte de sérieuses conséquences telles qu'une insuffisance respiratoire, une dysfonction hépatique et une pancytopenie. Elle est également associée à une très forte mortalité. Le risque de réaction GVH est atténué par l'irradiation aux rayons gammas du sang à transfuser (9).

Les réactions allergiques graves (environ 1/18 000 unités transfusées), hémolytiques aiguës (environ 1/50 000) ou retardées (environ 1/78 000) sont assez fréquentes chez les patients transfusés (30), mais demeurent rares chez les nouveau-nés (42).

2.1.3.2.3 Risque d'entérocolite nécrosante (ECN)

Des questions ont été soulevées au cours des dernières années quant au risque d'entérocolite nécrosante (ECN) chez les nouveau-nés transfusés. Cette affection atteint environ 8.6% des prématurés canadiens de moins de 29 semaines d'âge gestationnel (43); elle est associée à un taux de mortalité important qui varie de 20% à 30% (44). De plus, les survivants d'une ECN sont à risque de complications chroniques graves telles que le syndrome de l'intestin court, des troubles neurodéveloppementaux et un retard de croissance (45). L'étiologie de l'ECN reste à ce jour mal comprise, mais elle est le plus vraisemblablement d'origine multifactorielle (46). Plusieurs études rapportent une association entre l'ECN et une transfusion sanguine récente, c'est-à-dire dans les 48 heures précédant l'ECN (18, 47-53). L'expression «ECN associée à une transfusion», en anglais *transfusion-associated necrotizing enterocolitis* (TANEC) est maintenant largement utilisée dans la littérature médicale. Certains auteurs préfèrent le sigle TRAGI – *transfusion-related acute gut injury* – pour désigner de façon plus générale les réactions gastro-intestinales sévères faisant suite à une transfusion sanguine (54). Les patients souffrant de TANEC sont possiblement plus à risque de nécessiter un traitement chirurgical –

marqueur de sévérité de la pathologie – et de mortalité comparativement aux patients avec ECN non associée à une transfusion (47). Les mécanismes proposés pour expliquer cette association impliquent le stress oxydatif imposé à l'intestin déjà vulnérable par son immaturité et par son hypoxie relative pré-transfusion (55). Une autre hypothèse serait la perturbation par la transfusion du débit sanguin dans le réseau artériel mésentérique, en charge de perfuser l'intestin (56). Les patients plus prématurés et malades sont non seulement plus à risque de contracter une ECN (57), mais aussi de recevoir une transfusion sanguine au cours de leur séjour aux SIN (13). Cette réalité rend difficile la tâche de départager si la transfusion cause réellement l'ECN ou si elle y est seulement associée, mais ceci demeure une préoccupation bien présente en néonatalogie. À ce jour, les observations qui suggèrent une association entre l'exposition récente à des transfusions et l'ECN sont majoritairement de nature rétrospective. Une étude multicentrique observationnelle prospective récente soutient que chez les nourrissons de très petit poids de naissance, l'anémie sévère plutôt que les transfusions sanguines elles-mêmes est associée à un risque augmenté d'ECN (58). L'approche scientifique idéale pour démontrer qu'il existe ou non un lien de cause à effet entre transfusion et ECN serait de réaliser un essai clinique randomisé comparant l'incidence d'ECN chez des patients recevant plus ou moins de transfusions (approche restrictive versus approche libérale).

2.1.3.2.4 Risque de rétinopathie du prématuré (RDP)

Par ailleurs, transfuser les nourrissons prématurés les expose à un plus grand risque de souffrir d'une RDP (59, 60), une pathologie dont la gravité semble plus grande si le nombre ou le volume de transfusions est plus important (18). Cette affection grave de la rétine est une cause importante de déficits visuels et de cécité chez les enfants nés prématurément (61). En plus de la prématurité, un petit poids de naissance, un syndrome de détresse respiratoire et un traitement prolongé avec de l'O₂ sont des facteurs de risque pour le développement de la RDP (62). Un mécanisme pathophysiologique qui pourrait expliquer le lien observé entre les transfusions et la RDP serait des dommages endothéliaux causés par les radicaux libres dérivés d'un excès en O₂ par la transfusion de sang contenant de l'HbA. En effet, l'Hb d'un donneur adulte a une capacité plus importante à transporter l'O₂ et à s'en libérer que l'HbF, ce qui augmente le risque de toxicité à l'O₂ (20). La surcharge en fer par la transfusion est un autre mécanisme suspecté pouvant occasionner des dommages à la rétine par la génération de

radicaux libres (63, 64). Cependant, comme c'est le cas pour l'ECN, le lien de cause à effet entre les transfusions sanguines et la RDP n'est pas bien établi; des études randomisées contrôlées sont nécessaires afin de clarifier cette question.

2.1.3.2.5 Risque d'hémorragie cérébrale

Les prématurés sont également susceptibles de présenter un saignement intracrânien provenant de la matrice germinale sous-épendymaire, une zone intracérébrale hautement vascularisée qui disparaît normalement en approchant du terme. Papile et al (1978) ont proposé une classification des hémorragies intraventriculaires en quatre grades, les plus hauts grades étant plus sévères et plus souvent associés à des séquelles neurologiques importantes à long terme (65). Les travaux de Baer et al suggèrent que le fait de transfuser un nourrisson prématuré souffrant d'une hémorragie intraventriculaire de bas grade (grade 1) augmenterait le risque de la voir progresser en hémorragie plus grave de grade 3 ou 4 (66). La force de cette association reste à confirmer et un lien de cause à effet n'a pas été établi, mais ces observations sont très préoccupantes.

2.1.3.2.6 Risque d'atteinte pulmonaire

Les données de plusieurs publications suggèrent que les transfusions pourraient être un facteur de risque pour le développement d'une maladie pulmonaire chronique fréquente chez les nouveau-nés prématurés, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) (67, 68), tout particulièrement chez ceux pesant moins de 1000 g à la naissance (18). Les nombreux médiateurs pro- et anti-inflammatoires qui s'accumulent pendant l'entreposage des produits sanguins pourraient être en cause (64, 67, 69). Une autre complication respiratoire décrite dans la population pédiatrique est le syndrome de détresse respiratoire aiguë post transfusionnel ou TRALI (*transfusion-related acute lung injury*, en anglais) (70). Une affection semblable, le NPTLI (*neonatal post transfusion lung injury*), a été observée dans la population néonatale. Rashid et al ont décrit une association entre transfusion et détérioration respiratoire (71). Cependant, on ne peut pas dire encore présentement que les données sur une telle association sont concluantes en néonatalogie.

2.1.3.2.7 Conséquences à long terme

Quelques travaux de recherche se sont intéressés aux effets potentiels à plus long terme des transfusions sanguines. Les patients prématurés de l'étude de Bell et al (1) qui comparait un seuil transfusionnel libéral à un seuil plus restrictif du niveau d'Hb ont été revus une fois qu'ils ont atteint l'âge de 8 à 15 ans. Les capacités neurocognitives – la fluence verbale associative, la mémoire visuelle et les habiletés de lecture – des patients du groupe avec pratique restrictive étaient significativement meilleures que celles du groupe libéral (72). Une autre étude par Nopoulos et al a démontré que le volume cérébral vers l'âge de 12 ans, évalué par résonance magnétique, était significativement diminué chez les anciens prématurés transfusés selon un seuil libéral lorsque comparés à ceux traités avec un seuil restrictif et suggère un effet protecteur neurologique d'une pratique transfusionnelle plus restrictive (73). Bien que ces études ne permettent pas de porter de conclusions définitives quant aux risques à long terme des transfusions chez le nouveau-né, elles suggèrent qu'éviter une transfusion est souvent la meilleure approche clinique.

En résumé, les transfusions comportent toujours un risque de complications non négligeable. Les données concernant l'épidémiologie de ces complications en néonatalogie sont souvent imprécises, tout particulièrement en ce qui concerne les complications non infectieuses.

2.1.4 Recommandations actuelles

2.1.4.1 Seuil transfusionnel

Une grande controverse entoure la question des indications à transfuser les nourrissons aux SIN, plus particulièrement pour ce qui est du seuil d'Hb qui devrait justifier une transfusion. D'ailleurs, c'est probablement l'absence de consensus solide sur cette question qui explique, du moins en partie, la grande variabilité des pratiques transfusionnelles observées dans les SIN (74). En effet, le seuil d'Hb choisi par les néonatalogistes dans le monde s'étend de 70 à 136 g/L pour des patients semblables (75). Quelques études randomisées contrôlées se sont intéressées à cette question en comparant une pratique restrictive à une pratique libérale de transfusion chez les nouveau-nés prématurés. Les principales sont celle de Bell et al et celle

du groupe PINT (*Premature Infants in Need of Transfusion*). Toutes deux suggèrent un algorithme de pratique transfusionnelle. D'ailleurs, ces études ont été utilisées par la Société Canadienne de Pédiatrie pour écrire un document de principe concernant les transfusions sanguines chez les nouveau-nés (5). Ces deux études méritent un commentaire plus approfondi.

Bell et al ont randomisé 100 nourrissons prématurés pesant 500 à 1300 g à la naissance, soit dans un groupe avec seuil libéral d'hématocrite pour administrer une transfusion, soit dans un groupe avec seuil restrictif. Le seuil variait selon l'âge gestationnel du patient et la gravité de son état de santé, mais la différence d'hématocrite entre les deux seuils variait de 8% à 12% (exemple : 28% dans le groupe restrictif, 38% dans le groupe libéral) (Tableau 1). En résumé, les conclusions de l'étude étaient qu'une pratique libérale expose les patients à un plus grand nombre de transfusions sanguines, mais qu'une pratique restrictive était associée à une augmentation du risque d'hémorragie cérébrale intraparenchymateuse, de leucomalacie périventriculaire et d'épisodes d'apnée. Cependant, seul le risque d'hémorragie cérébrale ou de leucomalacie était statistiquement significativement plus élevé (0 vs 6 cas, $p=0.012$). De plus, il y avait un problème de comparaisons multiples, les chercheurs ayant comparé 18 critères de jugement différents. Autre fait troublant : la taille d'échantillon de l'étude était basée sur le nombre de transfusions plutôt que sur un critère de jugement comme la survie ou une des complications énumérées plus haut, comme si l'étude n'avait pas vraiment de critère de jugement principal (*primary outcome measure*). De plus, il faut signaler que les auteurs ne soulignent pas que les résultats allaient un peu dans tous les sens : par exemple, il y avait dans le groupe libéral plus de cas de RDP (27 vs 22, $p=0.52$) et de dépendance à l'O₂ (20 vs 13, $p=0.287$). Il se pourrait donc que l'observation concernant les hémorragies cérébrales et la leucomalacie périventriculaire soit due au hasard. Bell et al se permettent d'émettre quand même l'hypothèse qu'un plus faible apport en O₂ au cerveau dans le groupe avec une pratique transfusionnelle restrictive pourrait expliquer les dommages cérébraux observés et recommandent la prudence vis-à-vis l'adoption d'une pratique restrictive (1).

Support respiratoire	Groupe libéral (% d'hématocrite)	Groupe restrictif (% d'hématocrite)
Ventilation mécanique	46	34
Pression positive continue et/ou oxygène	38	28
Aucun	30	22

Tableau 1. Seuils transfusionnels d'hématocrite des groupes libéral et restrictif tirés de l'étude de Bell et al (1)

Dans l'étude PINT, 451 nouveau-nés prématurés de moins de 1000 g à la naissance ont été randomisés vers l'un ou l'autre des deux algorithmes décisionnels portant sur l'administration de transfusions : l'un était caractérisé par un seuil bas d'Hb, l'autre par un seuil plus élevé. Le seuil d'Hb utilisé dans chaque groupe variait selon l'âge post-natal du nourrisson et selon la présence ou non d'assistance respiratoire (Tableau 2). Le critère de jugement principal comprenait plusieurs complications (*composite primary outcome measure*). Le taux de mortalité et l'incidence de cas de RDP sévère, de DBP et de dommages cérébraux étaient semblables dans les deux groupes. Toutefois, les patients du groupe restrictif avaient reçu moins de transfusions. Les auteurs ont conclu que des pratiques transfusionnelles plus libérales exposeraient les patients à un plus grand nombre de transfusions sans évidence de bénéfices cliniques (2, 76). Les niveaux moyens d'Hb de chacun des groupes différaient par 11 g/L pendant les premières semaines de vie; cet écart était cependant disparu au moment du congé des SIN ainsi qu'à 18 mois d'âge corrigé. Quatre cent trente des 451 patients de l'étude PINT ont été revus à l'âge corrigé de 18 à 21 mois pour évaluer la mortalité, la présence de paralysie cérébrale, de retard cognitif ou de déficit auditif ou visuel grave. Les patients étaient comparables en terme de mortalité et de neuro-développement, peu importe qu'ils aient été randomisés dans le groupe à seuil bas ou élevé. Toutefois, les auteurs soulignent que des analyses secondaires post-hoc suggèrent un bénéfice possible sur le développement cognitif d'une pratique transfusionnelle libérale (76).

Age in days	Blood sampling	Low threshold		High threshold	
		Respiratory support	No respiratory support	Respiratory support	No respiratory support
1-7	Capillary	≤115	≤100	≤135	≤120
	Central	≤104	≤90	≤122	≤109
8-14	Capillary	≤100	≤85	≤120	≤100
	Central	≤90	≤77	≤109	≤90
≥15	Capillary	≤85	≤75	≤100	≤85
	Central	≤77	≤68	≤90	≤77

Tableau 2. Seuils d'hémoglobine (g/L) pour l'administration de transfusions de culot globulaire dans l'étude PINT(2)

Une méta-analyse publiée dans la Cochrane Library en 2011 incluait cinq études qui comparaient l'effet des transfusions sanguines chez les nouveau-nés de très petit poids de naissance à des niveaux hauts ou bas d'Hb. L'impact était le même sur la mortalité et les morbidités liées à la prématurité, y compris le développement neurologique à long terme (3).

Un essai clinique randomisé, l'étude «*Transfusion of Premature*» (TOP) (4), est en cours aux États-Unis depuis 2013 et vise à comparer une pratique transfusionnelle restrictive à une pratique libérale (Tableau 3) chez 1824 nourrissons prématurés nés à moins de 29 semaines de gestation et avec un poids de naissance de moins de 1000 g. Les issues principales étudiées sont la mortalité et les troubles neurodéveloppementaux sévères — le retard cognitif, la paralysie cérébrale et le déficit visuel ou auditif sévère —, chez les survivants à 24 ± 2 mois d'âge corrigé. Les résultats de cette étude sont impatiemment attendus, car ils pourraient apporter des éléments importants pour la compréhension des besoins transfusionnels chez les prématurés et influencer la pratique médicale.

Period:	High threshold		Low threshold	
	Resp support	No support	Resp support	No support
Week 1	13.0	12.0	11.0	10.0
Week 2	12.5	11.0	10.0	8.5
Weeks ≥ 3	11.0	10.0	8.5	7.0

Tableau 3. Seuils transfusionnels de l'hémoglobine (g/dL) pour l'étude TOP (4)

Un sondage effectué auprès de 1018 néonatalogistes indique que seulement la moitié des unités de SIN dans le monde possèdent des lignes directrices écrites portant sur les transfusions de globules rouges (75). Tel que mentionné plus tôt, la Société Canadienne de Pédiatrie s'est basée sur l'analyse Cochrane de 2011 (3) et l'étude PINT (2) pour proposer des seuils d'Hb pour transfuser les nourrissons selon leur âge post-natal en tenant compte de leur support respiratoire, de l'usage d'ECMO ou de la présence d'une maladie cardiaque congénitale (Tableau 4).

Âge postnatal	Assistance ventilatoire*	Aucune assistance ventilatoire
Semaine 1	115 (35)	100 (30)
Semaine 2	100 (30)	85 (25)
Semaine 3 et par la suite	85 (25)	75 (23)

Données exprimées en g/L d'hémoglobine (% d'hématocrite).
 *L'assistance ventilatoire est définie comme des besoins d'oxygène dans l'air inspiré supérieurs à 25 % ou la nécessité d'accroître la pression positive par ventilation mécanique. (Adapté de la référence 6)

Tableau 4. Taux d'Hb et seuils d'hématocrite suggérés par la Société Canadienne de Pédiatrie pour transfuser les nouveau-nés ayant une anémie de la prématurité (5)

2.1.4.2 Stratégies pour diminuer le besoin de transfusion chez les prématurés

Les plus récentes recommandations s'orientent vers des stratégies visant à diminuer le recours à une transfusion chez les nouveau-nés, en particulier chez les patients très à risque comme les prématurés (77). Cette approche, désignée en anglais par l'expression « *patient blood management* » (autrefois dénommée « *bloodless medicine* ») (78), vise non seulement à réduire le nombre de transfusions chez les nouveau-nés, mais aussi à limiter les pertes sanguines (77). Plusieurs mesures sont préconisées, comme un clampage tardif du cordon ombilical — le délai varie de 30 à 180 secondes selon les études — après la naissance chez le nourrisson prématuré stable, une stratégie qui s'est avérée efficace pour réduire les besoins en transfusions dans cette population (79). On peut aussi limiter les pertes sanguines chez le nouveau-né en réduisant les prélèvements sanguins et en favorisant l'utilisation de dispositifs de monitoring non invasifs pour le dioxyde de carbone et la bilirubine (77).

2.1.5 Problématique

Peu d'études prospectives ont été effectuées à ce jour sur l'utilisation des produits sanguins dans la population néonatale; encore plus rares sont celles incluant les nouveau-nés à terme. Des travaux récents réalisés de façon prospective au Brésil (80) se sont intéressés aux prématurés avec un très petit poids de naissance uniquement. Ils ont rapporté une fréquence des transfusions dans différentes unités de SIN variant entre 34.1% et 66.4%. Une étude australienne rétrospective parue en 2015 a décrit l'épidémiologie des transfusions dans la population néonatale, incluant les nouveau-nés à terme (81). Elle a rapporté un taux de 4.8 transfusions de culot globulaire par 1000 naissances vivantes. Au Canada, pour mieux caractériser l'utilisation et les facteurs déterminants des transfusions sanguines aux SIN, tant chez les patients à terme que prématurés, une étude prospective était nécessaire. C'est dans ce contexte que nous avons mené l'étude « *Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study* », ayant comme objectif de décrire l'épidémiologie et les déterminants des transfusions de culots globulaires dans une unité de SIN.

2.2 Article

Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit (NICU): a cohort study.

Andréanne Villeneuve^{1,3}, MD, Anie Lapointe^{1,3}, MD, Christian Lachance^{1,3}, MD, Thierry Ducruet^{2,3}, MSc, Jacques Lacroix^{2,3}, MD*

Affiliations: ¹Division of Neonatology, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada; ²Division of Paediatric Intensive Care, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada; ³Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montreal, Canada

***Corresponding author:**

Dr. Jacques Lacroix

CHU Sainte-Justine, Room 3431

3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine

Montreal (Quebec), Canada, H3T 1C5

E-mail: jacques_lacroix@ssss.gouv.qc.ca

Phone: 514-345-4931 #5556

Fax: 514-345-7731

Running Title: Blood transfusions in neonates

ABSTRACT

Background: Neonates in the neonatal intensive care unit (NICU) are frequently exposed to red blood cells (RBC) transfusions. The indications for transfusing a newborn remain controversial, explaining a great variability in transfusion practices. The epidemiology of blood transfusions in the neonatal population is lacking. We determined the epidemiology of RBC transfusion in neonates in the NICU of a university-affiliated pediatric hospital, and we studied the possible determinants and justifications for transfusions.

Methods: This prospective cohort study included all consecutively admitted patients to the NICU over a 5 months period. Demographical and clinical data were collected daily until patient's discharge and reported justifications for the first transfusions were assessed with a questionnaire.

Results: Of the 402 neonates born at 34.4 (± 4.5) weeks with a birth weight of 2.34 (± 1.01) kg (mean \pm SD), 13.4% received at least one RBC transfusion during their stay in NICU. Premature babies born at less than 28 weeks gestation represented 9.2% of the population, and were the majority of transfused neonates (62.2%). Term neonates were also exposed to RBC transfusions (4.9%). Compared to non-transfused patients, transfused newborns were admitted significantly more frequently for respiratory disease, prematurity, infection and hemolytic disease. The day prior to transfusion, the lowest observed hemoglobin (Hb) was 91.5 (± 18.4) g/L. Most transfused neonates received one or two transfusions during their NICU stay, coming from a single donor for most of them (72.2%). Stated justifications for ordering a first RBC transfusion were: low level of Hb (81.1% of the transfusions) – range from 62 to 137 g/L –, underlying illness (62.3%) and/or a desire to improve oxygen delivery (52.3%).

Conclusions: Although most transfused patients in a NICU are preterm neonates, term sick neonates are also frequently exposed to RBC transfusions and should be included in future studies in transfusion medicine. Larger multicenter cohort study is required to better characterize determinants of RBC transfusions in this population.

Key Words: Red blood cells, transfusions, neonates, neonatal intensive care

INTRODUCTION

Sick neonates are frequently exposed to blood transfusions. Literature reports that most very low birth weight (VLBW) infants receive at least one red blood cells (RBC) transfusion during their stay in the neonatal intensive care unit (NICU) (1). The main indications for transfusing a baby are hemorrhagic shock and anemia (2). Anemia is especially significant in preterm neonates, in whom the fall in hemoglobin (Hb) varies with the degree of prematurity (3). There is a lack of consensus regarding the definition of the clinical signs of anemia in newborns and their usefulness for the assessment of the need of transfusion (4). Also, the threshold for giving blood transfusion remains unclear (5-7). The few trials comparing restrictive to liberal transfusion practices in preterm infants suggest that aiming to higher Hb levels does not have clear benefits (6), but highlight some concerns with more restrictive practices, especially on neurological adverse outcomes like parenchymal brain hemorrhage, periventricular leukomalacia (7) and possibly cognitive delays (8).

Actually, in neonatal medicine, weighing the suspected but unclear benefits against the possible risks of a transfusion in a sick neonate remains a dilemma. This brings the considerable variability of the number of transfusions given among different NICUs, reported by Dos Santos et al to range from 34.1% to 66.4% in VLBW infants, depending on the neonatal unit (9). Furthermore, most reported data on transfusion practices in neonates are limited to retrospective studies and focus on preterm babies, but term newborns who require intensive care are also exposed to blood products. Transfusion epidemiology in this population is lacking. Moreover, it is important to understand factors that determine blood transfusion in preterm and term neonates if we aim to improve its rational and safe use in the NICU population.

The primary aim of this study was to describe the epidemiology of RBC transfusions in neonates in the NICU of an university-affiliated pediatric hospital. The secondary aim was to characterize the determinants and justifications for transfusing a baby.

MATERIALS AND METHODS

Study population. All consecutive patients admitted to the tertiary care NICU of Sainte-Justine Hospital (Montreal, Canada) from May 30th to November 4th 2013, were enrolled into this

prospective observational cohort study. There were no exclusion criteria. The Research Ethics Board of Sainte-Justine Hospital approved this study and waived consent.

Red blood cells and local practices. All management decisions including transfusion of blood products were at the discretion of the attending physicians and clinical team. All blood products administered to patients were obtained from a government agency, Héma-Québec. All blood products provided were leukoreduced by pre-storage filtration. Neonates born with weight of 1200 g or less were transfused with CMV negative and gamma irradiated products. Decision to use additional special processing (eg washing, etc) was at the discretion of the attending medical team. At the time this study was conducted, erythropoietin treatment, delayed cord clamping or cord milking were not part of routine practice in our center.

Data collection. Validated case report forms were completed by research assistants. Baseline characteristics were collected at time zero for each patient, which was the calendar day of NICU admission. In transfused patients, daily monitoring of potential determinants of RBC transfusions started at time zero and ended when the patient received his first transfusion. In non-transfused patients, daily monitoring ended when a patient died, at NICU discharge or at 44 weeks of corrected age (whatever happened first).

Observed determinants of RBC transfusions. A list of potential determinants for RBC transfusion in neonates was dressed up using data from studies on blood transfusions that our team completed previously in pediatric intensive care units (10, 11), on literature on blood transfusion among neonates (1, 12-14) and the opinion of local experts in neonatology and transfusion medicine. The list included patient's baseline characteristics, data on the day of admission in the NICU and during the whole NICU stay. The NEOMOD, a validated score estimating the severity of illness in VLBW NICU patients (15), was recorded daily. The worst score previous to the first transfusion for transfused patients or in the first 28 days of life for patients who did not receive any transfusion was reported in the case report form.

Stated justifications of RBC transfusions. Justifications were collected for the first RBC transfusion of each participating patient using a printed validated questionnaire (appendix 1)

distributed to ordering caregiver within 48 hours post-transfusion. A list of possible reasons was provided to the physician who prescribed the transfusion; they were asked to check all justifications that applied.

Statistical analysis. We estimated that 60 (15%) of the 400 enrolled patients would receive at least one RBC transfusion while in NICU. Based on Schlesselman's tables, we were expecting to characterize risk factors having a relative risk of 3 or more, given that the prevalence is at least 9% and a p-value fixed at 0.05 (two-tailed) (16).

Descriptive statistics included number and proportion of patients (%), mean \pm standard deviation (SD) and median with interquartile range (IQR). Comparisons between transfused and non-transfused patients were done using Chi square statistic or Fisher exact probability test for categorical variables. We used the Student t test or Wilcoxon test for continuous variables, if the distribution was normal or not, respectively. All statistical analyses were done by Thierry Ducruet, biostatistician, using the statistical software SAS program (SAS, release 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA, 2004).

RESULTS

Baseline data

A total of 402 consecutive admissions were included during the five-month study period. Neonates were born with a mean (\pm SD) gestational age of 34.4 (\pm 4.5) weeks and a birth weight of 2.34 (\pm 1.01) kg. No patient was excluded. Fifty four (13.4%) received at least one RBC transfusion. Baseline characteristics of the population are presented in Table 1. Transfused patients were significantly more premature and smaller at birth. 9.2% of the patients were less than 28 weeks gestation at birth; 62.2% of the neonates transfused with RBC were in this patient group. 4.9% of transfused newborn were term at birth (Figure 1).

Other than prematurity, patients who received at least one RBC transfusion during their NICU stay were, compared to non transfused patients, more frequently admitted for respiratory disease (81.5% vs 57.9%; $p=0.001$), bacterial infection (37.0% vs 15.6%; $p<0.001$) and hemolytic disease of the newborn (9.3% vs 0.3%; $p<0.001$) (Table 1). On the day of their admission to NICU, transfused neonates were significantly different from those who did not

received any transfusion in term of several clinical and laboratory markers of illness severity (Table 1). For example, transfused patients had higher CRIB-II and SNAPPE-II scores, required more invasive ventilation support, had lower blood pressure and more acidosis on their first day in NICU. Their highest NEOMOD score was also higher compared to the highest NEOMOD score of the non-transfused neonates (median = 4 vs 2; $p < 0.001$).

RBC transfusions

The mean (SD) of lowest Hb concentration in the 24 hours before transfusions was 91.5 (± 18.4) g/L (Table 2). Patients transfused with RBC had up to 14 transfusions (one patient). Most patients received one or two transfusions during their NICU stay (29.6% and 22.2% of transfused patients, respectively). Overall, transfused neonates received a mean (SD) total volume of 89.8 ml (109.1 ml) during the whole hospitalization. Transfused RBC came from one to four donors, but most patients (72.2%) received blood from a single donor (Table 2). There was no exchange transfusion during the study period.

Stated justifications for a first RBC transfusion

Caregivers who ordered a first RBC transfusion responded to 53 of the 54 distributed questionnaires (98.5%) (Table 3). Transfusions were prescribed by residents or fellows (60%), nurse practitioners (19%) or neonatologists (21%). The most frequent declared reasons to prescribe a transfusion were a low level of Hb (81.1% of transfusions), underlying illness (62.3%) and/or a desire to improve oxygen delivery (52.3%). Prematurity (30.3%) and necrotizing enterocolitis (NEC) (21.2%) were the main reported conditions when underlying illness justified a transfusion. 18.9% of RBC transfusions were given for a different reason than those listed in the questionnaire, like rapid decreasing rate in Hb level, resuscitation, young chronological age, pallor and tachypnea. When a low Hb concentration level was considered as a justification for a transfusion, the mean (SD) reported Hb was 85 (13) g/L, with a range of 62 to 137 g/L.

DISCUSSION

This prospective cohort study reports RBC transfusion practices in all NICU patients, including term neonates. One or more RBC transfusions were administered to 13.4% of our

population. Preterm neonates of less than 28 weeks gestation accounted for only 10% of the study population, but for more than half of transfused patients. A third of our population was term patients that accounted for 5% of transfused patients. Patients who received at least one transfusion were more frequently admitted for prematurity, respiratory disease, bacterial infection and hemolytic disease of the newborn, and they presented with more severe illness indicators. The lowest Hb for the whole population before a transfusion was (mean \pm SD) 91.5 \pm 18.4 g/L. Most transfused patients received two or less transfusions, mainly from a single donor. The most frequent stated justifications for transfusion were: a low Hb level, the underlying illness and to enhance oxygen delivery.

Epidemiology of RBC transfusion in neonates

A large cohort study in New South Wales, Australia, using a population database, reported a RBC transfusion rate of 4.8 per 1000 live birth among neonates, in the first 28 days of life (17). This study included all born alive neonates, not only NICU patients. Among transfused patients, which included neonates who received RBC, platelets and exchange transfusions, 60% were less than 32 weeks gestation, a number comparable to ours. A Canadian study reported similar RBC transfusion rates in preterm babies: 56% of preterm neonates born at less than 30 weeks gestation and admitted to a NICU participating to the Canada Neonatal Network from 2004 to 2012 received RBC transfusions (18). The prevalence of transfusions in late preterm and term neonates is not reported in literature. The prevalence (13.4%) of RBC transfusions in our cohort was lower than previously reported. This could be explained at least in part by the inclusion in our study of neonates of all gestational ages. Moreover, we suspect that transfusion practices in our unit tend to be restrictive. Also, it is possible that because the members of the clinical team were aware that their transfusion practices were monitored during the study, they might have been less prone to order transfusion, especially in patients in which the indication for transfusion was more controversial.

Interestingly, Hume reported in 1993 that 96% of neonates born at 27 to 28 weeks gestational age in the same NICU in which we conducted our study, received RBC transfusions (19). This higher transfusion rate compared to what has been reported more recently are in keeping with the few studies that highlighted a trend toward decreasing the blood transfusions in VLBW

and extremely low birth weight (ELBW) infants in last decades (18, 20, 21). This trend is probably attributable to the use of more restrictive transfusion strategies, efforts to minimize iatrogenic blood losses with phlebotomy, and improved non invasive monitoring techniques and micromethod technologies that reduced the need of blood sampling (19).

Possible determinants for blood transfusion in neonates

Our study results suggest that, being admitted to NICU for respiratory disease, prematurity, infection or haemolytic disease of the newborn are risk factors for neonates to receive a RBC transfusion during the NICU stay. Also, in addition to prematurity and birth weight, illness severity (as assessed by CRIB-II and SNAPPE-II scores), lower temperature, invasive ventilation, lower blood pressure, lower Hb or platelets level, acidosis and positive coombs test on the day of admission, are potential factors that increase the risk of neonates to be transfused. Furthermore, the highest NEOMOD score (developed for patients with a birth weight of less than 1500 g) before the first RBC transfusion was significantly higher than the highest score observed in the whole stay of non-transfused patients (4 vs 2).

Interestingly, many of the potential risk factors found in our study are also reported in other paediatric and neonatal transfusion medicine research works. First of all, the association of the decreasing gestational age and birth weight of neonates with increased risk of RBC transfusion has been reported many times in literature (1, 12, 13). A multivariable model by Fabres et al. also identified that the use of inotropes is associated with greater volume of blood transfusion in a cohort of VLBW infants (1). A study in paediatric population, in which 17.1% received at least one RBC transfusion during the intensive care unit (ICU) stay, has looked at determinants for RBC transfusions. The multivariate analysis showed that young age (less than 12 months old), congenital heart disease, low Hb level, severity of illness (as assessed by PELOD score) and organ dysfunctions are determinants for RBC transfusions (11). Bowen et al reported that, other than prematurity, factors associated with transfusions (platelets, RBC and exchange transfusions were included in this study) were in utero transfusion, congenital anomaly requiring surgery and haemolytic disorder. Furthermore, they reported that, in transfused patients without those risk factors for transfusions, most (62%) required mechanical ventilation (17). A prospective cohort study in preterm VLBW infants in Brazil suggested a

model of multiple logistic regression for factors significantly associated with RBC transfusions: gestational age, SNAPPE II score, apnea, pulmonary haemorrhage, need for oxygen at 28 days of life, clinical sepsis, NEC, severe interventricular hemorrhage, mechanical ventilation, use of umbilical catheter, parenteral nutrition and more than 60 days of hospitalization (9). We need to be cautious in interpreting those results, considering the fact that most of these factors somehow reflects the premature and low birth weight population conditions.

Number of RBC transfusions and donors exposure

In the study by Bell et al, that compared liberal to restrictive guidelines for RBC transfusion in infants with birth weight of 500 to 1300 g, the liberal group received a mean of 5.2 ± 4.5 transfusions per infant (with a median of 4) and the restrictive group received a mean of 3.3 ± 2.9 (median of 2). The number of donors per infant were 2.8 ± 2.5 and 2.2 ± 2.0 in the liberal and restrictive group respectively. The median number of donors was 2 for both groups (7). Also, in babies of gestational age less than 31 weeks and weighting less than 1000 g at birth enrolled in the PINT study, the mean (SD) number of transfusion per patient was 4.9 (4.2) units and 5.7 (5.0) units in the low and high threshold group respectively. The babies in the low threshold group were exposed to less RBC donors compared to the high threshold group (mean 2.1 ± 2.0 vs 2.6 ± 2.7 ; $p = 0.035$) (6). Another retrospective study in a NICU in USA reported an average number of 3.8 ± 3.0 RBC transfusions per infant less than 1000 g and gestational age less than 29 weeks at birth (13). Our study showed a lower number of transfusions and donors to which transfused babies were exposed and this is most likely due to our different study population, which was not restricted to extremely preterm or low birth weight neonates.

Justifications for blood transfusions and variability of practices in NICU

An internationally conducted survey in 2012 showed that about half of worldwide NICUs do not have a written policy for RBC transfusion (22). Although, there is a Canadian national recommendation document for RBC transfusion in newborn infants (23), which was reviewed and updated after our study was completed (2), we did not implement a RBC transfusion policy in our NICU: the decision is at the discretion of each clinician. In spite of this, the rate

of RBC transfusions observed in our unit is among the lowest in North-America. Thus, we felt that it would be interesting to ask practitioners in our NICU why they prescribe a RBC transfusion.

The most frequent justifications that prompted medical staff to prescribe a RBC transfusion in our NICU were a low Hb level (81.1% of transfusions), underlying illness (62.3%) – mainly prematurity (30.3%) and/or NEC (21.2%) – and to improve oxygen delivery (52.3%). A study conducted in a pediatric ICU also reported that a low Hb level, the desire to improve oxygen delivery and the underlying disease were among the most frequent reported justifications for the administration of a blood transfusions, in addition to hemodynamic instability and admission after cardiac surgery (11). An international survey-based study showed that the factors, other than Hb level, on which neonatologists based their decision to transfuse packed RBC in a premature infant less than 1000 g birth weight and/or less than 28 weeks gestation were: gestational age, postnatal age, oxygen need, respiratory support, reticulocytes count and inotropic support. Oxygen requirement and need for respiratory support were considered as very important factors in 44.7% and 44.1% of responders respectively (22).

The Hb level is frequently considered in the decision to prescribe a RBC transfusion. However, there is no consensus on what should be the Hb level that should prompt a RBC transfusion. We observed a very wide range of reported pre-transfusion Hb (62-137 g/L). A study by Guillen et al also showed a wide variation in the Hb level used as a transfusion threshold in premature infants, especially during their first week of life: the IQR was 95-119 g/L (for infants on no respiratory support) and 116-136 g/L (for those on mechanical ventilation) (22). Other authors reported such large heterogeneity of practices in NICU transfusion medicine. For example, a study including six NICUs showed that the different transfusion practices lead to important differences in the volume of blood transfused between units, up to 47 ml/kg; a difference of three transfusion episodes (the typical transfusion in neonate being 10-20 ml/kg) (24). Another study comparing two similar settings, but geographically different NICUs in America, showed different practices in term of timing of transfusion: in one NICU, two thirds of transfusions were given in the first two weeks of life and half of transfusions were given in that time period in the second NICU (12). Those two

studies highlighted a great variability of practices but did not show any difference in short term outcomes. Indeed, abuse and misuse of RBC transfusion that could be due to individual practices or to the lack of clear guidelines might expose vulnerable neonates to potential complications of an unnecessary treatment (12, 24).

Strengths and limitations

Our study has some limitations. First, it is a single center study, which limits its external validity. Second, the sample size is quite small for an epidemiological study. Third, a memory bias could have occurred in the reported justifications for transfusions, considering that even if the questionnaires were given to the ordering clinician less than 48 hours after the transfusion, it could be completed few days later in some cases. Also, the stated justifications could have been influenced by our multiple choices questionnaire. Finally, the clinicians knew that they were monitored during the study and this could have influenced the observed transfusion practices.

However, there are several strengths in our study. Our NICU is a multidisciplinary unit, where surgical and medical patients are treated, preterm and term. Our study included all those patients, which improve the generalizability of our results to most infants treated in NICU. The inclusion of all consecutive admissions minimized any selection bias. Furthermore, the prospective design limits the risk of information bias. The use of a validated case report form is a way to optimize the quality and integrity of our data, which is also a considerable strength of our study. Moreover, only data observed before the first RBC transfusion in NICU were considered possible determinants of RBC transfusion, which addressed any protopathic bias.

CONCLUSION

This study reported the transfusion practices in a tertiary care NICU for both term and preterm neonates. Preterm patients were more likely to be exposed to blood transfusion during their NICU stay. However, term ill neonates were also frequently treated with blood transfusion. Given the paucity of data on transfusion in this subgroup, efforts should be made to include them in future studies in transfusion medicine. Main reasons given by physicians for ordering a blood transfusion to neonates were low Hb, severity of the underlying illness and desire to

increase organs oxygenation. A large multicenter epidemiological study could assess the relative importance of the different determinants of RBC transfusions in NICU patients.

Abbreviations

ELBW: extremely low birth weight; Hb: hemoglobin; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; IUGR: intra-uterine growth restriction; MBP: mean blood pressure; NEC: necrotizing enterocolitis; NICU: neonatal intensive care unit; RBC: red blood cells; SD: standard deviation; VLBW: very low birth weight.

Competing interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Author's contribution

AV, AL, CL, TD and JL wrote the research protocol. Enrolment of patients and data collection were done by AV and JL. Statistical analysis was done by AV, TD, and JL. AV, AL, CL, TD and JL wrote, revised and approved the manuscript in its final form.

Source of funding

Supported by Fonds de la recherche en santé du Québec (Grant 24460).

Figure and tables

Figure 1. Proportion of RBC transfused patients by gestational age group

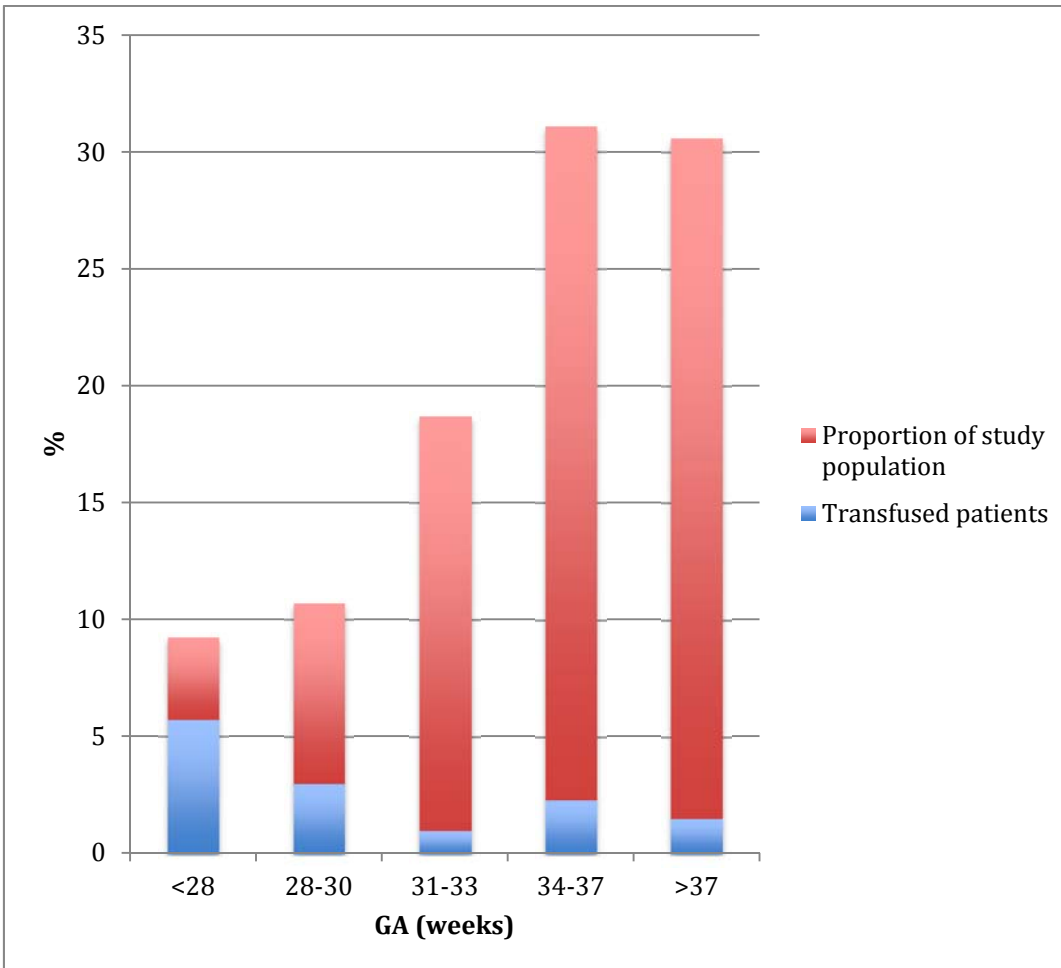


Table 1. Baseline data and possible determinants of RBC transfusion

	Transfused 54	Not transfused 348	All Patients 402	p-value
Baseline characteristics				
Male gender	22 (41%)	187 (54%)	209 (52%)	0.08
Birth weight (kg)	1.54 ±1.10	2.47 ±0.94	2.34 ±1.01	<0.001
Gestational age at birth (weeks)	29.6 ±5.2	35.1 ±3.8	34.4±4.5	<0.001
< 28 weeks	23 (42.6%)	14 (4.0%)	37 (9.2%)	
28-30 weeks	12 (22.2%)	31 (8.9%)	43 (10.7%)	
31-33 weeks	4 (7.4%)	71 (20.4%)	75 (18.7%)	
34-37 weeks	9 (16.7%)	115 (33.0%)	124 (30.8%)	
> 37 weeks	6 (11.1%)	117 (33.6%)	123 (30.6%)	
Provenance of admission				0.74
Pediatric or post-natal ward	0	7 (2.0%)	7 (1.7%)	
Delivery suites	36 (66.7%)	235 (67.5%)	271 (67.4%)	
Transferred from another hospital	18 (33.3%)	102 (29.3%)	120 (29.9%)	
Emergency department	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)	
Other	0	2 (0.6%)	2 (0.5%)	
Main admission diagnosis ^A				
Respiratory disease	44 (81.5%)	201/347 ^B (57.9%)	245 (61.1%)	0.001
Prematurity	42 (77.8%)	180/346 (52.0%)	222 (55.5%)	<0.001
Bacterial infection ^C	20 (37.0%)	54/347 (15.6%)	74 (18.4%)	<0.001
Congenital abnormality (not cardiac)	8 (14.8%)	39 (11.2%)	47 (11.7%)	0.44
IUGR	9 (16.7%)	37 (10.6%)	46 (11.4%)	0.19
Congenital cardiac disease	2 (3.7%)	43 (12.4%)	45 (11.2%)	0.06
Seizure	1 (1.9%)	12 (3.5%)	13 (3.2%)	1.0
Hypoxic-ischemic encephalopathy	2 (3.7%)	8 (2.3%)	10 (2.5%)	0.63
Hydrops	2 (3.7%)	6 (1.7%)	8 (2.0%)	0.29
Hemolytic disease of the newborn	5 (9.3%)	1 (0.3%)	6 (1.5%)	<0.001
Shock				
Hypovolemic	1 (1.9%)	2/347 (0.6%)	3(0.8%)	0.35
Septic	1 (1.9%)	0	1 (0.3%)	0.13
Hemorrhagic	0	1 (0.3%)	1(0.3%)	1.0
Cardiogenic	1 (1.9%)	1 (0.3%)	2 (0.5%)	0.25

Congenital viral infection	1 (1.9%)	2/347 (0.58%)	3(0.8%)	0.35
Clinical data (1st day in NICU)				
Weight at NICU entry (kg)	1.59 ±1.13	2.47 ±0.92	2.35 ±1.0	<0.001
CRIB-II score(25)	10.5 (8, 13)	5 (3, 7)	7.1 (4, 9)	<0.001
SNAPPE-II score(26)	42 (23, 54)	9 (0, 19)	10 (0, 23)	<0.001
Lower temperature (°C)	36.2±0.8	36.5±0.6	36.5±0.6	<0.001
Mechanical ventilation	49 (90.7%)	180 (51.7%)	229 (57.0%)	<0.001
High-frequency ventilation	13 (24.1%)	9 (2.6%)	22 (5.5%)	<0.001
Standard invasive mechanical ventilation	26 (48.2%)	60 (17.2%)	86 (21.4%)	<0.001
Non-invasive ventilation	23 (42.6%)	133 (38.2%)	156 (38.8%)	0.54
Lowest MBP, measured with cuff (mmHg)	32.4±11.2	37.5±9.5	37.0±9.8	0.002
Lowest MBP (invasive measure) (mmHg)	25.4±6.3	34.0±8.6	30.2±8.8	<0.001
Convulsion	3 (5.6%)	9 (2.6%)	12 (3.0%)	0.21
Laboratory data (1st day in NICU)				
Cord hemoglobin level (g/L)	136.8±37.7	155.7±17.7	153.8±21.2	<0.001
Lowest hemoglobin level (g/L)	139.4±39.8	178±32.1	172±36.1	<0.001
Lowest platelets count (x 10 ⁹ /L)	165.8±67.6	199.1±78.9	194.1±78.2	0.005
Highest lactate (mmol/L) (121 patients)	6.5±5.1	4.5±5.5	5.0±5.5	0.13
Lowest pH	7.21±0.13	7.28±0.09	7.27±0.1	<0.001
Base excess	-5.8±4.4	-3.1±4.6	-3.4±4.6	<0.001
Positive Coombs	4 (7.4%)	3 (0.9%)	7 (1.7%)	<0.04
Highest total bilirubin (µmol/L)	138.7±184.2	102.8±68.8	111.5±108.7	0.79
Variable during NICU stay (after the day of admission)				
Highest NEOMOD score (15)	4 (3, 5)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	<0.001

^AThere were many causes of admission in some patients.

^BWhen the denominator is different from the total number because of missing data, the number is specified

^CSuspected or confirmed

Number (%), mean ± SD or median (IQR).

CRIB: clinical risk index for babies; IQR: interquartile range; IUGR: intra-uterine growth restriction; MBP: mean blood pressure; NICU: neonatal intensive care unit; SD: standard deviation; SNAPPE: score for neonatal acute physiology – perinatal expansion.

Table 2. Data on RBC transfusion in 54 patients who received at least one RBC transfusion in NICU

	Transfused (n=54)
Number of RBC transfusions per patient: n (%)	
1 transfusion	16 (29.6%)
2 transfusions	12 (22.2%)
3 transfusions	4 (7.4%)
4 transfusions	6 (11.1%)
≥ 5 transfusions	16 (29.6%)
Exposure: number of donors per patient: n (%)	
1 donor	39 (72.2%)
2 donors	11 (20.4%)
3 donors	3 (5.6%)
4 donors	1 (1.9%)
Lowest Hb level within 24 hours before 1 st transfusion (g/L) (mean±SD)	91.5±18.4

Hb: hemoglobin; NICU: neonatal intensive care unit; RBC: red blood cells.

Table 3. Justification of first RBC transfusion in 53 NICU patients

	First RBC transfusion (n=53)
Ordering clinician: n (%)	
Resident or fellow	32 (60.4%)
Neonatologist	11 (20.8%)
Neonatal nurse practitioner	10 (18.9%)
Stated justifications ^A : n (%)	
Low Hb level	43 (81.1%)
Underlying illness	33 (62.3%)
To improve oxygen delivery	28 (52.8%)
Severity of illness	23 (43.4%)
Hemodynamic instability	14 (26.4%)
Active bleeding	14 (26.4%)
Apneas and/or bradycardia	10 (18.9%)
Hypovolemia	9 (17.0%)
Post surgical state	8 (15.1%)
High oxygen level requirement	7 (13.2%)
Planned surgery	5 (9.4%)
High blood lactate level	4 (7.6%)
Hemolytic disease	3 (5.7%)
Severe infection	3 (5.7%)
Cyanotic cardiac disease	2 (3.8%)
Exchange transfusion	1 (1.9%)
Other	10 (18.9%)

^AEach transfusion has one or more justifications

Hb: hemoglobin; NICU: neonatal intensive care unit; RBC: red blood cells.

Appendix 1. Questionnaire to study stated justifications for ordering a first RBC transfusion (translated from French)

Red blood cells transfusion: questions to clinicians		
1. Identification	<input type="checkbox"/> Resident (fellow) <input type="checkbox"/> Neonatologist <input type="checkbox"/> Nurse practitioner	
3.1. Justification for transfusion (please tick «yes» beside every justification that apply)		
3.1.1. Underlying illness (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.2. Severity of illness	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.3. Apneas and/or bradycardias	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.4. Cyanotic congenital heart disease	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.5. High FiO ₂ required to maintain SpO ₂ between 85-95%	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.6. To improve oxygen delivery	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.7. Too low haemoglobin level (specify Hb level: _____ g/L)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.8. Hemodynamic instability	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.9. Active bleeding	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.10. Exchange transfusion	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.11. Haemolytic disease (e.g. ABO or Rh incompatibility)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.12. Hypovolemia	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.13. Post-surgery of ductus arteriosus ligation	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.14. Post-surgery of another surgery	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.15. Research project (Planet project or specify _____)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.16. High blood lactate level (specify lactate level: _____ mmol/L)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.17. Planned surgery soon	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.18. Severe infection	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.19. Other justification (specify _____)	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no
3.1.20. No justification	<input type="checkbox"/> yes	<input type="checkbox"/> no

References

1. Fabres J, Wehrli G, Marques MB, Phillips V, Dimmitt RA, Westfall AO, et al. Estimating blood needs for very-low-birth-weight infants. *Transfusion*. 2006;46(11):1915-20.
2. Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2014;19(4):213-22.
3. Polin RA, Abman SH. Developmental Erythropoiesis - Hypoproliferative anemias. In: Elsevier, editor. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4th ed 2011. p. 1510.
4. Webert KE, Hume HA, Lau W. Neonatal and Pediatric Transfusion. 2014. In: *Clinical guide to transfusion* [Internet]. Available from: <http://www.tranfusionmedicine.ca>.
5. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD000512.
6. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301-7.
7. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
8. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123(1):207-13.
9. Dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianoy RS, Marba ST, Ferri WA, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr*. 2015;15:113.
10. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):26-33.
11. Demaret P, Tucci M, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children (CME). *Transfusion*. 2014;54(2):365-75; quiz 4.
12. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1998;101(2):194-200.
13. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr*. 2009;155(3):331-37 e1.
14. Ogunlesi TA, Ogunfowora OB. Pattern and determinants of blood transfusion in a Nigerian neonatal unit. *Niger J Clin Pract*. 2011;14(3):354-8.
15. Janota J, Simak J, Stranak Z, Matthews T, Clarke T, Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;177(1):11-7.
16. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol*. 1974;99(6):381-4.
17. Bowen JR, Patterson JA, Roberts CL, Isbister JP, Irving DO, Ford JB. Red cell and platelet transfusions in neonates: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F411-5.

18. Keir AK, Yang J, Harrison A, Pelousa E, Shah PS, Canadian Neonatal N. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada. *Transfusion*. 2015;55(6):1340-6.
19. Hume H. Red blood cell transfusions for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *Semin Perinatol*. 1997;21(1):8-19.
20. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 1996;129(5):680-7.
21. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr*. 2000;136(2):220-4.
22. Guillen U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol*. 2012;36(4):244-7.
23. Red blood cell transfusions in newborn infants: Revised guidelines. *Paediatr Child Health*. 2002;7(8):553-66.
24. Bednarek FJ, Weisberger S, Richardson DK, Frantz ID, 3rd, Shah B, Rubin LP. Variations in blood transfusions among newborn intensive care units. SNAP II Study Group. *J Pediatr*. 1998;133(5):601-7.
25. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W, Group UKNSSC. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361(9371):1789-91.
26. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr*. 2001;138(1):92-100.

2.3 Avenues futures

Comme l'ont bien souligné Josephson et ses collègues dans un article récent, considérant le nombre limité d'études en médecine transfusionnelle en néonatalogie, la recherche dans ce domaine devrait être une priorité (82). Les conséquences cliniques à court et à long terme des transfusions sont d'ailleurs un terrain fertile qui mérite d'être exploré. Les essais cliniques randomisés impliquant des transfusions sanguines vs un placebo sont éthiquement difficiles à concevoir chez les nouveau-nés. Toutefois, une plus large étude de cohorte multicentrique avec un devis prospectif comparable à celui de notre étude pourrait permettre de clarifier certaines questions ou inquiétudes mentionnées plus haut, comme celles reliées à l'ECN. Par ailleurs, certaines études rapportent les impacts hémodynamiques d'une transfusion sanguine chez les nouveau-nés, comme celle de Frederickson et al (23) qui soutient que les nourrissons prématurés avec une anémie importante subissent une diminution de leur débit cardiaque après une transfusion. Est-ce qu'une évaluation hémodynamique du débit cardiaque, par une méthode non invasive comme l'échocardiographie fonctionnelle, devrait faire partie des facteurs entrant en ligne de compte pour la prise de décision de transfuser un nouveau-né? Or, les recommandations actuelles de la Société Canadienne de Pédiatrie (5) n'incluent pas de critère hémodynamique. Il serait très intéressant de s'attarder à la question dans une future étude. De plus, dans une optique de stratégie d'épargne sanguine, l'unité de SIN du CHU Sainte-Justine travaille actuellement à la création d'un protocole local de clampage retardé du cordon ombilical à la naissance (communication personnelle). Les résultats de notre étude seront d'une grande utilité pour la mise sur pied d'un tel document, entre autres pour aider à cibler les patients qui seraient les plus susceptibles de bénéficier d'un délai du clampage de leur cordon ombilical. Il sera également intéressant d'évaluer l'impact de l'instauration d'un tel protocole sur l'épidémiologie des transfusions dans notre unité de SIN.

Également, les stratégies visant à diminuer l'exposition des transfusions dans la population néonatale devraient chercher à minimiser les transfusions non nécessaires ou inappropriées pour nos patients plutôt que les transfusions en tant que telles (communication personnelle). Il serait pertinent d'évaluer, à partir des données provenant de notre étude, si chaque transfusion sanguine administrée était appropriée, c'est-à-dire qu'elle ait été administrée en respectant les

critères de transfusion émis par la Société Canadienne de pédiatrie (5). Cette suite à notre étude nous permettra de pousser plus loin la réflexion sur les pratiques transfusionnelles locales.

Finalement, l'épidémiologie et les pratiques entourant l'utilisation des plaquettes et du plasma en SIN restent à ce jour mal caractérisées, soulignant la pertinence de futurs travaux de recherche autour de ce sujet. En effet, une première étape serait d'effectuer un projet du même type que nous avons effectué sur les globules rouges, mais en se concentrant cette fois sur les transfusions en plaquettes et en plasma. Ce projet devrait être planifié avec un plus grand nombre de patients inclus comparativement à notre projet sur les transfusions en globules rouges, considérant l'utilisation moins fréquente des autres produits sanguins (données locales non publiées).

Chapitre 3. Syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) chez l'enfant en soins intensifs

3.1 Argumentaire

Certains articles scientifiques rapportent une association entre la transfusion de culots globulaires et l'apparition ou l'aggravation subséquente d'un SDMV chez les adultes et les enfants traités en soins intensifs (83, 84). De plus, le SDMV est utilisé par plusieurs chercheurs comme critère de jugement principal de leur essai clinique randomisé (85-87). Il est donc logique qu'un médecin qui travaille en soins intensifs de néonatalogie et dont les recherches portent sur la médecine transfusionnelle s'intéresse aussi au SDMV. Cependant, même si le SDMV suscite de plus en plus d'intérêt dans le domaine de la néonatalogie, il est mal caractérisé chez les prématurés (88).

3.1.1 Qu'est-ce que le SDMV

3.1.1.1 Généralités

Le SDMV (*MODS* pour *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* en anglais) est une affection qui est fréquemment observée chez l'enfant hospitalisé en soins intensifs pédiatriques (SIP) et est associée à une mortalité et une morbidité importantes (89-91).

La prévalence du SDMV rapportée dans la littérature pédiatrique mondiale varie de 6 à 71% selon les études (92-94), entre autres en fonction de la population étudiée (*case-mix*), de la méthodologie des études et de la définition du SDMV utilisée. Proulx et al ont rapporté un SDMV chez 18% des enfants admis dans une unité multidisciplinaire de SIP canadienne. La mortalité était de 6% pour l'ensemble de la population incluse dans l'étude et augmentait à 36% chez ceux ayant contracté un SDMV (90). L'équipe de Tantalean et al a rapporté que 56.5% des patients admis aux SIP d'un pays en voie de développement (Pérou) ont souffert

d'un SDMV (définition de Proulx et al) au cours de leur séjour; 91.5% des décès pendant la période de l'étude avaient un diagnostic de SDMV (95).

La pathophysiologie impliquée dans le SDMV est caractérisée par un processus inflammatoire systémique sévère qui a perdu ses mécanismes de rétrocontrôle – on parle d'inflammation débridée –, menant ainsi à une atteinte séquentielle ou simultanée de plusieurs systèmes ou organes (96). Cette réaction se produit en réponse à des agressions de différentes natures – infection, hypoxie, trauma par exemple. Une agression même mineure peut causer un SDMV si un patient est déjà sensibilisé, par exemple par une infection généralisée (92, 97, 98).

3.1.1.2 Définitions

Le SDMV pédiatrique est défini par l'observation simultanée d'au moins deux dysfonctions d'organes ou de systèmes (les anglophones parlent d'*organ system*). Les critères pour diagnostiquer la dysfonction d'un organe ont évolué dans le temps. Wilkinson et al ont proposé en 1986 des critères diagnostiques du *MOSF (Multiple Organ System Failure)* dans une population pédiatrique (89). Ces critères ont été mis à jour en 1996 par Proulx et al (90). Les systèmes concernés par la définition du SDMV sont : cardiovasculaire, respiratoire, neurologique, hématologique, rénal, hépatique et gastro-intestinal. Un système est considéré défaillant si l'on observe au moins un des critères diagnostiques cliniques décrits en annexe de l'article de la section suivante (section 3.2). Ces critères ont été révisés en 2005 lors d'un symposium international sur le sepsis et le SDMV réunissant 20 experts provenant de 5 pays, puis publiés par Goldstein et al (99). L'objectif premier de cette nouvelle définition était de permettre une évaluation clinique de dysfonction d'organes reproductible dans le temps, capable d'identifier une progression favorable ou non, et susceptible d'être utilisée comme critère de jugement dans des études cliniques pédiatriques (99, 100). Comme Proulx et al, Goldstein et al considèrent qu'une défaillance d'organe est présente dès qu'un des critères cliniques de la liste proposée pour un organe donné est rencontré.

Les deux listes de critères diagnostiques présentent des différences importantes. Par exemple, celle proposée par Proulx et al inclut la défaillance gastro-intestinale pour définir le SDMV,

ainsi que la bradycardie et la tachycardie. Or, le système gastro-intestinal et le critère lié à la fréquence cardiaque n'ont pas été retenus lors de la révision par le groupe d'experts en 2005. De plus, la liste par Proulx et al utilise deux groupes d'âge pour définir une pression artérielle basse, alors que celle par Goldstein et al évalue la pression artérielle en tenant compte de six strates d'âge.

Avec le temps, un intérêt grandissant a été apporté à la reconnaissance des cas de nouveau SDMV (*new MODS*) et de SDMV progressif (*progressive MODS*), tout au moins dans le cadre d'essais cliniques. On considère qu'il y a un *nouveau* SDMV lorsqu'un enfant sans organe défaillant à son admission aux soins intensifs développe au moins deux dysfonctions organiques, ou lorsqu'un patient avec un seul organe défaillant à l'admission développe ensuite une deuxième défaillance concomitante. Un SDMV est dit *progressif* si un patient avec un SDMV établi au départ décède par la suite ou développe au moins une défaillance d'organe additionnelle.

3.1.2 Utilités du diagnostic de SDMV

3.1.2.1 Évaluation clinique de la gravité des cas

Typpo et al ont mené une large étude rétrospective incluant 44 692 enfants traités aux soins intensifs de 28 hôpitaux américains. En se servant des critères diagnostiques proposés par Goldstein et al (99), ils ont démontré que 18.6% des patients présentaient un SDMV dès le 1^{er} jour en réanimation (101). Typpo et al soulignent qu'un SDMV est plus fréquent la première journée chez les enfants âgés de 1 à 12 mois (25.2% vs 16.5%). Ils rapportent également que la mortalité en SIP était significativement plus élevée si un SDMV était présent au 1^{er} jour de leur admission (10.0% vs 1.2%, $p < 0.0001$). En fait, 66% des patients décédés avaient un SDMV au moment de l'admission aux SIP. Par ailleurs, Typpo et al ont aussi démontré que la mortalité peut être influencée par le nombre de systèmes défaillants et par le système impliqué lors de l'admission, la dysfonction respiratoire étant la plus létale. De plus, la présence de SDMV et le nombre de systèmes impliqués au premier jour du séjour en SIP étaient significativement associés à un séjour plus long (101). Clairement, évaluer la gravité d'un

SDMV, c'est aussi évaluer la gravité de la condition (*severity of illness*) des enfants traités aux soins intensifs.

3.1.2.2 Critère de jugement dans les études pédiatriques

Le SDMV a récemment gagné en intérêt comme marqueur d'issue primaire (*primary outcome measure*) dans plusieurs études cliniques en soins intensifs pour adultes (102) ou pour enfants (83, 103, 104). En fait, le SDMV est de plus en plus souvent employé comme critère de jugement d'études cliniques plutôt que la mortalité quand celle-ci est faible; c'est le cas par exemple pour l'étude ABC-PICU (NCT01977547) chez l'enfant (103) et pour l'étude RECESS chez l'adulte (105). C'est pour cette raison que l'utilisation du SDMV a autant d'intérêt dans la population pédiatrique comme marqueur de substitution d'issue (*surrogate outcome measure*), car la mortalité en soins intensifs est relativement basse (de 2.8% à 8.6%) (101, 106) alors qu'elle est plus élevée chez les adultes (de 13.9% à 20.3%) (107, 108). Utiliser le SDMV comme critère de jugement principal, plutôt que la mortalité, a permis de réduire la taille de l'échantillon de plusieurs essais cliniques randomisés multicentriques. Citons à titre d'exemple l'étude de Wiedemann et ses collègues qui ont comparé l'incidence de SDMV chez des adultes souffrant d'un «*acute lung injury*» randomisés à recevoir plus ou moins de fluides (109). C'est le cas aussi pour l'étude RECESS faite chez des adultes ayant subi une chirurgie cardiaque, un groupe de patients pour lequel la mortalité actuelle ne dépasse pas 4% (105).

La même tendance s'observe en pédiatrie. Un essai clinique en cours aux États-Unis, la HALF-PINT (*Heart And Lung Failure – Pediatric INsulin Titration Trial*), comparant deux algorithmes de contrôle de la glycémie chez les enfants, utilise le SDMV comme issue secondaire (*secondary outcome*)(104). C'est ainsi par exemple que le SDMV a servi de critère de jugement principal de l'étude TRIPICU, un essai clinique randomisé qui a eu un impact majeur sur les pratiques transfusionnelles en SIP, (83) et que le SDMV constitue le critère de jugement principal de l'étude ABC-PICU (103).

Il existe plusieurs paramètres pour décrire la gravité des cas de SDMV. Le score du SDMV est la plus simple : ce score consiste simplement à décrire le nombre maximum d'organes ou de systèmes dysfonctionnels. Cependant, le score SDMV comporte certaines limitations comme instrument de mesure de gravité parce qu'il ne tient pas bien compte du poids relatif de chaque système défaillant. Or l'on sait que la défaillance de certains systèmes, comme le système cardiovasculaire ou neurologique, a plus d'influence sur le risque de mortalité que la défaillance d'autres systèmes comme la coagulation. C'est pourquoi le score PELOD (*Pediatric Logistic Organ Dysfunction*) a été élaboré et validé (110-112).

3.1.3 Problématique

Il existe présentement plusieurs listes de critères diagnostiques du SDMV pédiatrique; les plus utilisées sont celle de Proulx (90) et celle de Goldstein (99). Or la valeur diagnostique des deux définitions n'a pas été comparée, de sorte qu'on ne sait pas, par exemple, si une étude sur l'épidémiologie du SDMV donnerait les mêmes résultats si l'on utilisait l'une ou l'autre définition. On ne sait pas non plus quelle est la reproductibilité de ces deux définitions. Quelle définition devrait-on privilégier?

C'est dans le but de valider et de comparer la valeur diagnostique des deux définitions du SDMV pédiatrique présentement utilisées que nous avons entrepris l'étude «*Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria*», avec comme objectif de comparer les deux listes de critères diagnostiques du SDMV en fonction de leur épidémiologie, leur reproductibilité et leur capacité à prédire la mortalité chez les patients en SIP. L'article qui suit est le résultat de cette étude; cet article est accepté pour publication (Villeneuve A, Lacroix J, Proulx F, Ducruet T, Poitras N. Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria. *Ann Intensive Care* 2016;6: in press).

3.2 Article

Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria

Andréanne Villeneuve, MD, FRCPC ¹

Jean-Sébastien Joyal, MD, FRCPC, PhD, Assistant Professor ¹

François Proulx, MD, FRCPC, Associate Professor ¹

Thierry Ducruet, MSc ¹

Nicole Poitras, DAP ¹

Jacques Lacroix, MD, FRCPC, Professor ¹ *

Andréanne Villeneuve, Université de Montréal;

Jean-Sébastien Joyal, Université de Montréal;

François Proulx, Université de Montréal;

Thierry Ducruet, Sainte-Justine Hospital Research Center;

Nicole Poitras, Sainte-Justine Hospital Research Center;

Jacques Lacroix*, Université de Montréal.

Manuscript ID: AOIC-D-15-00207

* Correspondence:

Dr. Jacques Lacroix

CHU Sainte-Justine, Room 3431

3175 Chemin de la Côte-Ste-Catherine

Montreal (Quebec), Canada, H3T 1C5

E-mail: jacques_lacroix@ssss.gouv.qc.ca

Phone: 514-345-4931 #5556

Fax: 514-345-7731

Running title: diagnosis of paediatric MODS

Word counts in abstract: 252

Word counts in core text: 2995

Number of figures: 1

Number of tables: 2

Number of references: 27

ABSTRACT

Background: Two sets of diagnostic criteria of paediatric multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were published by Proulx in 1996 and by Goldstein in 2005. We hypothesized that this changes the epidemiology of MODS. Thus we determined the epidemiology of MODS, according to these two sets of diagnostic criteria, we studied the intra- and inter-observer reproducibility of each set of diagnostic criteria, and we compared the association between cases of MODS at paediatric intensive care unit (PICU) entry, as diagnosed by each set of diagnostic criteria, and 90-day all-cause mortality.

Methods: Prospective cohort study.

Results: The occurrence of MODS was monitored daily and prospectively in 842 consecutive patients admitted to the PICU of Sainte-Justine hospital over one year. According to Proulx and Goldstein diagnostic criteria, 180 (21.4%) and 314 patients (37.3%) had MODS over PICU stay, respectively. Concordance of MODS diagnosis over PICU stay was 81.3% (95%CI: 78.6%-83.9%), and kappa score was 0.56 (95%CI: 0.50-0.61). Discordance was mainly attributable to cardiovascular or neurological dysfunction criteria. The proportion of patients with MODS at PICU entry who died within 90 days was higher with MODS diagnosed with Proulx criteria (17.8% vs. 11.5%, $p = 0.038$), as well as the likelihood ratio of death (4.84 vs. 2.37). On the other hand, 90-day survival rate of patients without MODS at PICU entry was similar (98.6% vs. 98.9%; $p = 0.73$).

Conclusions: Proulx and Goldstein diagnostic criteria of paediatric MODS are not equivalent. The epidemiology of paediatric MODS varies depending on which set of diagnostic criteria is applied.

Key words: critical care, diagnosis; intensive care; mortality; multiple organ failure; pediatric.

Introduction

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS), a common and deadly condition, is frequently observed in paediatric intensive care units (PICU) [1]. The pathophysiology of MODS is characterized by a severe, systemic, somewhat uncontrolled inflammatory process that leads to multiple organ or system dysfunctions [2]. There is a consensus that MODS should be diagnosed when the dysfunction of at least two organs or systems is simultaneously observed. On the other hand, there is no consensus on the criteria that must be used to diagnose the organ dysfunctions. The diagnostic criteria of MODS changed over time. A first set of diagnostic criteria was proposed in 1986 by Wilkinson [3], which was updated in 1996 by Proulx [4]. In 2005 following an international symposium on sepsis and MODS, experts presented a revised set of diagnostic criteria, authored by Goldstein [5, 6]. The goal of this 2005 definition was to “identify a reproducible assessment of organ dysfunction that allows for tracking of changes in organ function, both improvement and deterioration”.

Both sets of diagnostic criteria of paediatric MODS are used in the medical literature. In this study, we determined the epidemiology of MODS, according to the sets of diagnostic criteria of Proulx [4] and Goldstein [5, 6], we studied the intra- and inter-observer reproducibility of each set of diagnostic criteria, and we compared the association between cases of MODS at paediatric intensive care unit (PICU) entry, as diagnosed by each set of diagnostic criteria, and 90-day all-cause mortality.

Methods

Study population. All consecutive patients admitted to the tertiary care PICU of Sainte-Justine Hospital (Montreal, Canada), from April 21, 2009 to April 20, 2010, were considered eligible for enrolment into this prospective observational cohort study. The exclusion criteria were: gestational age less than 40 weeks, age less than 3 days or more than 18 years at PICU entry, pregnancy, admission immediately after delivery. The Research Ethics Board of Sainte-Justine Hospital approved waived consent for this study.

Data collection. Validated case report forms were filled by PICU research assistants. Time zero for each patient was the day of PICU entry, and daily monitoring using medical chart of each individual case ended when the patient died or was discharged from PICU. We used

calendar days (actuarial approach), which means that the time of data collection on day 1 and on day of PICU discharge was shorter than 24 hours. Readmission within 24 hours of discharge from PICU was considered as a single PICU stay. Mortality was assessed up to hospital discharge or up to 90 days post PICU entry, whatever happened first.

Definition of MODS. MODS is defined as the concurrent dysfunction of two or more organs or systems including respiratory, cardiovascular, haematological, neurological, gastrointestinal, hepatic and renal. In this study, we compared the diagnostic criteria suggested in 1996 by Proulx [4] and in 2005 by Goldstein [5, 6] (these two sets of diagnostic criteria are detailed in the electronic supplement). In both sets, one to five parameters are used to define each organ dysfunction, which is diagnosed if at least one criterion per organ is met. Some important differences between the two definitions should be underlined. For example, the diagnostic criteria of Proulx include gastrointestinal dysfunction, which was not retained by Goldstein. Moreover, Proulx set of criteria uses two age strata (less than 1 year old or more than 1 year old) to define low blood pressure, bradycardia and tachycardia. Heart rate is not retained in Goldstein set of criteria, but it uses six different strata of age to define normal blood pressure.

Patients with “new MODS” included 1) children with no organ dysfunction at PICU entry who developed two or more concurrent organ dysfunction while in PICU, or 2) children with only one organ dysfunction at PICU entry who subsequently developed concurrently at least another organ dysfunction. “Progressive MODS” was diagnosed when a patient with MODS at PICU entry (i.e. concurrent dysfunction of two or more organ systems) died subsequently or developed at least one additional organ dysfunction.

Statistical analysis. Descriptive statistics included number and proportions (%), likelihood ratio, odds ratio and 95% confidence interval (95%CI), and mean \pm standard deviation (SD).

To assess intra-observer reproducibility, a research assistant (Marianna Dumitrescu) filled twice, at least 2 months apart, the case report form of 100 randomly selected patients. In order to evaluate inter-observer reproducibility, two different observers (Marianna Dumitrescu and Marilyn Gaudreau) filled the case report form of the same 100 patients. The number of MODS identified with Proulx and Goldstein definitions were compared using 2 by 2 contingency tables. Concordance rate and kappa score (κ) were calculated to assess intra- and inter-observer reproducibility of MODS diagnosis with both sets of criteria.

Student *t*-test or Wilcoxon signed-ranked test were used to compare continuous variables with normal or abnormal distribution, respectively. The association between MODS diagnosis at PICU entry and 90-day mortality was assessed by performing a Kaplan-Meier survival analysis. No patients were censored: all were monitored up to death, hospital discharge, or 90 days post PICU entry, whatever happened first.

Type 1 error was fixed at 5%; *p*-value <0.05 was considered statistically significant. The data were analysed using the statistical software SAS program (SAS, release 9.3, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Over the one-year study period, there were 913 consecutive PICU admissions at Sainte-Justine Hospital. We excluded 71 because of gestational age <40 weeks (n = 41), age at PICU entry <3 days or >18 years (n = 40) or because the patient was admitted immediately after delivery (n = 1); more than one exclusion criterion was noted in some patients. Demographic information about the 842 PICU patients retained in the study is reported in Table 1.

Epidemiology. Using Proulx and Goldstein diagnostic criteria, the number of patients with MODS during PICU stay was 180 (180/842 = 21.4%) and 314 (37.3%), respectively (Table 1). We observed new MODS in 56 (56/842 = 6.7%) and 65 children (7.7%), and progressive MODS in 109 (12.9%) and 104 patients (12.4%), respectively. The proportion of MODS diagnosed at PICU entry that developed into progressive MODS was 87.9% (109/124) and 41.8% (104/249) with Proulx and Goldstein criteria, respectively. The incidence rate of new and progressive MODS was 19.6% and 20.1% with Proulx and Goldstein definitions, respectively

Reproducibility. Reproducibility was tested in 100 patients. The inter-observer concordance rate of MODS diagnosis was 93% (kappa: 0.84; 95%CI: 0.72-0.95) using Proulx criteria, and 93% (kappa: 0.86; 95%CI: 0.76-0.96) using Goldstein criteria. Intra-observer reproducibility was 89% (kappa: 0.74; 95%CI: 0.59-0.88) vs. 90% (kappa: 0.80; 95%CI: 0.68-0.92).

Concordance of diagnostic criteria. We calculate concordance and kappa score to estimate if MODS or a given organ dysfunction was diagnosed twice or not diagnosed twice by the same

observer in the same patients, using in the same patients the two sets of diagnostic criteria (inter-tests reproducibility). Concordance in 842 patients between Proulx and Goldstein MODS diagnosis at PICU entry was 81% (95%CI: 79-84%) and the kappa score was 0.48 (95%CI: 0.43-0.56) (Table 2). The concordance and kappa score for new (93%) and progressive MODS (89%) was high, with similar kappa scores 0.50. The concordance of the organ dysfunctions ranges from 67% (neurological) to 99% (renal dysfunction); the kappa scores range from 0.17 (cardiovascular) to 0.91 (renal dysfunction).

Mortality associated with MODS. Forty-two patients (42/842 = 5.0%) died, 28 (28/42 = 66.7%) during their PICU stay, 41 (97.6%) within 90 days after PICU entry (one patient died after more than 90 days). The 90-day all-cause mortality was higher when MODS was diagnosed at PICU entry using Proulx criteria (17.8% vs. 11.5%, $p = 0.038$); likewise, the likelihood ratio of death in patients with MODS at PICU entry was higher with Proulx criteria (4.84 vs. 2.37). On the other hand, the 90-day survival rate of patients without MODS at PICU entry was similar (98.6% vs. 98.9% ($p = 0.73$)). There was a statistically significant difference between the survival curves of the two definitions for patients with MODS ($p < 0.001$) (Figure 1).

Discussion

Epidemiology

MODS is a syndrome. By definition, a syndrome is a group of symptoms and signs that consistently occur together or a condition characterized by a set of associated symptoms and signs that is so common that it cannot be attributed to hazard. In theory, the diagnosis of a syndrome like MODS could be based on clinical and/or laboratory data. In practice, we do not have a pathognomonic laboratory test that can be used as a gold standard to diagnose MODS. Therefore MODS is presently a clinical diagnosis that is based on lists of criteria.

Two sets of diagnostic criteria are currently used in the medical literature: one was published by Proulx [4], the other one by Goldstein [5, 6]. In our hands, the incidence of MODS was 21.4% and 37.3% with the diagnostic criteria of Proulx and Goldstein, respectively. This important difference in the incidence rate of MODS diagnosed by these two

sets of criteria is probably attributable to different incidence rate of cardiovascular (14.9% vs 1.8%) and neurological dysfunction (17.8% vs 50.8%).

Our study reports many other important epidemiological data on paediatric MODS. In the literature, the prevalence and incidence rate of MODS reported in critically ill children while in PICU range from 6% to 71% [7, 8]. Using Proulx definition, Tantalean [9] reported MODS in 56.5% of patients during their PICU stay; 84.6% of these MODS were present at PICU entry. Applying the same criteria, we observed a much lower prevalence (21.4%) of MODS at PICU entry.

Using Goldstein diagnostic criteria, Typpo [10] reported a prevalence of MODS at PICU entry of 18.6%; we noted a prevalence of 37.3%. This difference might be attributable to different case-mix: Typpo and colleagues excluded patients younger than one month of age, while we did not; moreover, they excluded all patients from all hospitals where more than 10% missing values for MODS variables were missing.

We checked if the prevalence in PICU of the individual organ dysfunction was similar with the two sets of criteria (Table 2). Otherwise than the cardiovascular dysfunction, the prevalence during PICU stay of all organ dysfunctions was higher with Goldstein than with Proulx criteria. Using concordance and kappa score, we also checked if both sets of criteria diagnosed the same organ dysfunction in the same patients; inter-tests reproducibility was poor in cardiovascular (kappa = 0.17; 95%CI: 0.09-0.25) and neurological dysfunction (0.34; 95%CI: 0.30-0.39). This poor inter-tests reproducibility is probably attributable to different definition of cardiovascular and neurological dysfunction. The low prevalence of cardiovascular dysfunction as diagnosed with Goldstein criteria (1.8%) is probably explained by the fact that a patient should receive a fluid bolus (≥ 40 ml/kg) to be considered as having a cardiovascular dysfunction. This criterion may exclude patients in cardiogenic shock or with congenital heart disease treated with inotropes for which large fluid boluses are avoided. The prevalence of neurological dysfunction was lower with Proulx than with Goldstein criteria (17.8% vs 50.8%); this is probably explained by more severe criteria with the former (Glasgow coma score < 5 or fixed dilated pupils) than with the latter (Glasgow coma score ≤ 11 or acute change in mental status with a change in Glasgow coma score ≥ 3 points from abnormal baseline). Gastrointestinal dysfunction is only considered in the set of diagnostic criteria of Proulx. It is rare (1.5%) and it did not contribute importantly to the observed

discordance. The utility of including gastrointestinal dysfunction in MODS definition is questionable.

Diagnosis of MODS using Proulx and Goldstein criteria are not interchangeable. Weiss [11] reported a seven-fold difference in the frequency of sepsis, using different definitions. Hence, any changes to the diagnostic criteria of a syndrome like MODS or a disease like sepsis will inevitably change their epidemiology. It is not rare to read a paper where a “modified” or “adapted” definition of a set of diagnostic criteria is used; this practice must be banned unless the new definition is well validated and its epidemiology well compared to the epidemiology of previous definitions. Practitioners and investigators must carefully account for variations in diagnostic methods when reviewing and interpreting the literature, or preparing a clinical trial.

New and progressive MODS was used as a composite outcome measure in many randomised controlled trials that enrolled critically ill patients [12-14]. Leteurtre [15] determined the incidence rate of MODS in 3669 consecutive patients enrolled in two European PICUs: the incidence rate of new and progressive MODS was 5.5% and 4.7% respectively (total: 10.2%). Weiss [16] reported that 30% of children subsequently developed new or progressive MODS after sepsis recognition. In our study, the incidence rate of new and progressive MODS was 19.6% and 20.1% with Proulx and Goldstein definitions, respectively, which is quite similar; this suggests that using one rather than the other set of diagnostic criteria of organ dysfunction would not change the sample size of a randomised controlled trial where the primary outcome measure is new or progressive MODS. On the other hand, the incidence rate of new or progressive MODS (range: 10.2% and 20.1%) is at least three times higher than the incidence rate of PICU mortality (2.7%; site range: 1.3%-5.0%) reported by Pollack in 2015 in seven American sites [17]. Thus choosing a composite outcome that includes new and progressive MODS — progressive MODS containing all deaths — rather than mortality alone as the primary outcome measure of a randomised controlled trial conducted in PICU should decrease significantly the sample size required to complete the trial.

Test validation

A set of diagnostic criteria is a test that is used to discriminate patients with or without a disease. The best way to validate a test is to determine its sensitivity and specificity, which required a gold standard able to classify patients in the right group (with or without the disease). However there is presently no gold standard that can be used to differentiate patients with or without MODS. Therefore, we were unable to compare the sensitivity and specificity of the two sets of diagnostic criteria to diagnose MODS, using a gold standard. This is why this study does not tell us if the discriminative value of one set of diagnostic criteria is better than the other.

However, sensitivity and specificity are not the only parameters that can be used to validate a test: reproducibility is another important quality of a test [18, 19]. Juskewitch [20] reported an inter-observer agreement to diagnose paediatric cases of systemic inflammatory response syndrome of 88% (95%CI: 74-94) with a kappa score of 0.75 (95%CI: 0.59-0.92), which is considered “substantial agreement” [21]. We study intra- and inter-observer reproducibility of two sets of diagnostic criteria [5, 6]. The inter-observer agreement of MODS diagnosis was 93% (kappa: 0.84; 95%CI: 0.72-0.95) using Proulx criteria, and 93% (kappa: 0.86; 95%CI: 0.76-0.96) using Goldstein criteria. Intra-observer reproducibility was 89% (kappa: 0.74; 95%CI: 0.59-0.88) vs. 90% (kappa: 0.80; 95%CI: 0.68-0.92). Thus, inter- and intra-observer reproducibility of both sets of diagnostic criteria were almost similar and would be considered “almost perfect” by experts in epidemiology [21].

Association between MODS and outcomes

A diagnosis is more useful if it is associated with predictable outcomes [22]. MODS is associated not only with short-term mortality [10, 15, 23], but also with long-term adverse events, such as poor functional outcomes [10]. MODS is diagnosed in 66% to 91.5% of patients who die in PICU [9, 10]. In the literature, the mortality rate of critically ill children having MODS ranges from 10% to 57% [8, 10]. Tantalean [9], using Proulx diagnostic criteria, reported a 41.6% mortality rate in children with MODS. Using Proulx criteria, we report a 90-day mortality rate of 19.8% in patients with MODS at PICU entry, while it was 11.5% ($p = 0.038$) using Goldstein criteria. On the other hand, the risk of death was lower in

patients without MODS at PICU entry, irrespective of the definition used (Figure 1). MODS remains highly associated with mortality in critically ill children, regardless of the set of diagnostic criteria chosen.

Strengths and limitations

The prospective design of our study is a considerable strength. Moreover, we enrolled consecutive PICU patients over a one-year period, which enhance representativeness.

Our study has several limitations. First, one can wonder if it is relevant to compare two different sets of diagnostic criteria that were published 10 years apart. We believe that it is relevant because the relationship between these two sets has never been evaluated. Moreover, both sets of diagnostic criteria — Proulx and Goldstein — are presently used [24-26]. We showed that these two sets do not diagnose MODS in the same patients, something that is frequently ignored. Second, we completed a single centre study, which limits its external validity. However, when comparing severity of illness indicators and mortality rates, our PICU seems comparable to other level III multidisciplinary university-affiliated centres. Third, this study does not determine which definition — Proulx or Goldstein — should be used to study MODS in critically ill children. However, it provides information on reproducibility and likelihood of 90-day mortality that should allow investigators and practitioners to choose the most appropriate set of diagnostic criteria of MODS, given their scientific or clinical objectives.

Conclusions

Different prevalence and incidence of MODS in different papers might be attributable to many causes: study design (retro- vs. prospective), different case-mix of patients, secular trends, detection bias, reporting bias, different sources of data, and chance; it can also be attributable to the use of different diagnostic criteria [27]. Proulx [4] and Goldstein [5, 6] suggested two different sets of diagnostic criteria of paediatric MODS. These two sets are not equivalent. Both definitions have good inter- and intra-observer reproducibility, and both are closely

associated with short-term mortality. However, the association between MODS diagnosed with Proulx criteria and 90-day mortality was higher than with Goldstein criteria.

The diagnostic criteria of MODS can be improved; we can look for a better alignment between diagnosis of MODS and its pathophysiology (uncontrolled systemic inflammation) and/or a better predictive value (mortality, post-PICU sequelae, quality of life). Finding a test or a group of tests that can reliably support the diagnosis of MODS would be very useful.

Abbreviations

aPTT: activated partial thromboplastin time; ARDS : acute respiratory distress syndrome; CI: confidence interval; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; ICU, intensive care unit; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; OR: odds ratio; PELOD: paediatric logistic organ dysfunction; PICU: paediatric ICU; PRISM: paediatric risk of mortality; PT: prothrombin time.

Competing interest

The authors declare that they have no competing interests.

Authors contribution

AV, JSJ, FP, TD, wrote the research protocol. Enrolment of patients and data collection were done by AV, NP and JL. Statistical analysis was done by AV, TD, and JL. AV, JSJ, FP, TD, NP and JL wrote, revised and approved the manuscript in its final form.

Source of funding

Supported by Fonds de la recherche en santé du Québec (Grant 24460).

Author details

¹ Division of Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, 3175 Côte Sainte-Catherine, Montréal, Canada H3T 1C5.

Illustrations and figures

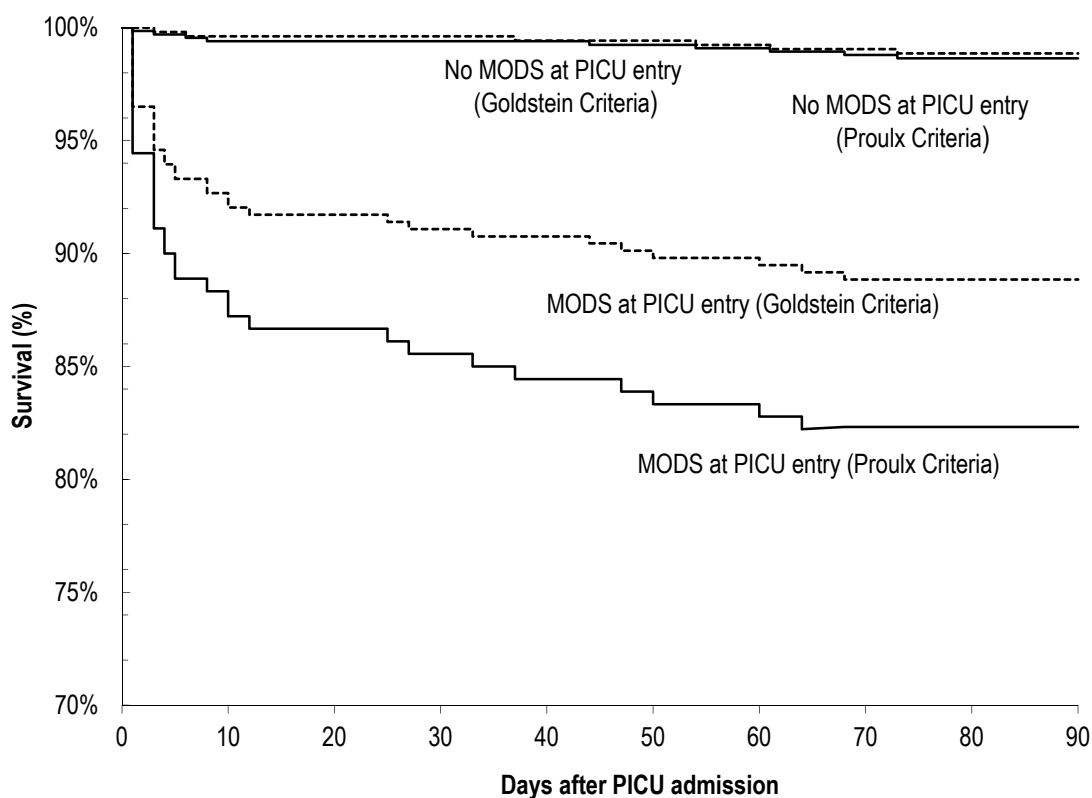


Figure 1 Survival analysis. Survival among 842 children with or without MODS at PICU entry, as defined by Proulx [4] or by Goldstein [5, 6]; no patient was lost or censored. There are four Kaplan-Meier curves: 1) patients without MODS, as diagnosed by the Goldstein diagnostic criteria (upper hatched curve); 2) patients without MODS, as diagnosed using Proulx diagnostic criteria (upper plain curve); 3) patients with MODS, as diagnosed by the Goldstein diagnostic criteria (lower hatched curve); 4) patients with MODS, as diagnosed by the Proulx diagnostic criteria (lower plain curve). There is a statistically significant difference between the two survival curves of patients with MODS according to Proulx and Goldstein definitions (lowest two curves) ($p < 0.001$).

Table 1 Population description

	MODS (Proulx)^a N=180	MODS (Goldstein)^b N=314	All patients N=842
Demographic data			
Male	98 (54.5)	168 (53.5)	434 (51.5)
Age (months)	60 ± 72	64 ± 70	72 ± 72
Severity of illness at PICU entry			
PRISM score	11.4 ± 7.8	9.2 ± 7.1	6.0 ± 5.8
Daily PELOD score	10.3 ± 9.4	8.1 ± 8.4	4.8 ± 6.8
Main cause of admission ^c			
Respiratory disease	76 (42.2)	146 (46.8)	298 (36.4)
Hypovolemic shock	10 (5.6)	10 (3.2)	19 (2.5)
Septic shock	17 (9.6)	19 (6.1)	27 (3.2)
Haemorrhagic shock	4 (2.5)	5 (1.6)	5 (1.6)
Cardiogenic shock	13 (7.5)	13 (4.2)	15 (1.8)
Congenital heart disease	29 (16.3)	39 (12.6)	77 (9.2)
Bacterial infection	70 (39.1)	125 (39.9)	237 (28.2)
Viral infection	46 (25.8)	97 (31.1)	203 (24.2)
Trauma			
Polytraumatism	4 (2.2)	11 (3.5)	18 (2.4)
Severe head trauma	6 (3.3)	10 (3.1)	11 (1.3)
Burn	2 (1.1)	2 (0.6)	5 (0.6)
Surgery			
Post cardiac surgery	22 (12.3)	38 (12.1)	105 (12.5)
Other surgery (planned)	17 (9.5)	33 (10.5)	146 (17.4)
Other surgery (unplanned)	14 (7.8)	24 (7.7)	63 (7.5)
Other reasons for admission	91 (50.6)	145 (46.2)	368 (43.8)
Specific treatment during PICU stay			
ECMO	7 (3.9)	7 (2.3)	7 (0.8)
Haemofiltration	6 (3.3)	7 (2.3)	7 (0.8)
Haemodialysis	10 (5.5)	9 (2.9)	15 (1.5)
At least 1 red cell transfusion	91 (50.6)	101 (32.2)	142 (16.9)

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; PELOD: paediatric logistic organ dysfunction; PICU: paediatric intensive care unit; PRISM: paediatric risk of mortality.

Number (%) or mean ± SD.

^a MODS (Proulx): cases of MODS diagnosed during PICU stay, using diagnostic criteria advocated by Proulx in 1996 [4].

^b MODS (Goldstein): cases of MODS diagnosed during PICU stay, using diagnostic criteria advocated by Goldstein in 2005 [5, 6].

^c There were many causes of admission in some patients.

Table 2. Inter-tests reproducibility of two sets of diagnostic criteria of MODS in 842 consecutive PICU patients

	Diagnosis of MODS or organ dysfunction in 842 patients				
	Proulx, ^a Patients	Goldstein ^b Patients	Concor- dance ^c	p- value	Kappa score ^{c,d}
MODS during PICU stay					
1) MODS at PICU admission	124 (14.7%)	249 (29.6%)	81%	<.001	0.49 (0.43-0.56)
Progressive MODS ^e	109 (12.9%)	104 (12.4%)	89%	<.001	0.50 (0.42-0.59)
2) New MODS	56 (6.7%)	65 (7.7%)	93%	<.001	0.50 (0.39-0.61)
MODS during PICU stay (1+2)	180 (21.4%)	314 (37.3%)	80%	<.001	0.56 (0.50-0.61)
1) MODS at PICU entry	124 (14.7%)	249 (29.6%)	81%	<.001	0.49 (0.43-0.56)
2) New MODS	56 (6.7%)	65 (7.7%)	93%	<.001	0.50 (0.39-0.61)
3) Progressive MODS	109 (12.9%)	104 (12.4%)	89%	<.001	0.50 (0.42-0.59)
MODS over PICU stay (1+2)	180 (21.4%)	314 (37.3%)	80%	<.001	0.56 (0.50-0.61)
Organ dysfunction during PICU stay					
Respiratory	317 (37.7%)	373 (44.3%)	92%	<.001	0.85 (0.81-0.88)
Cardiovascular	125 (14.9%)	15 (1.8%)	86%	<.001	0.17 (0.09-0.25)
Hematological	93 (11.1%)	122 (14.5%)	90%	<.001	0.55 (0.46-0.63)
Neurological	150 (17.8%)	428 (50.8%)	67%	<.001	0.34 (0.30-0.39)
Gastro-intestinal	13 (1.5%)	Not applicable	–	–	–
Hepatic	65 (7.7%)	107 (12.7%)	93%	<.001	0.62 (0.54-0.71)
Renal	23 (2.7%)	25 (3.0%)	99%	<.001	0.91 (0.83-0.99)

MODS: multiple organ dysfunction syndrome; PICU: paediatric intensive care unit; 95%CI: 95% confidence interval.

^a Diagnostic criteria of MODS advocated by Proulx in 1996 [4].

^b Diagnostic criteria of MODS advocated by Goldstein in 2005 [5, 6].

^c Concordance and kappa score estimate if a given organ dysfunction was diagnosed twice or not diagnosed twice by the same observer in the same patients (inter-tests reproducibility), using in the same patients the two sets of diagnostic criteria of Proulx and Goldstein.

^d According to Kramer [21], a kappa score is considered slight if < 0.2 , fair if between 0.2 and 0.4, moderate if between 0.4 and 0.6, substantial if between 0.6 and 0.8, and almost perfect if > 0.8 .

^e Progressive MODS can happen only in patients with MODS at PICU admission.

ELECTRONIC SUPPLEMENT

Appendix 1. Definition of paediatric multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as defined by Proulx in 1996 [4]

MODS is defined as the concurrent dysfunction of two or more systems, Each organ failure or dysfunction is defined by meeting one or more criteria of each definition^a.

Respiratory dysfunction.

- 1) Respiratory rate >90 breaths/min (<1 yr) or >70 breaths/min (\geq 1 yr);
- 2) PaO₂ <40 torr (5.3 kPa) in the absence of cyanotic congenital heart disease;
- 3) PaCO₂ >65 torr (8.7 kPa);
- 4) PaO₂/FiO₂ <200 in the absence of congenital cyanotic heart disease;
- 5) Mechanical ventilation (>24 hr if postoperative).

Cardiovascular dysfunction.

- 1) Systolic blood pressure (BP) <40 mm Hg (<1 yr) or <50 mm Hg (\geq 1 yr);
- 2) Heart rate <50 or >220 beats/min (<1 yr) or <40 or >200 beats/min (\geq 1 yr);
- 3) Cardiac arrest;
- 4) pH <7.2 with normal PaCO₂;
- 5) Continuous vasoactive drug infusion for haemodynamic support (excluding dopamine infusion \leq 5 μ g/kg/min).

Haematological dysfunction.

- 1) Haemoglobin <50 g/L (5 g/dL);
- 2) White blood cell count <3 x 10⁹/L (3 000/mm³);
- 3) Platelets count <20 x 10⁹/L (20,000/mm³);
- 4) Disseminated intravascular coagulation (PT >20 seconds or aPTT >60 seconds in presence of positive assay for fibrin-split products or D-dimers >0.5 μ g/mL).

Neurological dysfunction.

- 1) Glasgow coma score <5;
- 2) Fixed, dilated pupils.

Hepatic dysfunction. Total bilirubin >60 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dL).

Gastrointestinal dysfunction. Gastroduodenal bleeding and one of the following criteria believed to be the result of gastroduodenal bleeding by the treating physician:

- 1) Drop in the haemoglobin level ≥ 20 g/L (≥ 2 g/dL) over 24 hours;
- 2) Blood transfusion;
- 3) Hypotension with blood pressure <3rd percentile for age;
- 4) Gastric or duodenal surgery;
- 5) Death.

Renal dysfunction.

- 1) Serum urea nitrogen (BUN) value >36 mmol/L (>100 mg/dL);
- 2) Serum creatinine >177 $\mu\text{mol/L}$ (>2.0 mg/dL) without preexisting renal disease;
- 3) Dialysis and/or haemofiltration.

aPTT: activated partial thromboplastin time; PT: prothrombin time.

^a Non-survivors must be considered to have all organs failing on date of death.

Appendix 2. Definition of paediatric multiple organ dysfunction syndrome (MODS) as defined by Goldstein in 2005 [5, 6]

MODS is defined as the concurrent dysfunction of two or more systems. Each organ failure or dysfunction is defined by meeting one or more criteria of each organ or system.

Cardiovascular dysfunction

Despite administration of intravenous fluid bolus ≥ 40 mL/kg in 1 hour:

- 1) Decrease in blood pressure (hypotension) $< 5^{\text{th}}$ percentile for age or systolic blood pressure < 2 SD below normal for age ^a **OR**
- 2) Need for vasoactive drug to maintain blood pressure in normal range (dopamine > 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ or dobutamine, epinephrine, or norepinephrine at any dose) **OR**
- 3) Two of the following
 - a) Unexplained metabolic acidosis: base deficit > 5.0 mEq/L
 - b) Increased arterial lactate > 2 times upper limit of normal
 - c) Oliguria: urine output < 0.5 mL/kg/hr
 - d) Prolonged capillary refill: > 5 seconds
 - e) Core to peripheral temperature gap $> 3^{\circ}\text{C}$

Respiratory dysfunction ^b

- 1) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ in absence of cyanotic heart disease or preexisting lung disease **OR**
- 2) $\text{PaCO}_2 > 65$ torr or 20 mm Hg over baseline PaCO_2 **OR**
- 3) Proven need ^c for $> 50\%$ FiO_2 to maintain saturation $\geq 92\%$ **OR**
- 4) Need for non-elective invasive or non-invasive mechanical ventilation ^d

Neurological dysfunction

- 1) Glasgow coma score ≤ 11 **OR**
- 2) Acute change in mental status with a change in Glasgow coma score ≥ 3 points from abnormal baseline

Haematologic dysfunction

1) Platelet count $< 80,000/\text{mm}^3$ ($< 80 \times 10^9/\text{L}$) or a decline of 50% in platelet count from highest value recorded over the past 3 days (for chronic haematology/oncology patients)

OR

2) International normalized ratio (INR) > 2

Renal dysfunction

Serum creatinine ≥ 2 times upper limit of normal for age or 2-fold increase in baseline creatinine

Hepatic dysfunction

1) Total bilirubin ≥ 4 mg/dL (not applicable to newborn) **OR**

2) Alanine transaminase (ALT) 2 times upper limit of normal for age

^a Systolic blood pressure < 2 SD for age: 0 day – 1 week of age, < 59 mmHg; 1 week – 1 month, < 75 ; 1 month – 1 year, < 75 ; 2 – 5 years, < 74 ; 6 – 12 years, < 83 ; 13 – < 18 years, < 90 [5].

^b Acute respiratory distress syndrome (ARDS) must include a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 200 mm Hg, bilateral infiltrates, acute onset, and no evidence of left heart failure. Acute lung injury (ALI) is defined identically except the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio must be ≤ 300 mm Hg.

^c Proven need assumes O_2 requirement was tested by decreasing flow with subsequent increase in flow if required.

^d In postoperative patients, this requirement can be met if the patient has developed an acute inflammatory or infectious process in the lungs that prevents him or her from being extubated.

References

1. Proulx F, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J, Van den Berghe G, Vanasse M: Syndrome de défaillance multiviscérale. In: Urgences et soins intensifs pédiatriques 2e édition. 2e edn. Edited by Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, Leclerc F, Gaudreault P. Montréal et Paris: Éditions du CHU Sainte-Justine & Masson; 2007: 143-165.
2. Despond O, Proulx F, Carcillo J, Lacroix J: Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2001, 13:247-253.
3. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann VE, Glass NL, Yeh TS: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986, 14:271-274.
4. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M: Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996, 109:1033-1037.
5. Goldstein B, Giroir B, Randolph A: Values for systolic blood pressure. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6:500-501.
6. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, and the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005, 6:2-8.
7. Tan GH, Tan TH, Goh DYT, Yap HK: Risk factors for predicting mortality in a paediatric intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore* 1998, 27:813-818.
8. Goh AYT, Lum LCS, Chan PWK: Paediatric intensive care in Kuala Lumpur, Malaysia: A developing subspecialty. *J Trop Pediatr* 1999, 45:362-364.
9. Tantalean JA, Leon JL, Santos AA, Sanchez E: Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003, 4:181-185.
10. Typo KV, Petersen NJ, Hallman M, Markovitz BP, Mariscalco M: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009, 10:562-570.
11. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, Goodman DM: Defining pediatric sepsis by different criteria: Discrepancies in populations and implications for clinical practice. *Pediatr Crit Care Med* 2012, 13:e219-226.
12. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JH, Hume H, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P et al: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007, 356:1609-1619.
13. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, Clayton L, McIntyre L, Callum J, Turgeon AF et al: Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015, 372:1410-1418.
14. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, Granger S, Bennett-Guerrero E, Blajchman MA, Scavo V et al: Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015, 372:1419-1429.
15. Leteurtre S, Deken V, Lacroix J, Duhamel A, Leclerc F: Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Crit Care* 2015, 19:324.
16. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL et al: Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the Sepsis PRevalence, OUtcomes, and Therapies Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015, 191:1147-1157.

17. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Berger JT, Clark AE, Meert K, Berg RA, Carcillo J, Wessel DL, Moler F et al: Simultaneous prediction of new morbidity, mortality, and survival without new morbidity from pediatric intensive care: A new paradigm for outcomes assessment. *Crit Care Med* 2015, 43:1699-1709.
18. Riegelman RK: Studying a study and testing a test. Boston: Little, Brown & Co; 1981.
19. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P: Clinical epidemiology. Boston: Little, Brown & Co; 1985.
20. Juskewitch JE, Prasad S, Salas CF, Huskins WC: Reliability of the identification of the systemic inflammatory response syndrome in critically ill infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2012, 13:e55-57.
21. Kramer M, Feinstein AR: Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981, 29:111-123.
22. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R: Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med* 2015, 372:1629-1638.
23. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, Gauvin F, Vu Nam T, Hubert P, Lacroix J: Cumulative influence of multiple organ dysfunction syndrome and “septic” state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 171:348-353.
24. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille R, Ducruet T, Lacroix J: Determinants of platelet transfusion in a paediatric critical care unit. In: 7th World Congress on Pediatric Intensive and Critical Care: 2014; Istanbul (Turkey): *Pediatr Crit Care Med*; 2014: in press.
25. Demaret P, Tucci T, Karam O, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J: Clinical outcomes associated with red blood cell transfusions in critically ill children: a one-year prospective study. *Pediatr Crit Care Med* 2015, 16:505-514.
26. Kleiber N, Lefebvre É, Gauvin F, Tucci M, Robitaille N, Trottier H, Juvet P, Ducruet T, Poitras N, Lacroix J et al: Respiratory dysfunction associated with red blood cell transfusion in critically ill children: a prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2015, 16:325-334.
27. Fontela P, Lacroix J: Sepsis or SEPSIS: Does it make a difference? *Pediatr Crit Care Med* 2014, 15:893-894.

3.3 Avenue future : SDMV en néonatalogie

3.3.1 Épidémiologie du SDMV néonatal

Il n'y a pas encore de consensus sur les critères diagnostiques qu'il faudrait adopter pour définir les cas de SDMV néonatal. Or, tel que discuté ici-bas, il est clair que le SDMV n'est pas rare en néonatalogie et qu'il comporte des conséquences graves.

Les nouveau-nés à terme séjournant aux SIN – enfants nés après 37 semaines d'âge post-conception et âgés de moins de 28 jours – sont un groupe de patients particulièrement vulnérables. En effet, ils présentent plus fréquemment et plus sévèrement un SDMV, et leur taux de mortalité est plus élevé comparativement aux patients pédiatriques plus âgés. En effet, Bestati et al ont rapporté une incidence de SDMV de 14.6% vs. 5.5%, $p < 10^{-7}$, et un taux de mortalité de 75.4%, vs. 50.9%, $p < 10^{-4}$, chez les nourrissons comparativement aux enfants d'un mois ou plus, respectivement (113). La pathophysiologie de la dysfonction d'organes chez le nourrisson pourrait être différente du reste de la population (114). Ce sont surtout les défaillances des systèmes cardiovasculaire, neurologique ou hépatique qui contribuent le plus significativement à la mortalité des nouveau-nés, alors que tous les systèmes de la liste de critères du SDMV proposée par Goldstein augmentent significativement la mortalité chez les enfants âgés de plus de 28 jours (113).

Les patients prématurés traités aux SIN, quoiqu'ils souffrent de pathologies souvent différentes des nouveau-nés à terme et du reste de la population pédiatrique, sont également à haut risque de mortalité lorsque survient un SDMV (6). Janota et al rapportent une incidence du SDMV de 36% dans les 28 premiers jours de vie des nourrissons nés avec un poids plus petit que 1500 g et à un âge gestationnel de moins de 31 semaines (6). Une étude turque, qui utilise une définition légèrement différente de SDMV néonatal, révèle que 80.8% des nouveau-nés prématurés nés avant 37 semaines d'âge gestationnel admis aux SIN développent un SDMV, en moyenne après 2.4 jours (DS 1.8) (7).

3.3.2 Définition du SDMV néonatal

Les définitions du SDMV pédiatrique décrites plus tôt, celles de Proulx et de Goldstein, sont inadaptées à la population néonatale. Toutefois, il existe un système de pointage séquentiel permettant l'évaluation quotidienne de la gravité des cas de SDMV pendant les 28 premiers jours de vie des nourrissons de moins de 1.5 kg à la naissance. Ce système est dénommé le *Neonatal multiple organ dysfunction score* ou NEOMOD (6). Comme pour la population pédiatrique, ce système utilise des critères de défaillance impliquant sept systèmes ou fonctions : l'équilibre acido-basique, la coagulation, et les systèmes respiratoire, nerveux, rénal, cardiovasculaire ou gastro-intestinal (tableau 5).

System involvement	Score		
	2 points	1 point	0 point
Central nervous system	Intraparenchymal blood, hydrocephalus, leukomalacia, cerebral atrophy	Intraventricular hemorrhage	No hemorrhage or subependymal germinal matrix hemorrhage only
Hemocoagulation balance	Platelet count <30 000/ μ L	Platelet count between 30 000/ μ L and 100 000/ μ L	Platelet count >100 000/ μ L
Respiratory system	Need for mechanical ventilation	Need for continuous positive airway pressure or requirement for fraction of inspired oxygen >21%	Spontaneous respiration
Gastrointestinal system	Signs of necrotizing enterocolitis	Need for total parenteral nutrition	Enteral feeding
Cardiovascular system	Hypotension despite pharmacological support	Continuous pharmacological support to keep adequate blood pressure	Adequate blood pressure
Renal system	Urine output <0.2 mL/kg per hour	Urine output between 0.2 and 1 mL/kg per hour	Urine output >1 mL/kg per hour
Acid-base balance	Base deficit >15 mEq/L	Base deficit between 7 and 15 mEq/L	Base deficit <7 mEq/L

Tableau 5. Système de pointage NEOMOD pour évaluer la défaillance d'organes (6)

En 2012, Çetinkaya et al ont développé un score NEOMOD modifié (tableau 6), qui se caractérise par l'ajout du système microvasculaire et par des modifications touchant la coagulation et les systèmes gastro-intestinal, cardiovasculaire et rénal du NEOMOD décrit par Janota et al (7).

System involvement	Score		
	2 points	1 point	0 point
Central nervous system	Intraparenchymal blood, hydrocephalus, leukomalacia, cerebral atrophy	Intraventricular hemorrhage	No hemorrhage, or subependymal germinal matrix hemorrhage only
Hemocoagulation balance	Platelet count <30 000/ μ L White blood cell count <3000/ μ L	Platelet count between 30 000/ μ L and 100 000/ μ L White blood cell count 3000–5000/ μ L	Platelet count >100 000/ μ L White blood cell count >5000/ μ L
Respiratory system	Need for mechanical ventilation	Need of continuous positive airway pressure or requirement of fraction of inspired oxygen >21%	Spontaneous respiration
Gastrointestinal system	Signs of necrotizing enterocolitis Total bilirubin >6 mg/dL Alanine aminotransferase levels increase to more than twice normal levels	Need for total parenteral nutrition Total bilirubin 4–6 mg/dL Alanine aminotransferase levels increase to less than twice normal levels	Enteral feeding Total bilirubin <4 mg/dL Normal alanine aminotransferase levels
Cardiovascular system	Hypotension despite pharmacological support Persistent heart rate >180/min or <100/min	Continuous pharmacological support to keep adequate blood pressure	Adequate blood pressure Heart rate between 100/min and 180/min
Renal system	Urine output <0.2 mL/kg per hour Serum level of creatinine >2 mg/dL	Urine output between 0.2 and 1 mL/kg per hour Serum level of creatinine between 1 and 2 mg/dL	Urine output >1 mL/kg per hour Serum level of creatinine <1 mg/dL
Acid-base balance	Base deficit >15 mEq/L	Base deficit between 7 and 15 mEq/L	Base deficit <7 mEq/L
Microvascular system	Generalized edema Serum albumin <2.5 g/dL	Subcutaneous edema Serum albumin between 2.5 and 3 g/dL	No edema Serum albumin >3.0 g/dL

SI conversion factors: To convert bilirubin to μ mol/L, multiply by 17.104; to convert serum creatinine to μ mol/L, multiply by 88.4.

Tableau 6. Système de pointage du NEOMOD modifié pour évaluer la défaillance d'organes (7)

Le NEOMOD a été imaginé afin de permettre à l'équipe médicale de juger objectivement de l'état clinique de leur patient en surveillant quotidiennement, pendant son premier mois de vie, la présence de défaillance d'organes (88). La défaillance du système cardiovasculaire est associée à la plus grande valeur prédictive de mortalité (6). Si le NEOMOD modifié est utilisé, c'est la défaillance du système microvasculaire qui serait la plus associée à la mortalité, suivie de la défaillance cardiovasculaire (7). Le NEOMOD et le NEOMOD modifié sont de bons prédicteurs de mortalité (6, 7, 88). Un score NEOMOD de 8 ou plus est associé à une mortalité dépassant 75% (6). De plus, un score NEOMOD modifié de 7.5 est sensible à 84.1% et spécifique à 78% pour prédire la mortalité des prématurés admis aux SIN (7).

3.3.3 Utilité du SDMV néonatal

Tout comme le score PELOD (*paediatric logistic organ dysfunction*), une échelle clinimétrique permettant d'évaluer la gravité du SDMV pédiatrique, l'évaluation de la sévérité de la condition d'un patient en néonatalogie via un système de pointage comme le NEOMOD ou le NEOMOD modifié est d'un grand intérêt pour les essais cliniques chez les nouveau-nés traités en SIN, où il pourrait être utilisé comme critère de jugement. En effet, il serait approprié d'évaluer l'efficacité d'un nouveau traitement, par exemple, en décrivant objectivement le degré de dysfonction systémique comme mesure de l'issue à l'aide d'un outil clinique comme le NEOMOD (115). En s'inspirant des travaux déjà effectués en pédiatrie (83), le SDMV néonatal aurait certainement sa place dans des essais cliniques randomisés faits en médecine transfusionnelle néonatale, au moins comme critère de jugement secondaire. D'ailleurs, l'étude épidémiologique sur les transfusions sanguines en néonatalogie décrite au chapitre 2 servira de base au développement de projets prospectifs explorant précisément les complications liées aux transfusions dont la défaillance multiviscérale. Le NEOMOD pourrait aussi servir dans le cadre d'audit fait dans des unités néonatales : il permettrait, par exemple, de comparer les taux de complications dans les différentes unités en tenant compte de la gravité des cas au départ (115, 116). Le potentiel du NEOMOD ou du NEOMOD modifié justifie pleinement la pertinence de mener dans le futur des travaux de recherche évaluant la reproductibilité de ces deux listes de critères ainsi que leur capacité à prédire la mortalité dans la population néonatale, et caractérisant l'épidémiologie du SDMV néonatal. Une étude prospective comme celle que nous avons effectuée pour le SDMV pédiatrique pourrait très bien être reprise en néonatalogie pour comparer le score NEOMOD de Janota et al (6, 88) au score modifié de Çetinkaya et al(7).

Chapitre 4. Discussion

Les deux projets de recherche discutés aux chapitres 2 et 3 m'ont permis de consolider et de mettre en pratique les notions théoriques que j'ai acquises tout au long de ma maîtrise en sciences biomédicales. Ces acquis théoriques et pratiques me permettent déjà d'avoir un regard plus critique et éclairé sur la littérature médicale. En effet, avant même de peser l'impact des résultats d'une étude publiée, il est primordial de se questionner sur sa validité interne et externe. En d'autres mots, le lecteur doit évaluer si l'étude présente certains biais et si elle mesure bien ce pourquoi elle a été construite (validité interne), et si les résultats sont généralisables à d'autres patients qui n'ont pas fait partie de l'étude (validité externe) (117). Je discuterai ici d'une réflexion critique de chacun des articles et je terminerai par les implications et les futurs projets qui découlent de ces études.

4.1 Critiques de l'article «*Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study*»

Toute recherche observationnelle comporte certains biais qui peuvent affecter sa validité interne et par le fait même rendre ses résultats ininterprétables. Ainsi, toute étude se doit de chercher à minimiser toutes erreurs systématiques, ce qui constitue un défi pour tous les chercheurs (117).

4.1.1 Validité interne

Notre projet sur les transfusions sanguines en néonatalogie est une étude descriptive. Ainsi, les questions «est-ce que les groupes comparés sont similaires?» et «est-ce que l'information a été collectée de la même façon?» pour évaluer la présence de biais de sélection et de biais d'information (ou d'observation) respectivement (117) ne s'appliquent pas pour une étude descriptive comme la nôtre de la même façon qu'elle s'appliquerait pour un essai clinique randomisé ou une étude cas-témoins. Cependant, nous avons pris soin de recruter des cas consécutifs et nous n'avons perdu aucun patient, ce qui a dû prévenir tout biais de sélection.

Par ailleurs, nous avons suivi et nous avons pris note des données de façon prospective. Nous avons également utilisé un formulaire d'exposé de cas (FEC) validé et accompagné d'instructions claires et précises, ce qui devrait réduire le risque de biais d'information. En outre, nous avons colligé l'information sur la présence ou l'absence de chaque déterminant ou facteur de risque quotidiennement et de la même façon, que le patient soit transfusé ou non. Le fait que nous ayons pris soin de noter si les déterminants possibles de transfusion étaient présents avant la première transfusion chez les patients transfusés et tout au long du séjour aux SIN chez les non transfusés devrait prévenir tout biais protopathique. Ceci représente un avantage certain car nous nous sommes ainsi assurés que les déterminants furent observés avant la première transfusion – voir figure 1. Nous comptons éventuellement étudier de façon plus approfondie les facteurs déterminants des transfusions sanguines en néonatalogie en organisant une étude multicentrique qui profitera des données recueillies lors de notre étude.

Basic design of study: risk factors of multiple RBC transfusions

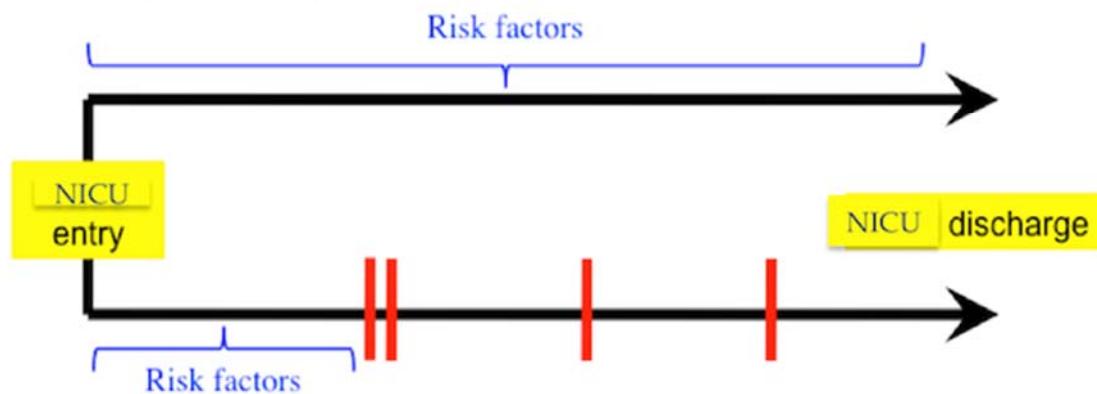


Figure 1. Schéma de la méthode d'évaluation des facteurs de risque des transfusions – pendant notre étude, nous avons noté les facteurs de risque présents avant la première transfusion (1^{er} trait rouge) chez les patients transfusés afin de prévenir tout biais protopathique, une précaution souvent négligée par les auteurs d'études de cohorte.

NICU : neonatal intensive care unit; RBC : red blood cells.

Au cours de notre étude, nous nous sommes aussi intéressés à compiler les justifications de transfusions évoquées par les praticiens. Pour ce faire, nous avons remis aux prescripteurs un questionnaire contenant une liste de justifications proposées par un groupe d'experts. Ce questionnaire a été remis aux prescripteurs dans les 48 heures suivant la transfusion, ce qui diminue le risque de biais de mémoire.

Il faut aussi se poser la question «y a-t-il un tierce facteur qui vient influencer l'effet entre l'exposition et l'issue?» afin d'identifier une variable confondante (117). Dans nos futurs travaux sur les déterminants, la prématurité et le poids de naissance sont selon moi deux facteurs de confusion qu'il faudra considérer avec attention. En effet, ces variables sont liées à la majorité des déterminants étudiés, et aussi à un plus grand risque de recevoir une transfusion sanguine. Pour la suite des analyses de nos données, nous prévoyons contrôler l'effet de confusion possible de la prématurité et du poids à la naissance par des analyses multivariées. Ainsi, nous prévoyons construire un modèle mathématique de régression logistique multivariée qui précisera quels sont les facteurs principaux qui déterminent si un nourrisson sera transfusé ou non pendant son séjour aux SIN, tout en contrôlant pour son âge gestationnel et son poids de naissance.

4.1.2 Validité externe

Le fait que notre étude ait été effectuée dans un seul centre est un facteur qui vient limiter la possibilité d'extrapolation de nos résultats aux nourrissons d'autres SIN. Toutefois, les patients traités à l'unité de SIN du Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine présentent des pathologies d'une grande diversité, des affections de nature tant médicale que chirurgicale et sont nés à des âges gestationnels variant de l'extrême prématurité au post-terme (i.e. au-delà de 42 semaines de gestation). De plus, la proportion de patients de chaque tranche d'âge gestationnelle à la naissance de notre cohorte est comparable à celle rapportée dans les 31 unités de SIN canadiennes (43). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la population de notre étude est représentative d'autres unités de SIN multidisciplinaires de niveau 3, ce qui implique que nos résultats seraient applicables à de tels SIN.

4.1.3 Le formulaire d'exposé de cas en recherche clinique

Par la conceptualisation et la réalisation de l'étude «*Epidemiology and determinants of red blood cells transfusion in a neonatal intensive care unit: a cohort study*», j'ai appris à bâtir, valider et utiliser un FEC en recherche clinique. Un FEC ou *CRF* (pour *case report form* en anglais) est un instrument créé pour faciliter et structurer la collecte des données dans une étude clinique. La plupart des FEC sont adaptés spécifiquement pour un protocole de recherche donné (118). Les objectifs principaux d'un FEC sont d'assurer une collecte efficace de données fiables, de qualité et reproductibles (119). Un FEC mal développé et mal validé peut affecter le succès de l'étude (118). Notre équipe de recherche a adapté un FEC précédemment validé et utilisé pour une étude sur les transfusions aux SIP de notre hôpital (120). Nous avons généré une nouvelle liste de questions que nous avons adaptée à la réalité des SIN et que nous avons validée auprès d'experts en néonatalogie et en médecine transfusionnelle. Nous avons ensuite rédigé des instructions pour toutes les questions qui portaient à interprétation. Une fois un consensus obtenu sur le contenu du FEC et les instructions qui l'accompagnaient, nous avons validé le FEC avant le début de l'étude par des remplissage-tests qui ont permis d'apporter certaines clarifications et de nous assurer de sa consistance. C'est ainsi que nous avons vérifié si l'entrée de données se faisait adéquatement en demandant à deux assistantes de recherche d'extraire les données d'une dizaine de dossiers hospitaliers et de les entrer dans le FEC. Toutes les questions pour lesquelles nous avons observé une discordance dépassant un taux de 10% (> 1 dossier/10) entre les données enregistrées par les deux assistantes furent révisées afin de voir si la discordance était due à un manque de clarté du FEC ou des instructions. Finalement, le FEC fut formaté pour faciliter la collecte de données et les analyses statistiques. Ces différentes étapes nous ont permis de nous assurer de la clarté et de la validité du FEC avant qu'il soit employé pour recueillir les données du projet de recherche que nous allions mener.

L'expérience de l'utilisation du FEC nous a toutefois permis d'identifier certains éléments qui pourraient être améliorés. En effet, certaines informations contenues dans le FEC n'ont finalement pas été utilisées pour l'étude. Par exemple, procédant aux analyses, nous avons convenu qu'il n'était pas pertinent de comparer la température maximale le jour de leur admission des patients transfusés et non transfusés, car c'est plutôt l'hypothermie qui est

associée, en néonatalogie, à une plus grande mortalité et à de sérieuses morbidités incluant des problèmes respiratoires et infectieux (40). Le FEC aurait dû se limiter à la température minimale seulement, considérant qu'un FEC de qualité se doit d'éviter tous détails non nécessaires ou redondants (119). Notre FEC était en version papier et les informations qu'il contenait devaient être ensuite transcrites dans une base de données informatisée. Ce transfert comporte toujours un certain risque d'erreur; un FEC électronique serait une option intéressante à considérer dans le futur.

4.2 Critiques de l'article «*Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children : diagnostic value of two lists of diagnostic criteria*»

4.2.1 Mesure de concordance (*agreement*) entre deux méthodes de mesure clinique

Une série de critères diagnostiques comme celle de Proulx et al ou celle de Goldstein et al pour le SDMV peut être considérée comme un «test» visant à discriminer les patients avec ou sans SDMV. Une façon de valider un test serait de déterminer la sensibilité et la spécificité avec lesquelles il détecte une maladie donnée. Pour ce faire, il faut connaître la vraie réponse de la présence ou l'absence de la maladie, déterminée en se servant d'un étalon de référence (*gold standard*). Lorsqu'il est question du SDMV, aucun étalon de référence n'est actuellement existant. Il était donc impossible de comparer la sensibilité et la spécificité des deux listes de critères diagnostiques à l'étude puisque nous ne pouvions pas les confronter à un étalon de référence. C'est pourquoi notre étude ne permet pas de statuer laquelle des deux définitions serait la meilleure pour le diagnostic du SDMV. Cependant, plusieurs critères de qualité d'un test autres que la sensibilité et la spécificité existent, comme la reproductibilité (121, 122). Nous avons donc étudié la reproductibilité inter- et intra-observateur. Il peut aussi s'avérer utile de vérifier la concordance de deux tests différents; on parle alors du degré d'accord (*degree of agreement*) (123). C'est l'exercice que nous avons effectué dans le cadre de notre étude : nous avons mesuré le degré d'accord entre deux listes de critères

diagnostiques du SDMV, celle de Proulx (90) et celle de Goldstein (99). Pour ce faire, nous avons déterminé leur reproductibilité inter-tests (SDMV selon Proulx vs SDMV selon Goldstein).

Étant donné que le diagnostic de SDMV est une variable dichotomique (présence ou non de SDMV), nous avons utilisé le taux de concordance (*rate of agreement*) et le score Kappa comme indices de reproductibilité. Ces deux indices se complètent en terme d'information qu'ils apportent. On dit qu'il y a concordance du SDMV lorsque les deux tests appliqués aux mêmes sujets donnent le même résultat; le taux de concordance s'exprime en pourcentage. Le Kappa est un score de corrélation permettant d'évaluer si la concordance observée s'écarte significativement de la concordance attribuable au hasard (124). Ce score varie de -1 à +1, et s'interprète ainsi:

Interprétation du score Kappa (125):

0 à 0,2:	faible (<i>slight</i>).
0,2 à 0,4:	acceptable (<i>fair</i>).
0,4 à 0,6:	modéré (<i>moderate</i>).
0,6-0,8:	substantiel (<i>substantial</i>).
0,8 à 1,0:	presque parfait (<i>almost perfect</i>)

Le score Kappa est utile, mais comporte certaines limitations. Tout d'abord, une distorsion mathématique se produit quand on approche du zéro ou de l'infini ; c'est pourquoi le score Kappa devient moins fiable lorsque la concordance ou la discordance sont nulles ou parfaites. De plus, le score Kappa n'est pas tout à fait insensible à la prévalence des cas dans les différentes cellules d'un tableau de contingence (124).

Ainsi, les taux de concordance et les scores Kappa obtenus – reproductibilité inter-observateur : 93% et Kappa: 0.84; 95%CI: 0.72-0.95 pour Proulx et al vs. Reproductibilité inter-observateur : 93% et Kappa: 0.86; 95%CI: 0.76-0.96 pour Goldstein et al; reproductibilité intra-observateur : 89% et Kappa: 0.74; 95%CI: 0.59-0.88 pour Proulx et al vs. reproductibilité intra-observateur : 90% et Kappa: 0.80; 95%CI: 0.68-0.92 pour Goldstein

et al – démontrent que les deux listes de critères diagnostiques du SDMV présentent une fort bonne reproductibilité (125). Nous ne sommes donc pas en mesure de choisir ou d'écarter l'une ou l'autre des séries de critères en se basant sur leur reproductibilité.

Nous avons aussi jugé de la reproductibilité inter-tests des deux listes de critères diagnostiques à l'admission aux SIP. Nous avons trouvé un taux de concordance calculé à 81.3% (95%CI: 78.6-83.9%) et un score Kappa de 0.48 (95%CI: 0.43-0.56). Ce degré de concordance modéré est acceptable, mais il aurait certainement pu être meilleur si la reproductibilité des critères pour diagnostiquer les dysfonctions neurologique (Kappa = 0.34; 95%CI: 0.30-0.39) et cardiovasculaire (Kappa = 0.17; 95%CI: 0.09-0.25) avait été plus élevée. Nous en avons déduit que les critères diagnostiques de Proulx et de Goldstein ne sont pas interchangeables.

4.2.2 Validité interne

Le devis prospectif et le fait que nous avons inclus tous les patients consécutifs admis aux SIP pendant une période d'une année diminuent le risque d'introduction d'un biais de sélection et de biais saisonnier. De plus, nous avons pris plusieurs mesures afin de diminuer au maximum tout biais protopathique, d'information ou de mémoire. Je considère donc que notre étude avait une bonne validité interne.

4.2.3 Validité externe

La généralisabilité de notre étude est limitée du fait de son déroulement dans un seul centre. Toutefois, tel que discuté dans l'article, en comparant des indicateurs de sévérité de la maladie et de mortalité de l'unité de SIP du CHU Sainte-Justine, nous pouvons conclure que la population ciblée dans notre étude est comparable à celle d'autres unités de niveau III multidisciplinaires de centres hospitaliers universitaires. J'estime donc que notre étude possède une bonne validité externe.

4.3 Implications cliniques et prochaines étapes

4.3.1. Interprétation et implications de nos résultats

Notre étude sur l'épidémiologie des transfusions de globules rouges en SIN est une source de données importante concernant l'utilisation actuelle des produits sanguins chez les nouveau-nés malades. De plus, nous avons obtenu des données de première main sur les raisons qui avaient motivé les cliniciens à transfuser leurs patients, une donnée originale qui pourrait s'avérer fort utile pour les chercheurs qui visent à mieux comprendre la prise de décision médicale relative aux transfusions. Notre étude est unique du fait qu'elle est la première à utiliser un devis prospectif et à rapporter des informations concernant non seulement les prématurés, mais aussi les nourrissons nés à terme, un groupe de patients presque toujours exclus dans les études en néonatalogie. Nos résultats pourront servir de base à la conception de futures études évaluant les issues associées aux transfusions sanguines qui devraient, à notre avis, inclure les nouveau-nés à terme en plus des prématurés. Nous avons également mis en évidence une grande variabilité des pratiques transfusionnelles au sein même de notre unité de SIN, entre autres par l'écart important observé entre les niveaux d'Hb seuils justifiant les transfusions. Ceci nous amène à réfléchir quant aux mesures qui pourraient contribuer à uniformiser les pratiques, comme la rédaction d'un protocole ou de lignes directrices locales pour guider la transfusion sanguine chez le bébé.

Par ailleurs, quoique notre étude sur les deux listes de critères diagnostiques du SDMV n'a pas permis de trancher sur la meilleure définition à employer en clinique ou en recherche dans la population des enfants en soins intensifs, elle a mis en évidence une bonne reproductibilité inter- et intra-observateur pour chacune des deux définitions. Toutefois, l'association entre le diagnostic de SDMV et la mortalité à 90 jours semble meilleure avec la définition de Proulx. Ainsi, ces informations devraient être prises en compte par les chercheurs ou cliniciens qui les emploient, dépendamment de leur objectif scientifique ou clinique.

De plus, nous avons bien décrit dans cette dernière étude que le changement d'une définition de critères diagnostiques peut changer de façon importante l'épidémiologie d'un syndrome. Des observations semblables avaient été rapportées par Weiss et al qui ont décrit une

fréquence du sepsis sept fois plus élevée lorsqu'ils utilisaient une certaine définition par rapport à une autre (126). C'est pourquoi il faudrait avoir un esprit critique par rapport au NEOMOD modifié qui a été développé par Cetinkaya et al (7), considérant que cette nouvelle version n'a pas été validée et que son épidémiologie n'a pas été à ce jour comparée à celle du NEOMOD traditionnel (6).

4.3.2 Prochaines étapes

Les outils méthodologiques acquis avec les deux projets de recherche discutés dans ce mémoire me permettront de pousser plus loin l'analyse des pratiques transfusionnelles en néonatalogie, surtout dans le contexte de la défaillance multiviscérale souvent associée aux syndromes inflammatoires et aux épisodes hypoxiques ischémiques. Dans un premier temps, je prévois procéder aux analyses multivariées des déterminants des transfusions sanguines en néonatalogie à partir des données disponibles du projet sur les transfusions en SIN. En effet, considérant que la plupart des déterminants significatifs dans nos premières analyses sont aussi liés à la prématurité et au poids de naissance, les analyses multivariées permettront de contrôler pour ces variables confondantes. De plus, il faudrait entreprendre une étude multicentrique, dont la taille d'échantillon serait assez grande pour permettre une stratification en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance des patients. Également, je compte effectuer les mêmes analyses que pour les transfusions de globules rouges, mais cette fois en m'intéressant aux données que nous avons collectées sur les transfusions de plaquettes et de plasma en SIN.

Je prévois également répéter l'étude sur les transfusions sanguines après l'institution de lignes directrices dans notre unité de SIN pour uniformiser et guider la décision de transfuser les patients. Une telle étude permettra d'évaluer si ces lignes directrices feront en sorte que l'utilisation des transfusions soit mieux ciblée, ce qui devrait se traduire par un sort meilleur de nos patients.

Je souhaite aussi étudier le NEOMOD. Je compte comparer l'épidémiologie du SDVM néonatal selon le score utilisé, le score NEOMOD *vs* le score NEOMOD modifié. Cela pourra se faire par une étude comme celle que nous avons menée concernant le SDMV en SIP. Selon

les résultats qui en découleront, cette future étude pourrait être d'une grande utilité pour tous les projets de recherche en néonatalogie qui prévoient utiliser le SDMV comme critère de jugement.

Chapitre 5. Conclusion

Une transfusion sanguine peut être bénéfique pour un nouveau-né malade; c'est également un traitement coûteux et une ressource limitée, qui peut avoir des conséquences néfastes à court et long terme chez ces patients déjà extrêmement vulnérables. Il est donc d'une grande importance de bien considérer les bénéfices et les risques de façon individualisée avant de transfuser un nourrisson. De plus, il est primordial de bien comprendre comment les transfusions sanguines sont utilisées en néonatalogie, ainsi que les raisons qui justifient leur administration aux nouveau-nés. C'est d'ailleurs ce que notre étude sur les transfusions en néonatalogie au CHU Sainte-Justine a permis de préciser. Les résultats que nous avons rapportés sur l'épidémiologie et les possibles déterminants des transfusions en culot globulaire serviront de base pour la conception des futurs projets en médecine transfusionnelle néonatale, qui tenteront entre autres de préciser davantage les facteurs de risque et les conséquences des transfusions.

Nous avons également évalué deux listes de critères diagnostiques du SDMV pédiatrique, l'une décrite par Proulx et l'autre par Goldstein. Sans avoir pu établir qu'une définition était meilleure que l'autre en terme de reproductibilité, nous avons mis en évidence qu'elles ne sont pas interchangeables. Cette constatation souligne l'importance de bien évaluer, lorsque le SDMV est employé comme critère de jugement dans les essais cliniques, les différentes définitions disponibles avant de choisir la mieux adaptée aux objectifs du chercheur.

Comme le SDMV l'a été dans certaines études en médecine transfusionnelle pédiatrique, le NEOMOD présente un grand potentiel comme critère de jugement pour les futurs projets portant sur les transfusions dans la population néonatale. En effet, les essais cliniques dans le domaine ont souvent utilisé les critères de jugement combinés (*composite outcome*) de mortalité ou survie avec morbidité sévère; le NEOMOD est également un critère de jugement très intéressant à considérer. De plus, le NEOMOD s'applique aux nourrissons de très petit poids de naissance (moins de 1.5 kg), dans les 28 premiers jours de leur vie. Est-ce que nous pourrions également l'appliquer aux patients nés avec un poids plus important, et au-delà de leur premier mois de vie? Il y peut-être ici place à l'innovation avec une nouvelle définition du SDMV néonatal qui serait mieux adaptée à tous les patients des SIN.

Bibliographie

1. Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, et al. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(6):1685-91.
2. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301-7.
3. Whyte R, Kirpalani H. Low versus high haemoglobin concentration threshold for blood transfusion for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(11):CD000512.
4. Kirpalani H, Bell EF, D'Angio C, Hintz S, Kennedy K, Ohls R, et al. Transfusion of Prematures (TOP) Trial: Does a Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy Improve Neurologically-Intact Survival of Extremely-Low-Birth-Weight Infants as Compared to a Restrictive Strategy? Study protocol. 2012.
5. Whyte RK, Jefferies AL, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Red blood cell transfusion in newborn infants. *Paediatr Child Health*. 2014;19(4):213-22.
6. Janota J, Simak J, Stranak Z, Matthews T, Clarke T, Corcoran D. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assessment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci*. 2008;177(1):11-7.
7. Cetinkaya M, Koksall N, Ozkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *Am J Crit Care*. 2012;21(5):328-37.
8. Matthews DC, Glader B. Erythrocyte Disorders in Infancy. *Avery's Disease of the Newborn*. 9th ed: Elsevier; 2012.
9. Webert KE, Hume HA, Lau W. Neonatal and Pediatric Transfusion. 2014. In: *Clinical guide to transfusion* [Internet]. Available from: <http://www.transfusionmedicine.ca>.
10. Roberts IAG, Murray NA. Neonatal anaemia and other red cell disorders. *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology*. 5th ed: Elsevier; 2012.
11. Polin RA, Fox WW, Abman SH, Ohls R, . K. *Fetal and Neonatal Physiology*. 4th ed: Elsevier; 2011.
12. Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr*. 2000;136(2):220-4.
13. Keir AK, Yang J, Harrison A, Pelausa E, Shah PS, Canadian Neonatal N. Temporal changes in blood product usage in preterm neonates born at less than 30 weeks' gestation in Canada. *Transfusion*. 2015;55(6):1340-6.
14. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, LeBel L, Rouvinez-Bouali N, Smyth JA, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA*. 2012;308(14):1443-51.
15. Stockman JA, 3rd. Anemia of prematurity. Current concepts in the issue of when to transfuse. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):111-28.
16. Blanchette VS, Zipursky A. Assessment of anemia in newborn infants. *Clin Perinatol*. 1984;11(2):489-510.

17. Hume H. Red blood cell transfusions for preterm infants: the role of evidence-based medicine. *Semin Perinatol.* 1997;21(1):8-19.
18. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr.* 2009;155(3):331-37 e1.
19. Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate.* 2002;82(4):228-32.
20. Bifano EM, Smith F, Borer J. Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia. *J Pediatr.* 1992;120(2 Pt 1):292-6.
21. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Sola A. Packed Red blood Cell transfusions Do Not Modify Cardiac Function of Premature Infants with «Very Low Hematocrits». *Pediatric Research.* 1999;45(4).
22. Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC, Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics.* 2003;112(4):838-45.
23. Fredrickson LK, Bell EF, Cress GA, Johnson KJ, Zimmerman MB, Mahoney LT, et al. Acute physiological effects of packed red blood cell transfusion in preterm infants with different degrees of anaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(4):F249-53.
24. James L, Greenough A, Naik S. The effect of blood transfusion on oxygenation in premature ventilated neonates. *Eur J Pediatr.* 1997;156(2):139-41.
25. Dani C, Pratesi S, Fontanelli G, Barp J, Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. *Transfusion.* 2010;50(6):1220-6.
26. van Hoften JC, Verhagen EA, Keating P, ter Horst HJ, Bos AF. Cerebral tissue oxygen saturation and extraction in preterm infants before and after blood transfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(5):F352-8.
27. Stockman JA, 3rd, Clark DA. Weight gain: a response to transfusion in selected preterm infants. *Am J Dis Child.* 1984;138(9):828-30.
28. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet.* 2004;363(9407):417-21.
29. Ngo V, Civen R. Babesiosis acquired through blood transfusion, California, USA. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(5):785-7.
30. Macdonald NE, O'Brien SF, Delage G. Transfusion and risk of infection in Canada: Update 2012. *Paediatr Child Health.* 2012;17(10):e102-6.
31. Galea G, Urbaniak SJ. The incidence and consequences of cytomegalovirus transmission via blood transfusion to low birth weight, premature infants in north east Scotland. *Vox Sang.* 1992;62(4):200-7.
32. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1998-2003.
33. Diseases ACoI. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, editors. *Red book : Report of the Committee on Infectious Diseases.* 29th ed. ELK Grove Village, IL 2012. p. 300-5.
34. Fergusson D, Hebert PC, Lee SK, Walker CR, Barrington KJ, Joseph L, et al. Clinical outcomes following institution of universal leukoreduction of blood transfusions for premature infants. *JAMA.* 2003;289(15):1950-6.

35. Ziemann M, Krueger S, Maier AB, Unmack A, Goerg S, Hennig H. High prevalence of cytomegalovirus DNA in plasma samples of blood donors in connection with seroconversion. *Transfusion*. 2007;47(11):1972-83.
36. Pealer LN, Marfin AA, Petersen LR, Lanciotti RS, Page PL, Stramer SL, et al. Transmission of West Nile virus through blood transfusion in the United States in 2002. *N Engl J Med*. 2003;349(13):1236-45.
37. Stramer SL, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzger PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. 2009;49 Suppl 2:1S-29S.
38. Simpson J, Kinsey S. Paediatric transfusion. *Vox Sang*. 2001;81(1):1-5.
39. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD000503.
40. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
41. Gleason CA, Devaskar SU, Matthews DC, Glader B. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed: Elsevier; 2012.
42. Roberts IAG, Murray NA. *Rennis and Robertson's Textbook of Neonatology*. 5th ed: Elsevier; 2012.
43. Shah P, Yoon EW, Chan P, Committee atmotARR. *Le Réseau Néonatal Canadien : Rapport Annuel 2014*. 2014.
44. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg*. 2009;44(6):1072-5; discussion 5-6.
45. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005;115(3):696-703.
46. Hsueh W, Caplan MS, Qu XW, Tan XD, De Plaen IG, Gonzalez-Crussi F. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical considerations and pathogenetic concepts. *Pediatr Dev Pathol*. 2003;6(1):6-23.
47. Mohamed A, Shah PS. Transfusion associated necrotizing enterocolitis: a meta-analysis of observational data. *Pediatrics*. 2012;129(3):529-40.
48. Stritzke AI, Smyth J, Synnes A, Lee SK, Shah PS. Transfusion-associated necrotising enterocolitis in neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(1):F10-4.
49. Paul DA, Mackley A, Novitsky A, Zhao Y, Brooks A, Locke RG. Increased odds of necrotizing enterocolitis after transfusion of red blood cells in premature infants. *Pediatrics*. 2011;127(4):635-41.
50. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, et al. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol*. 2006;23(8):451-8.
51. Christensen RD, Lambert DK, Henry E, Wiedmeier SE, Snow GL, Baer VL, et al. Is "transfusion-associated necrotizing enterocolitis" an authentic pathogenic entity? *Transfusion*. 2010;50(5):1106-12.
52. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, Henry E, Gerday E, Lambert DK, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010;30(1):54-7.

53. Josephson CD, Wesolowski A, Bao G, Sola-Visner MC, Dudell G, Castillejo MI, et al. Do red cell transfusions increase the risk of necrotizing enterocolitis in premature infants? *J Pediatr*. 2010;157(6):972-8 e1-3.
54. Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, La Gamma EF. Transfusion-related acute gut injury: necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates after packed red blood cell transfusion. *J Pediatr*. 2011;158(3):403-9.
55. Chessex P, Watson C, Kaczala GW, Rouleau T, Lavoie ME, Friel J, et al. Determinants of oxidant stress in extremely low birth weight premature infants. *Free Radic Biol Med*. 2010;49(9):1380-6.
56. Krimmel GA, Baker R, Yanowitz TD. Blood transfusion alters the superior mesenteric artery blood flow velocity response to feeding in premature infants. *Am J Perinatol*. 2009;26(2):99-105.
57. Caplan MS. *Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine*. 10th ed. Missouri: Elsevier Mosby; 2015. p. 1423-33.
58. Patel RM, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes M, Keene S, Roback JD, et al. Association of Red Blood Cell Transfusion, Anemia, and Necrotizing Enterocolitis in Very Low-Birth-Weight Infants. *JAMA*. 2016;315(9):889-97.
59. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr*. 1997;156(6):465-70.
60. Slidsborg C, Jensen A, Forman JL, Rasmussen S, Bangsgaard R, Fledelius HC, et al. Neonatal Risk Factors for Treatment-Demanding Retinopathy of Prematurity: A Danish National Study. *Ophthalmology*. 2016;123(4):796-803.
61. Drack AV. Preventing blindness in premature infants. *N Engl J Med*. 1998;338(22):1620-1.
62. Italian multicentre study on retinopathy of prematurity. The Italian ROP Study Group. *Eur J Pediatr*. 1997;156(12):939-43.
63. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev*. 2001;62(1):57-63.
64. Hirano K, Morinobu T, Kim H, Hiroi M, Ban R, Ogawa S, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;84(3):F188-93.
65. Bonifacio SL, Gonzalez F, Ferriero DM. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th ed: Elsevier; 2012.
66. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion*. 2011;51(9):1933-9.
67. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 1997;156(1):47-50.
68. Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol*. 2009;50(3):110-6.
69. Collard KJ. Is there a causal relationship between the receipt of blood transfusions and the development of chronic lung disease of prematurity? *Med Hypotheses*. 2006;66(2):355-64.
70. Gauvin F, Robillard P, Hume H, Grenier D, Whyte RK, Webert KE, et al. Transfusion-related acute lung injury in the Canadian paediatric population. *Paediatr Child Health*. 2012;17(5):235-9.

71. Rashid N, Al-Sufayan F, Seshia MM, Baier RJ. Post transfusion lung injury in the neonatal population. *J Perinatol*. 2013;33(4):292-6.
72. McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol*. 2011;17(4):347-67.
73. Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, et al. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165(5):443-50.
74. Ringer SA, Richardson DK, Sacher RA, Keszler M, Churchill WH. Variations in transfusion practice in neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1998;101(2):194-200.
75. Guillen U, Cummings JJ, Bell EF, Hosono S, Frantz AR, Maier RF, et al. International survey of transfusion practices for extremely premature infants. *Semin Perinatol*. 2012;36(4):244-7.
76. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009;123(1):207-13.
77. Lemyre B, Sample M, Lacaze-Masmonteil T, Canadian Paediatric Society F, Newborn C. Minimizing blood loss and the need for transfusions in very premature infants. *Paediatr Child Health*. 2015;20(8):451-62.
78. Markowitz MA, Waters JH, Ness PM. Patient blood management: a primary theme in transfusion medicine. *Transfusion*. 2014;54(10 Pt 2):2587.
79. Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, Dowswell T. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;8:CD003248.
80. dos Santos AM, Guinsburg R, de Almeida MF, Procianny RS, Marba ST, Ferri WA, et al. Factors associated with red blood cell transfusions in very-low-birth-weight preterm infants in Brazilian neonatal units. *BMC Pediatr*. 2015;15:113.
81. Bowen JR, Patterson JA, Roberts CL, Isbister JP, Irving DO, Ford JB. Red cell and platelet transfusions in neonates: a population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(5):F411-5.
82. Josephson CD, Mondoro TH, Ambruso DR, Sanchez R, Sloan SR, Luban NL, et al. One size will never fit all: the future of research in pediatric transfusion medicine. *Pediatr Res*. 2014;76(5):425-31.
83. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609-19.
84. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
85. Demaret P, Tucci M, Karam O, Trottier H, Ducruet T, Lacroix J. Clinical Outcomes Associated With RBC Transfusions in Critically Ill Children: A 1-Year Prospective Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(6):505-14.
86. Perel P, Clayton T, Altman DG, Croft P, Douglas I, Hemingway H, et al. Red blood cell transfusion and mortality in trauma patients: risk-stratified analysis of an observational study. *PLoS Med*. 2014;11(6):e1001664.

87. Tucci M, Willems A, Toledano BJ, Hume H, Lacroix J, Hébert PC. Association between length of red blood cell (RBC) storage and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in pediatric intensive care. Society of Critical Care Medicine, 36th Critical Care Congress; February 7-11; Orlando, USA: Crit Care Med; 2007.
88. Janota J, Stranak Z, Statecna B, Dohnalova A, Sipek A, Simak J. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. *Shock*. 2001;15(5):348-52.
89. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1986;14(4):271-4.
90. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest*. 1996;109(4):1033-7.
91. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1994;22(6):1025-31.
92. Proulx F, Joyal JS, Mariscalco MM, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J. The pediatric multiple organ dysfunction syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(1):12-22.
93. Tan GH, Tan TH, Goh DY, Yap HK. Risk factors for predicting mortality in a paediatric intensive care unit. *Ann Acad Med Singapore*. 1998;27(6):813-8.
94. Goh AY, Lum LC, Chan PW. Paediatric intensive care in Kuala Lumpur, Malaysia: a developing subspecialty. *J Trop Pediatr*. 1999;45(6):362-4.
95. Tantalean JA, Leon RJ, Santos AA, Sanchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(2):181-5.
96. Proulx F, Leteurtre S, Leclerc F, Lacroix J, Van den Berghe G, Vanasse M. In: Lacroix J, Gauthier M, Hubert P, Leclerc F, Gaudreault P, editors. *Urgences et soins intensifs pédiatriques*. 2e ed. Montréal et Paris: Éditions du CHU Sainte-Justine & Masson; 2007. p. 143-65.
97. Despond O, Proulx F, Carcillo JA, Lacroix J. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr*. 2001;13(3):247-53.
98. Livingston DH, Mosenthal AC, Deitch EA. Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome: a clinical-mechanistic overview. *New Horiz*. 1995;3(2):257-66.
99. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric S. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8.
100. Gebara BM. Values for systolic blood pressure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(4):500; author reply -1.
101. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, Markovitz BP, Mariscalco MM. Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2009;10(5):562-70.
102. Peres BD, Melot D, Lopes FF, Nguyen BV, Vincent JL. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med*. 2002;28(11):1619-24.
103. Spinella P, Tucci M, Lacroix J, Schechtman K, Berg RA, Doctor A, et al. Age of Blood in Children in Pediatric Intensive Care Units (ABC-PICU). [Clinical trial]. In press 2013-2018.
104. Agus MSD, Nadkarni VM. Heart And Lung Failure - Pediatric INSulin Titration trial (HALF-PINT). [Clinical Trial]. In press 2012-2018.

105. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1419-29.
106. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(4):348-53.
107. Rivera-Fernandez R, Nap R, Vazquez-Mata G, Reis Miranda D. Analysis of physiologic alterations in intensive care unit patients and their relationship with mortality. *J Crit Care.* 2007;22(2):120-8.
108. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest.* 2005;128(5):3109-16.
109. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2006;354(24):2564-75.
110. Lacroix J, Cotting J, Pediatric Acute Lung I, Sepsis Investigators N. Severity of illness and organ dysfunction scoring in children. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):S126-34.
111. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet.* 2003;362(9379):192-7.
112. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Reanimation et Urgences P. Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Crit Care.* 2015;19:324.
113. Bestati N, Leteurtre S, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Lacroix J, et al. Differences in organ dysfunctions between neonates and older children: a prospective, observational, multicenter study. *Crit Care.* 2010;14(6):R202.
114. Avanoğlu A, Ergun O, Bakirtas F, Erdener A. Characteristics of multisystem organ failure in neonates. *Eur J Pediatr Surg.* 1997;7(5):263-6.
115. Tarnow-Mordi WO. What is the role of neonatal organ dysfunction and illness severity scores in therapeutic studies in sepsis? *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6(3 Suppl):S135-7.
116. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):F11-6.
117. Grimes DA, Schulz KF. Bias and causal associations in observational research. *Lancet.* 2002;359(9302):248-52.
118. Nahm M, Shepherd J, Buzenberg A, Rostami R, Corcoran A, McCall J, et al. Design and implementation of an institutional case report form library. *Clin Trials.* 2011;8(1):94-102.
119. Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS. Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res.* 2014;5(4):159-66.
120. Demaret P, Tucci M, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children (CME). *Transfusion.* 2014;54(2):365-75; quiz 4.
121. Riegelman RK, Rinke ML. Studying a study and testing a test. 6th ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2013.
122. Fletcher RW, Fletcher SW. *Clinical Epidemiology - the essentials.* 4th ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
123. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.

124. Lacroix J. Validation et interprétation d'un test. [Présentation d'un cours de maîtrise]. In press 2013.
125. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics : the biostatistics of concordance. Clin Pharmacol Ther. 1981;29(1):111-23.
126. Weiss SL, Parker B, Bullock ME, Swartz S, Price C, Wainwright MS, et al. Defining pediatric sepsis by different criteria: discrepancies in populations and implications for clinical practice. Pediatr Crit Care Med. 2012;13(4):e219-26.