

Université de Montréal

L'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques

Par

Camille Jutras

Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (MSc)

en Sciences Biomédicales, option Médecine expérimentale

Août 2021

© Camille Jutras, 2021

Université de Montréal

Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

L'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques

Présenté par

Camille Jutras

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Sonia Cellot

Président-rapporteur

Marisa Tucci

Directrice de recherche

Geneviève Du Pont-Thibodeau

Co-directrice

Jacques Lacroix

Co-directeur

Macha Bourdages

Membre du jury

Résumé

L'utilisation de stratégies transfusionnelles restrictives (pas de transfusion de globules rouges si hémoglobine > 70 g/L) a été démontrée comme étant sécuritaire en aigüe et celles-ci sont maintenant largement utilisées aux soins intensifs pédiatriques (SIP). En conséquence plus de patients quittent les SIP en étant anémiques. L'anémie chronique, plus spécifiquement l'anémie ferriprive, est associée à des issues neuro-développementales défavorables. Peu d'études sont disponibles pour caractériser la prévalence de l'anémie au congé des SIP. Les études présentées dans ce mémoire s'intéressent à cette question en examinant d'abord le problème de l'anémie aux SIP et son traitement (revue narrative), puis sa prévalence au congé chez tous les patients ayant survécu aux SIP sur une période de 5 ans et pour finir, la prévalence de ce problème chez les nourrissons admis pour une chirurgie cardiaque (via 2 études de cohorte rétrospectives).

Nous avons démontré que 50,9% des patients survivant à un séjour aux SIP sont anémiques au congé. Cette proportion varie en fonction du type d'admission (44,8% médicale, 70,3% chirurgicale non-cardiaque et 53,3% chirurgicale cardiaque). Le fait d'être anémique à l'admission aux SIP est le facteur de risque le plus souvent associé à l'anémie au congé des SIP (rapport des cotes, RC : 14,41). Chez les nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque, la prévalence d'anémie au congé est de 27,7%.

La proportion de patients quittant les SIP anémiques est alarmante : il est primordial de déterminer la trajectoire et l'impact de ce problème chez les patients survivant à une maladie critique.

Mots-clés : anémie, concentrés érythrocytaires, transfusions sanguines, soins intensifs, pédiatrie, cardiopathie congénitale, chirurgie cardiaque.

Abstract

It is now clear that restrictive transfusion strategies (no red blood cell transfusion if the hemoglobin level is > 70 g/L) are safe in acute settings. Therefore, these strategies are widely being used in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and as a consequence, numerous children leave the PICU anemic. Prolonged anemia, especially iron deficiency anemia, is associated with worst neurocognitive outcomes. Data regarding the true prevalence of anemia at PICU discharge is lacking. This thesis addresses this question. Etiology and management of anemia in the PICU is explored through a narrative review. Prevalence of anemia at PICU discharge is examined through two retrospective cohort studies: the first describes the prevalence of this complication in PICU survivors over a five-year period and the second one, the prevalence of anemia in infants admitted to the PICU after cardiac surgery.

Through our studies, we established that the prevalence of anemia at PICU discharge was 50.9% in PICU survivors. This proportion varied depending on the type of admission (44.8%, 70.3% and 53.3% of medical, non-cardiac surgery and cardiac surgery respectively). Anemia at PICU admission was the most important risk factor associated with anemia at PICU discharge (odds ratio, OR 14.41). In newborns less than 6 weeks old who underwent cardiac surgery, the prevalence of anemia at PICU discharge was 27.7%.

Given the alarming proportion of PICU survivors that are anemic at discharge, it is paramount that we determined the trajectory and impact of this problem in critically ill survivors.

Keywords: anemia, red blood cells, blood transfusions, intensive care, pediatric, congenital heart disease, cardiac surgery.

Table des matières

Liste des tableaux	13
Liste des figures	15
Liste des sigles et abréviations.....	17
Remerciements.....	23
Contributions	24
Avant-Propos	27
Introduction	29
Chapitre 1 –L’anémie aux soins intensifs pédiatriques (Article 1)	31
Epidemiology and Pathophysiology	32
Epidemiology	32
Pathophysiology.....	33
Inflammation	33
Blood loss.....	33
Management of Anemia	34
Transfusion	35
Iron.....	37
Erythropoietin (EPO).....	38
Patient blood management and blood conservation strategies.....	40
Small-Volume Phlebotomy	41
In-Line Blood Sampling	41
Physician Behavior	41
Non-Invasive Hemoglobin Monitors	42

Anemia at PICU discharge and its long-term consequences.....	43
Conclusions and futures perspectives	44
Chapitre 2- L’anémie au congé des soins intensifs	47
Prévalence et persistance dans le temps.....	47
Physiopathologie	50
Impact de l’anémie à long terme	54
Approche thérapeutique actuelle.....	57
Chapitre 3 –Prévalence de l’anémie au congé des soins intensifs (Article 2)	59
Introduction	59
Methods.....	60
Statistical Analysis.....	61
Results.....	62
Descriptive data	62
Risk factors for anemia at discharge	63
Discussion	63
Conclusion.....	67
Tables and Figures	68
Chapitre 4 – L’anémie au congé des soins intensifs pédiatriques chez les nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque congénitale (Article 3).....	77
Introduction	77
Material and methods	78
Study design, study setting and population.....	78
Outcomes.....	79
Data collection	79

Statistical analysis	80
Results.....	80
Discussion	82
Conclusion.....	85
Acknowledgements	86
Tables and figures	87
Tables.....	87
Figures.....	94
Chapitre 5 – Discussion	95
Définition de l’anémie	95
Mesure de l’hémoglobine	98
Validité interne	100
Biais de sélection	100
Article 2	100
Article 3	102
Biais d’information.....	103
Biais de confusion	105
Article 2	105
Article 3	106
Validité externe.....	106
Défis rencontrés.....	108
Défis de publication	108
Réflexions pour de futures études.....	109
Chapitre 6 – Directions futures	111

AaPCI- Anemia after Pediatric Critical Illness.....	111
Objectifs primaires et secondaires	111
Objectif primaire.....	111
Objectifs secondaires.....	112
Méthodes.....	112
Critères inclusions/exclusions.....	112
Cadre.....	113
État d’avancement du projet	114
Autres études.....	116
Chapitre 7 – Conclusion	119
Références bibliographiques	121
Annexes	139

Liste des tableaux

Chapitre 1 : Article 1

Tableau 1. – Diagnostic of anemia according to age and to the hemoglobin level (g/L) 32

Chapitre 3: Article 2

Tableau 1. – Definition of anemia according to age group 68

Tableau 2. – Demographic characteristics in 4124 consecutive PICU patients with hemoglobin measure at discharge 69

Tableau 3. – Prevalence of anemia at PICU discharge and transfusion practices according to type of admission and diagnostic category 71

Tableau 4. – Univariate and multivariate analysis..... 72

Chapitre 4: Article 3

Tableau 1. – Baseline characteristics (n=119) 87

Tableau 2. – Hemoglobin values..... 89

Tableau 3. – RBC transfusion per diagnosis..... 90

Tableau 4. – Incidence of anemia at PICU discharge in relation to CHD diagnosis 91

Tableau 5. – Possible risk factors associated with anemia at PICU discharge 92

Chapitre 5: Discussion

Tableau 1. – Comparaison des définitions anémie selon hémoglobine (g/L)..... 98

Tableau 2. – Sévérité de l'anémie selon l'âge et l'hémoglobine (g/L)..... 110

Chapitre 6: Directions futures

Tableau 1. – Suivi avancement du projet- Mai 2021 (n=29)..... 115

Annexes

Tableau 1. – Examens neuropsychologiques prévus projet AaPCI 139

Tableau 2. – Questionnaires soumis aux parents..... 140

Liste des figures

Chapitre 3 : Article 2

- Figure 1. – Prevalence of anemia at PICU discharge, yearly assessment 75
Figure 2. – Hemoglobin values at discharge in relation to the admission category 76

Chapitre 4: Article 3

- Figure 1. – Distribution of hemoglobin level at PICU discharge 94

Chapitre 6: Directions Futures

- Figure 1. – Suivi prévu pour l'étude..... 114
Figure 2. – Recrutement (Mai 2021)..... 115

Liste des sigles et abréviations

AaPCI: Anemia after Pediatric Critical Illness

aOR: adjusted Odds ratio

BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

CBCL: Child Behavior Check List.

CCÉsAM : Centre de coordination des études cliniques académiques

CHD: Congenital Heart Disease

CHU: Centre Hospitalier Universitaire

CHUSJ: Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine

CI: Confidence Interval

CINC : Clinique d'Investigation Neuro-Cardiaque/ Neurocardiac Investigation Clinic

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

CoA: Coarctation of the Aorta

CRP: C-Reactive Protein

d-TGA: d-Transposition of the Great Arteries

ECMO: Extra-corporeal membrane oxygenation

EPO: Erythropoietin/Érythropoïétine

GEE: Generalized Estimating Equation

Hb: Hemoglobin

HIE: Hypoxia Induced Encephalopathy

HLHS: Hypoplastic Left Heart Syndrome

ICCA: IntelliSpace Critical Care and Anesthesia

ICU: Intensive Care Unit

IL-6: Interleukin 6

IQR: Interquartile Range

IV: Intravenous

LabHb: Laboratory hemoglobin

MCH: Montreal Children Hospital

MODS: Multiple organ dysfunction syndrome

NICU: Neonatal Intensive Care Unit

NISHOT: Non-Infectious Serious Hazards Of Transfusions

OR/ORs: Odds ratio

PBM: Patient blood management

PCPC: Pediatric Cerebral Performance Category

Peds QL™: Pediatric Quality of Life Inventory TM

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction

PICU: Pediatric Intensive Care Unit

POC: point-of-care

PRISM: Pediatric Risk of Mortality

RACHS-1: Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery, version 1

RBC: Red blood cells

RCT: Randomized controlled trial

SD: Standard deviation

SIP : Soins Intensifs Pédiatriques

SpHb: Saturation peripheral hemoglobin

sTfR: Soluble transferrin receptor

TAXI: Transfusion and Anemia eXpertise Initiative

TOF: Tetralogy of Fallot

VIS: Vasoactive-Inotropic Score

WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition

WHO: World Health Organization

WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children Fifth Edition

WPPSI-IV: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Fourth Edition

À Stéphanie, Ellie et Lucile,

Pour votre oreille attentive et vos encouragements quand rien n'allait.

À mes parents, Manon et Daniel et ma sœur, Gabrielle,

Pour votre support inconditionnel dans tous mes projets.

À Jules,

Pour tous les petits coups de pied qui m'ont poussé à finir ce travail colossal.

Et surtout, à Étienne,

Pour tout

Remerciements

Je tiens à remercier tous les gens qui ont rendu la rédaction de ce mémoire possible :

- L'équipe de l'URCA (Unité de Recherche Clinique Appliquée) pour leur expertise informatique et statistique;
- L'équipe du Centre de coordination des études cliniques académiques (CCÉsAM) du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine pour leur travail de recrutement de patients;
- La Fondation du CHU Sainte-Justine pour son support financier.

La rédaction de ce mémoire marque la fin de mon parcours de formation au CHU Sainte-Justine. Je me sens extrêmement choyée d'avoir pu apprendre mon métier dans cet hôpital entouré de gens passionnés et dévoués tant aux soins des patients qu'à l'amélioration de ceux-ci à travers la recherche. Merci à mes collègues résidents et fellows : vous avez rendu ces 6 dernières années inoubliables. Merci à tous les patrons des soins intensifs pédiatriques pour votre support et votre expertise.

Un merci tout particulier à mes mentors : Dr Tucci, Dr Lacroix et Dr Du Pont-Thibodeau. Merci de m'avoir pris sous votre aile, de m'avoir transmis votre passion pour la recherche et d'avoir été des mentors disponibles, ouverts et compréhensifs. Votre support et la confiance que vous m'avez accordée m'ont permis de grandir comme personne, intensiviste et chercheuse et je vous en suis extrêmement reconnaissante.

Contributions

Voici la contribution de l'auteur de ce mémoire aux articles présentés dans celui-ci. J'ai rédigé ces trois articles à titre de premier auteur.

Article 1 : Jutras C, Charlier J, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. International Journal of Clinical Transfusion Medicine. 2020;8:23-33. doi : <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S229764>

- Rédaction du manuscrit (70%)
- Révision du manuscrit et soumission.

Article 2 : Jutras C, Sauthier M, Tucci M, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, Ducharme L, Du Pont-Thibodeau G. Prevalence and Determinants of Anemia at Discharge in Pediatric Intensive Care Survivors. En révision pour soumission.

- Création du protocole et soumission au comité d'éthique
- Collecte et analyse des données
- Rédaction du manuscrit (100%)
- Présentation préliminaire des résultats
 - **Jutras C**, Sauthier M, Tucci M, Emeriaud G, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, Du Pont-Thibodeau G. Incidence of anemia at discharge of 4890 consecutive pediatric intensive care survivors. Vox Sang 2018;113:(S1). 35th International Congress of the International Society of Blood Transfusion (ISBT), Toronto, 2-6 juin 2018. (*Présentation orale*)
 - **Jutras C**, Sauthier M, Tucci M, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, Du Pont-Thibodeau G. Prevalence of anemia at discharge in 4588 consecutive pediatric intensive care survivors. 35e congrès de la recherche des étudiants des cycles supérieurs et postdoctorants du centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Université de Montréal. Novembre 2020. (*Présentation par affiche*)
 - **Jutras C**, Sauthier M, Tucci M, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, Du Pont-Thibodeau G. Prévalence d'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques chez

4588 survivants. Congrès de la Recherche des Résidents de Pédiatrie Conjoint
Université de Montréal-McGill. Avril 2021. (*Présentation par affiche*)

Article 3: Jutras C, La KA, Gerardis G, Richard R, Du Pont-Thibodeau G. Anemia after Pediatric Congenital Heart Surgery. J Pediatr Intensive Care. [En ligne]. March 23 2021. Disponible: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1725119>.
doi:10.1055/s-0041-1725119

- Collecte partielle des données
- Analyse des données
- Rédaction du manuscrit (90%)
- Présentation préliminaire des résultats
 - o **Jutras C**, La, K. A, Gerardis, G, Richard, R, & Du Pont-Thibodeau, G. Anemia after pediatric congenital heart surgery. 2020 Canadian Pediatric Cardiac Intensive Care Conference. Conférence virtuelle, Octobre 2020. (*Présentation orale*)

J'ai aussi contribué à l'article suivant sur le même sujet à titre de coauteur.

- Du Pont-Thibodeau G, **Jutras C**, Lacroix J. Anemia at PICU discharge: is it a problem? Pediatr Crit Care Med. 2020 Jun;21(6):597-598. doi: 10.1097/PCC.0000000000002361.

Avant-Propos

On m'a souvent répété au cours de ma formation médicale pédiatrique que les enfants n'étaient pas de « petits adultes ». Les connaissances et les données issues de la recherche chez la population adulte ne peuvent pas toujours être extrapolées à la population pédiatrique, et ce, pour de nombreuses raisons. Les enfants ont souvent moins de comorbidités que les adultes, présentent une réponse physiologique différente aux processus pathologiques et sont à un stade de leur vie où plusieurs actions peuvent avoir des conséquences à long terme sur leur développement. Il convient donc de démontrer l'efficacité et la sécurité des différentes interventions dans cette population, sans tenir pour acquis qu'elle répondra comme la population adulte.

Au cours des dernières années, la qualité des soins médicaux aux soins intensifs pédiatriques (SIP) s'est énormément améliorée. La mortalité chez les enfants atteints d'une maladie critique est actuellement de moins de 5% alors qu'elle dépasse encore les 20% chez l'adulte (1, 2) . Dans ce contexte, il est de plus en plus pertinent de s'intéresser non seulement à comment nous pouvons sauver ces enfants, mais aussi, à comment nos actions et traitements médicaux pendant leur séjour aux SIP peuvent être optimisés afin de leur offrir la meilleure qualité de vie possible après la maladie critique. Ce projet de maîtrise s'inscrit dans cette réflexion.

Introduction

L'anémie est un problème particulièrement fréquent chez les patients admis aux soins intensifs pédiatriques (SIP)(3). L'étiologie de cette anémie est multifactorielle : elle peut être d'origine inflammatoire, secondairement à la maladie aiguë du patient, d'origine ferriprive, suite à des pertes sanguines ou à des prélèvements fréquents, ou elle peut être d'origine mixte (4). Plusieurs modalités thérapeutiques (fer, érythropoïétine, transfusion en globules rouges) ont été investiguées afin de déterminer la meilleure approche thérapeutique pour ce problème chez les patients hospitalisés aux soins intensifs sans qu'un bénéfice ne soit démontré. Au contraire, ces modalités thérapeutiques peuvent même s'associer à des complications importantes chez les patients sévèrement malades. L'approche actuelle est donc de ne pas utiliser de fer ou d'érythropoïétine et de transfuser les patients en globules rouges uniquement lorsque cela est strictement nécessaire.

Les stratégies restrictives transfusionnelles (ne pas transfuser si l'hémoglobine est supérieure à 70 g/L) ont été démontrées comme étant sécuritaires chez les patients sévèrement malades, adultes et pédiatriques, par de nombreuses études dans les dernières années (5-8); il s'agit maintenant du standard de pratique partout dans le monde. Bien que la sécurité de cette pratique en phase aiguë ne fasse plus de doute, des questions persistent par rapport à l'impact à long terme de celle-ci. En effet, comme moins de patients sont transfusés pendant leur séjour aux soins intensifs, nombreux sont ceux qui quittent les soins intensifs en étant anémiques. Des données sur la prévalence de ce problème dans la population adulte commencent à être publiées(9, 10), mais la véritable prévalence de ce problème dans la population pédiatrique, en particulier chez la population pédiatrique ayant subi une chirurgie cardiaque, demeure inconnue.

L'anémie prolongée chez les enfants, particulièrement l'anémie ferriprive, s'associe à des complications au point de vue neuro-développemental et peut avoir un impact important sur la qualité de vie de ces enfants. Les effets adverses de cette complication pourraient même perdurer dans le temps, et ce, malgré un traitement adéquat. Il convient donc de se questionner si une anémie chronique post soins intensifs pourrait avoir un impact négatif sur le devenir des enfants

survivant à une maladie critique. Peu de données sont disponibles sur la capacité et la vitesse de récupération de l'anémie chez ces enfants ainsi que sur les bénéfices possibles d'un traitement à distance de l'anémie qui se développe dans la phase aiguë de la maladie (transfusion, fer ou érythropoïétine).

Ce mémoire présente donc les premières étapes d'un programme de recherche visant à mieux comprendre ce problème et à obtenir des données préliminaires sur l'anémie au congé des SIP. Les études présentées dans celui-ci soulignent l'ampleur du problème qu'est l'anémie au congé des SIP et aideront à planifier des études futures sur le sujet.

Chapitre 1 –L’anémie aux soins intensifs pédiatriques (Article 1)

Dans ce chapitre se retrouve le texte exact de l’article « *Anemia in Pediatric Critical Care* » publié dans le *International Journal of Clinical Transfusion Medicine* (11).

- Jutras C, Charlier J, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine*. 2020;8:23-33. doi: <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S229764>

Cette revue narrative de la littérature m’a permis d’approfondir mes connaissances sur l’anémie aux soins intensifs en y révisant les concepts les plus importants et les données actuellement disponibles à ce sujet. Cet article couvre l’approche au diagnostic d’anémie, la physiopathologie de celle-ci aux soins intensifs, le traitement de l’anémie pendant le séjour aux soins intensifs ainsi que les diverses méthodes préventives pour essayer de limiter l’apparition de cette complication. Une différence doit être faite entre l’anémie présente aux soins intensifs, lorsque l’enfant combat une maladie sévère aiguë, versus celle qui est présente quand l’enfant quitte les soins intensifs et entre en phase de récupération. Bien que mon intérêt se situe plutôt sur la deuxième portion de la question, il était important pour moi de bien comprendre la première puisque celle-ci a évidemment un impact énorme sur la présence d’anémie au congé des soins intensifs.

Epidemiology and Pathophysiology

Epidemiology

The World Health Organization defines anemia as a medical condition during which the number of RBCs and consequently, the body's oxygen carrying capacity are insufficient to meet the body's physiologic needs(12). Anemia is commonly defined by a hemoglobin cut-off level which varies with age. Criteria for anemia are presented in Table 1. Anemia is common in critically ill children; indeed, close to 33% of children admitted to the pediatric intensive care (PICU) are anemic on admission and an additional 41% will become anemic during their PICU stay. Overall, close to 75% of children are anemic at some point during their critical illness(3). Children most at risk of developing anemia in the PICU are infants (< 28 days of age), those admitted with shock or with severity disease defined by a baseline Pediatric Logistic Organ Dysfunction score (PELOD)(13) of ≥ 11 , a respiratory comorbid condition and children who do not receive a RBC transfusion during their PICU stay(14).

Tableau 1. – Diagnosis of anemia according to age and to the hemoglobin level (g/L)

Population	Anemia		
	Mild	Moderate	Severe
6- 59 months	100-109	70-99	< 70
5-11 years old	110-114	80-109	< 80
12-14 years old	110-119	80-109	< 80
>15 years old (women)	110-119	80-109	< 80
> 15 years old (men)	110-129	80-109	< 80

According to the WHO recommendations(12).

Pathophysiology

Anemia of critical illness is multifactorial in origin. It can be caused by inflammation and insufficient erythropoiesis, blood loss, reduced lifespan of RBC (and cytolysis), and/or hemodilution; inflammation and blood losses being the biggest contributors.

Inflammation

Inflammation is an important component of pediatric critical illness. It causes a mild to moderate normocytic, normochromic anemia. It is characterized by decreased erythropoiesis, an abnormal iron metabolism and a decreased production and response to erythropoietin (EPO)(15). Anemia of inflammation is intrinsically associated with iron metabolism which is greatly disturbed during systemic inflammation(16). Under normal circumstances, the major regulators of iron absorption are: 1) body iron stores, 2) bone marrow erythropoietic activity, 3) hemoglobin level, 4) hypoxia, and 5) inflammation (17). Most of the body's iron is stored in the reticuloendothelial system, RBCs, macrophages and hepatocytes. Normally, iron is transported by transferrin, then binds to receptors on the surface of erythroblasts and is used for hemoglobin synthesis. In excess, iron can also bind to apoferritin to form ferritin; an iron-storing protein. Hepcidin is a regulator of iron absorption: it is a circulating polypeptide that inhibits the iron exporter ferroportin. Activation of hepcidin results in the retention of iron within enterocytes, macrophages and hepatocytes leading to a decrease in serum iron levels, even if there is no depletion of body iron store(18). During inflammation, interleukin-6 (IL-6) stimulates the synthesis of hepcidin which decreases iron absorption and iron availability(19). Interleukin-1 (IL-1) and Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha also stimulate the synthesis of ferritin, the major protein associated with iron storage further reducing iron availability. Inflammation thus reduces erythropoiesis by limiting available iron for hemoglobin synthesis(18). TNF-alpha and IL-1 also reduce erythropoiesis and response to EPO by inducing the apoptosis of medullar erythrocyte progenitors, inhibiting the production of EPO by the kidney and downregulating EPO receptors(19, 20).

Blood loss

Blood loss in critically ill patients can be secondary to the primary illness (surgery, acute bleeding from trauma, or digestive bleeding) or it can be the result of iatrogenic procedures and/or blood

sampling. Excessive blood testing in the ICU has become a recognized contributor to anemia of critical illness(14, 21). ICU patients require close monitoring, and this can include repetitive and sometimes excessive blood testing. In 1986, Burnum first reported the problem of “medical vampires”, describing the urge of medical teams to perform excessive blood testing on ICU patients to ensure adequate monitoring(22). Despite a growing concern for excessive blood testing, practices have not changed much over the past 30 years. Average daily blood volume sampled per ICU patient ranges from 13.5 to 88mL(23, 24). In PICU, daily blood volume sample ranges from 2.3 to 7.1ml/patient(25-28). The amount of daily blood volume removed for testing is especially concerning in small children given their size and their blood volume. The estimated total blood volume of infants is about 80-85ml/kg. For a 3-kg baby, a 5mL daily blood loss for 5 days represents about 10% of his blood volume. Excessive blood testing is costly, can cause or worsen iatrogenic anemia and increases the need for RBC transfusions. Some studies also report a prolonged length of stay in the hospital(29, 30).

The acute impact of anemia on critically ill children is unclear. Hemoglobin is an important factor in the body’s oxygen carrying capacity. In the acute setting, low hemoglobin can result in insufficient oxygen delivery to vital organs and tissues. If oxygen delivery falls below a certain critical hemoglobin level, it can cause cells to enter in anaerobic metabolism which leads to lactic acid production and ultimately to end-organ failure and death. Increased cardiac output can counterbalance for lower oxygen delivery to a certain extent but this compensatory mechanism can be compromised in the context of an ongoing critical illness(31). The level of anemia at which oxygen delivery is impaired is thus dependent on each patient’s intrinsic physiological condition and risk factors. Consequently, it is unclear whether the WHO hemoglobin criteria can be safely applied to the PICU population given the complexity of PICU children’s underlying conditions. The development of guidelines for management of anemia in these children is therefore more challenging.

Management of Anemia

Many therapeutic options have been investigated to help prevent and/or treat anemia of critical illness. These include RBC transfusions, iron and EPO.

Transfusion

The theoretical goal of administering a RBC transfusion to PICU patients is to rapidly restore the body's oxygen carrying capacity, respond to physiologic needs, end anaerobic metabolism and improve organ function. In clinical settings, physicians usually prescribe RBC transfusions to patients with low hemoglobin, acute blood loss and/or cardiac insufficiency(14). Although it is compelling to believe that RBC transfusion improves the homeostasis and outcomes of acutely ill patients, the literature suggests that RBC transfusions can, on the contrary, be associated with worst outcomes in certain clinical scenarios.

First, in the adult population, numerous studies have demonstrated that transfusing RBCs may not be risk-free. In 1997, Hebert et al. published in a retrospective manner the impact of transfusion practices on mortality rate. As compared to survivors, patients who died were transfused RBC more frequently (42.6 vs 28.0% $p < 0.001$). The number of RBC transfusions administered was also associated with worst outcome; adjusted odd ratio predicting survival was 0.61 after having received 1 to 3 units of blood and 0.49 after having received 4 to 6 units of blood when compared to non-transfused anemic patients(32). The CRIT (Anemia and Blood Transfusion in the Critically Ill) study, by Corwin et al. in 2004, demonstrated that the number of RBC transfusions received by ICU adults was directly associated with longer ICU stay and an increased mortality(33). RBC transfusions are also associated with more nosocomial infections. The risk of nosocomial infection increases with each additional RBC transfusion(34). A systematic review of 45 studies investigating the efficacy of RBC transfusion in 272,596 critically ill adults demonstrated that in 42 of the 45 studies, the risks of RBC transfusion exceeded their benefits(35). This review also highlighted that RBC transfusions were an independent risk factor for mortality, infection, multi-organ dysfunction syndrome and acute respiratory distress syndrome(35). Pediatric data show similar results; RBC transfusions are associated with higher mortality, higher rates of nosocomial infections and more cardiac and respiratory dysfunction. RBC transfusions are also associated with longer PICU stay and longer duration of mechanical ventilation(14). Furthermore, children have twice the rate of transfusion reactions than adults (278 vs 577 per 100,000, $p < 0,001$)(36). Transfusion reactions are significant and can include infections, allergic transfusion reactions, fluid overload and transfusion-related acute lung injury(37, 38).

Adverse outcomes associated with RBC transfusions have forced clinicians to reevaluate indications for transfusion. The safety of lowering hemoglobin thresholds to avoid transfusions has since then been thoroughly investigated. The randomized controlled trial TRICC (A Multicenter, RCT of Transfusion Requirements in Critical Care) by Hebert et al, randomized ICU adults to receive a RBC transfusion at a hemoglobin threshold of 7g/dL (restrictive strategy) versus 9g/dL (liberal strategy). The restrictive strategy allowed a reduction in RBC transfusions of 54% which was not associated with worst outcomes. There was even a trend towards reduction of mortality (18.7% in the restrictive group vs 23.3% in the liberal group p.011)(5). Villanueva et al. demonstrated a reduction in mortality in adults with upper GI bleed using a restrictive approach (Hb <7g/dL). The TRISS (Transfusion Requirements in Septic Shock) trial showed that there was no difference in mortality using a restrictive approach for patients in septic shock (Hb <7g/dL)(7, 8).

In 2007, the TRIPICU (Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care) trial by Lacroix et al. was conducted in PICU patients. Children were randomized to a restrictive hemoglobin threshold of 7g/dL vs. standard of care. Only hemodynamically stabilized children were included. The results demonstrated a 44% reduction in RBC transfusion in the restrictive group; 54% of patients in this group did not receive any RBC transfusion during their PICU stay. On the opposite, 98% of patients in the liberal or standard of care group received a RBC transfusion. This restrictive strategy was not associated with new or progressive multiple organ dysfunction syndrome (MODS)(6). This pediatric landmark study demonstrated the safety of tolerating lower hemoglobin thresholds and has since then created a significant shift in the way PICU physicians prescribe transfusions. They are now much more cautious when deciding to transfuse patients(39).

In 2018, RBC transfusion recommendations for critically ill children were developed by the Transfusion and Anemia Expertise Initiative(40). Some of the key points of these recommendations are the following:

1. Consider not only the hemoglobin level but also the global clinical status (signs and symptoms, laboratory results, physiologic values...) of the patient when deciding to transfuse RBC.

2. RBC transfusion is recommended for critically ill children if the hemoglobin level is <5g/dL.
3. For patients who are hemodynamically stable and who have a hemoglobin level >7g/dL, the experts recommend no administration of RBC transfusion.

Iron

Iron-deficiency appears to contribute in part to the pathophysiology of anemia of critical illness(41). Administering iron to critically ill patients has been proposed as a promising treatment option. Yet, concerns were raised about the added risk of infection associated with iron therapy. In *in vivo* and *in vitro* studies, intravenous (IV) iron was associated with increased levels of circulating free iron, which impairs T cell and neutrophil function and promotes the growth of pathogens. The blunted erythropoietic response due to co-existing inflammation in these patients can also exacerbate iron overload and lead to an increased risk of infection(42). Moreover, IV iron is not without risk; allergic and anaphylactic reactions, oxidative damage and iron overload have been reported(43).

Numerous ICU studies have investigated the role of iron supplementation to treat anemia of critical illness. The IRONMAN randomized controlled trial (RCT) randomized ICU adults with a hemoglobin concentration below 10g/dL to receive IV iron or placebo. IV iron or placebo was administered to a maximum of 4 doses depending on the hemoglobin concentration and the iron and transferrin levels(44). There was no significant difference between the number of RBC transfusions administered in each group during the ICU stay. However, hemoglobin at discharge was significantly higher in the IV iron group compared to placebo (10.7 vs 10.0 g/dL $p= 0.02$). There was no difference in the rate of infections in both groups. The authors concluded that IV iron therapy was not effective to avoid RBC transfusions in critically ill patients likely because of their underlying severe inflammation and blunted erythropoietic response preventing iron to be used for hemoglobin synthesis(44). Similar results were also obtained by Pierraci et al. in the trauma population. In this trial, iron (or placebo) was given for 2 weeks to trauma patients with hemoglobin level <12g/dL. While iron supplementation led to an increase in the serum ferritin concentration, it did not change the requirements for RBC transfusions(45). Recently, Shah et al.

published a systematic review with meta-analysis on iron therapy in ICU. It included 6 RCTs for a total of 805 patients. They found no evidence of an effect of iron supplementation on the number of participants requiring a transfusion. There was also no difference between IV or oral iron. Iron therapy did, however, increase mean hemoglobin concentration. There was also no difference in the rate of infections in patients who received iron vs. placebo(42).

The contribution of iron deficiency to the pathogenesis of anemia of critical illness needs to be better understood. Hepcidin and the soluble transferrin receptor (sTfR) are novel biomarkers that could help identify anemic patients with true underlying iron deficiency from those with solely inflammation. As mentioned above, hepcidin is a circulating polypeptide that inhibits the iron exporter ferroportin. Its activation results in the retention of iron within enterocytes, macrophages and hepatocytes leading to a decrease in serum iron levels even if there is no depletion of body iron store. Hepcidin expression is increased in the context of inflammation but reduced during iron deficiency. Soluble transferrin receptor (sTfR) is a soluble form of the membrane receptor derived from its proteolysis that is expressed on the cell surfaces. Its concentration is inversely correlated with intracellular iron levels and is less affected by inflammation and more affected by erythropoiesis(46, 47). These markers may also help identify those patients that could positively respond to iron therapy(20, 41, 48). A nested study from the IRONMAN trial was performed to answer this question. In patients with low hepcidin (< 53), iron was associated with a reduction of the risk of receiving a RBC transfusion (OR 0.48). In patients with a high hepcidin level, there was no association between IV iron therapy and the risk of RBC transfusion(49). These results support the use of hepcidin as a biomarker to guide our therapy for ICU patients, but further studies are needed to consolidate this new knowledge.

Currently, **it is not recommended to administer iron** to PICU children to treat or prevent anemia. This recommendation may change as we learn more about the role of hepcidin in the pathogenesis of anemia of critically illness.

Erythropoietin (EPO)

Another potential treatment option for anemia of critical illness is EPO. Anemia of critical illness is characterized by a blunted EPO production and abnormalities in iron metabolism. Critically ill

patients have lower circulating EPO and a blunted response to endogenous EPO, likely as a result of the inhibition of the EPO gene by inflammatory mediators(19). Anemia of critical illness is mainly one of underproduction(50, 51). EPO supplementation has already been proven effective in treatment of anemia secondary to renal failure or in patients with cancer(52, 53). Given that the pathophysiology of anemia of critical illness shares similar origins with the anemia of chronic illness, EPO supplementation during critical illness could appear as a promising therapeutic option. However, current data do not support this theory. Results of studies on EPO treatment during critical illness are very difficult to interpret and generalize. For instance, the EPO protocols developed in these projects were very different; some studies administering EPO IV, others subcutaneously, or in combination with oral or IV iron(51). This makes it almost impossible to develop a solid meta-analysis and draw conclusions. Furthermore, concerns were raised about the possible severe adverse events associated to EPO administration such as thrombosis, blood hyperviscosity, hypertension, convulsions and red-cell aplasia(51).

Corwin et al. published a RCT looking at the effects of EPO on transfusion requirements in the ICU. Participants received EPO (or placebo) weekly for a maximum of four doses. Patients in the EPO group were less likely to receive RBC transfusions (50.5% vs 60.4 % $p=0.01$). There was a 19% reduction in RBC transfusion in the EPO group and hemoglobin concentration at the end of the study was significantly higher in the EPO group (13.2 vs 9.4g/dL, $p< 0.01$). There was no difference in mortality or adverse clinical events(54). These results were encouraging so further studies were designed to better evaluate the safety of this therapeutic option. In 2007, Corwin et al. did a similar study looking at the efficacy and safety of an EPO treatment versus placebo on the need for RBC transfusion in a double-blind placebo-controlled RCT. A total of 1460 patients were randomized, and they found no statistical difference between both groups regarding the need for RBC transfusion. This could be explained, according to the authors, by changes in practice since the last studies (restrictive transfusion strategy). One interesting finding of this study is that mortality at 29 and 140 days tended to be lower in the EPO group. One hypothesis could be that EPO's effect on mortality can be related to the non-hematopoietic effect of EPO (anti-apoptotic activity, protects cells for hypoxemia and ischemia, ...). Adverse events were similar in the two groups except that thrombotic vascular events were more frequent in the EPO group (15.5 vs

11.5% p=0.008)(55). A recent Cochrane review investigated the possible harms of EPO in ICU. Thirty-nine trials were included for a total of 945,240 participants. Results were inconclusive when looking at risk of adverse events with EPO (RR 1.05, CI 0.93-1.21) or venous thromboembolisms (RR 1.04, CI 0.7 to 1.41), but EPO seemed to decrease mortality (RR 0.76, CI 0.61 to 0.92)(56).

Pediatric data on EPO are scarce. One study looked at EPO therapy in children with bronchiolitis and anemia. Patients were randomized to EPO therapy with iron versus placebo with iron. They found that, in the EPO group, there was a trend towards a higher hematocrit (32 vs 34%) but there was no decrease in the number of transfusions needed. No adverse events were reported(57).

EPO is probably beneficial in reducing the number of transfusions administered in the ICU but overall, benefits of EPO therapy seem marginal when a restrictive transfusion therapy is applied. As a consequence, **its use is not recommended for treatment or prevention of anemia of critical illness**. The impact of EPO on mortality by other mechanisms remains under investigation.

Patient blood management and blood conservation strategies

In reaction to the emerging evidence on the risks associated with RBC transfusions and anemia, the WHO developed in 2011 the concept of a **patient blood management strategy program(PBM)** which is defined as “a patient-focused, evidence-based and systematic approach to optimize the management of patient and transfusion of blood products for quality and effective patient care”(58). This includes the development of blood conservation techniques to reduce the frequency of diagnostic blood sampling, the amount of blood removed and discarded. Restrictive transfusion strategies, early detection and management of anemia, optimizing hemostasis and coagulopathy as well as patient-centered care, are other important aspects of a PBM program(59).

Over the last decade, several reviews have been published describing the best available strategies to minimize diagnostic blood loss. Strategies identified include: the use of small volume tubes or microtainers, point-of-care testing, minimizing the blood volume discarded by using closed blood

sampling systems, streamlining lab orders, non-invasive monitoring, implementing blood sampling protocols, education and timely removal of unnecessary indwelling catheters(4, 60-62).

Small-Volume Phlebotomy

The use of small-volume phlebotomy tubes can significantly reduce the blood volume used for diagnostic blood sampling. This strategy has been shown to reduce blood losses by 30 to 45% in ICU patients. However, a difference in discharge hemoglobin using this technique failed to be demonstrated(29, 30, 63, 64).

In-Line Blood Sampling

ICU patients often have indwelling lines such as central venous catheters to administer fluids and medications, arterial lines to continuously monitor blood pressure, and sometimes dialysis catheters, all of them with the advantage of offering an easy access for blood sampling(63, 65). Because of the mixing of the line with other perfusions and the possibility of laboratory errors, a certain amount of blood volume needs to be discarded before taking a diagnostic blood sample. The discarded blood needs to be at least twice the dead space of the lumen(66) and can thus represent an important percentage of the total blood volume sampled. For that reason, closed or in-line blood sampling has been shown to be an effective measure to reduce diagnostic blood loss. In 4 RCTs in ICU patients, arterial catheter conservation devices were compared to standard practice (open sampling) and all four reported a significant reduction in mean blood volume sampled per patient per day; ranging from an 18 to 80% reduction(67-70). Yet improvement in hemoglobin levels and transfusion rates with this technique failed to be demonstrated(71, 72). In premature infants, in-line point-of-care(POC) monitoring system allowed for a relative reduction of 27% and 24% of total blood loss in the first and second week of admission(73) as well as a decrease in transfusion rates(74). In children undergoing congenital heart surgery transfusions rates were also lower using this technique (5 versus 3 units; $p < 0.001$)(75).

Physician Behavior

Another strategy to spare blood volume is to modify physician behaviors in regard to blood sampling. Strategies reviewed in the literature are 1) auditing and giving feedback to the medical

team about their prescription habits, 2) displaying the costs per laboratory test, 3) eliminating standing and repetitive orders(62). According to Sedrak et al., 67 to 88% of inpatient laboratory orders are unnecessary(76). Implementing educational strategies can reduce unnecessary laboratory orders(77-80); for example, removing routine postoperative complete blood count testing can reduce blood sampling by 50% within 7 days post-surgery(81). Clinical practice guidelines for blood culture use in PICU children reduces by 46% the rate of blood culture collection(82). Using blood volume discarded for blood cultures can also be considered and does not increase contamination rates(83).

Finally, the timely removal of unnecessary indwelling lines can also help in reducing blood testing. In fact, the presence of indwelling central venous and arterial lines may encourage more blood sampling((65). Children with arterial or central venous lines are sampled 2.3 to 4 times more frequently in the first 2 weeks of their PICU stay than children with peripheral venous lines(14).

Non-Invasive Hemoglobin Monitors

Non-invasive monitoring, such as non-invasive hemoglobin monitors can provide valuable clinical data and help reduce the need for blood testing. This type of non-invasive measurement can also help to obtain faster results since they are not subjected to laboratory, analysis and validation delays(84). They can also be cost-effective and help avoid stressful situations for children(85, 86).

Non-invasive hemoglobin measurement devices such as the Radical-7 Pulse CO-Oximeter (Masimo) were developed based on the principle of spectrophotometry(84). Light is transmitted through or reflected from tissues and blood differentially depending on their biochemical variables. The difference in the degree of reflection allows for calculation of hemoglobin and hematocrit using a mathematical model(84). These measures are performed using a fingertip probe similar to a pulse oximeter sensor. These monitors also use a perfusion index (PI) to evaluate the strength of the peripheral signal. Circumstances that decrease peripheral perfusion can cause a drop in the perfusion index and reduce the quality and reliability of the signal(84).

Data on the reliability of these non-invasive measurements and the extent to which they can safely replace blood testing are quite conflicting. A study performed in 53 PICU children compared non-invasive hemoglobin (SpHb) measures to laboratory measures(85). Non-invasive monitoring

provided adequate agreement for the trending of hemoglobin levels with 95% of non-invasive hemoglobin readings ranging within 2.6 g/dL of the corresponding laboratory hemoglobin. Nevertheless, this accuracy is insufficient to be used as the only parameter for transfusion decision or to avoid laboratory testing(85). A study in patients undergoing neurosurgery and volume expansion demonstrated that although the correlation between SpHb and laboratory hemoglobin (LabHb) was unsatisfactory (0.53; $p < 0.001$), yet the correlation between the change in SpHb and the change in LabHb was better (0.75; $p < 0.001$)(87). The authors of this study concluded that this monitor could be useful as a trend monitor but that it would be advisable to confirm a baseline hemoglobin level. This device also appears unreliable in cyanotic children with congenital heart disease(86).

Further data are required to define the potential use of these monitors in clinical practice. The newer generation of pulse oximeter probes will need to be further investigated but may prove to be interesting solutions to decrease blood testing(86). At present, this technology is not sufficiently accurate to replace invasive measurement of hemoglobin.

Anemia at PICU discharge and its long-term consequences

Despite all the strategies discussed above to decrease the prevalence of anemia, close to 60% of all PICU children leave the PICU anemic and the consequences of this complication have yet to be determined(88, 89). Large RCTs have clearly demonstrated the safety of tolerating anemia in the short-term(6, 90, 91), yet little is known about its effect on the long-term well-being of these children and in particular on their neurocognitive development. **Anemia, in particular iron-deficiency anemia, may be associated with significant long-term abnormal neurocognitive function in children.** Large studies, in otherwise healthy pre-school children, have shown the detrimental effect of anemia on their cognitive development and intelligence quotient(92, 93). Deficiency in iron can impact the function of several iron-dependent enzymes that are active in the brain, which are responsible for the synthesis, transformation and degradation of important neurotransmitters(94). This can lead to behavioral, attention and developmental deficits (95-97). Whether this condition is reversible with iron therapy is unclear(98, 99). Anemia can also contribute to many other health problems in PICU survivors; cardiovascular responses can be

blunted and exercise tolerance is lower mainly because of depleted cardiac reserve(100). Anemia has also been associated with poorer quality of life, fatigue and muscular weakness in ICU survivors(101, 102).

It is uncertain whether the anemia of PICU survivors is only caused by iron deficiency and/or chronic systemic inflammation. Data in children are lacking. However, we do know that adult ICU survivors remain in a persistent state of systemic inflammation even up to six months after ICU discharge as demonstrated by elevated C-reactive protein and ferritin blood levels, increased cytokine production, suppressed bone marrow activity, iron restricted erythropoiesis and functional iron-deficiency anemia(20, 41, 103, 104). “Functional iron deficiency” refers to a state in which iron stores are not depleted, but the body is unable to access and use iron appropriately. However, chronic inflammation might not be the only cause of anemia in adult ICU survivors: 30-40% of these patients also have low hepcidin levels, which suggests that they also have underlying true iron deficiency (105, 106).

Currently, there are no guidelines for the management of anemia in critically ill children at and after discharge. The Canadian Pediatric Society and the Canadian Task Force on Preventive Health Care recommend screening for anemia in all high-risk groups(107). Critically ill children certainly qualify as a high-risk group; yet no standardized screening has been established for them in Canada.

It is imperative that we ascertain whether permissive anemia is also safe for children in the long-term and if not, that we rapidly determine strategies for prevention and/or treatment. The lack of standardized follow-up of PICU survivors is one of the main challenges obstructing the development of research in this field. The need for PICU follow-up clinics is becoming increasingly recognized(108).

Conclusions and futures perspectives

In summary, anemia is a common complication in critically ill children. It is caused by multiple factors including blood losses, iatrogenic sampling and inflammation. Transfusions have been the cornerstone treatment to rapidly correct anemia, but multiple studies have shown their

detrimental effects. Large RCTs have demonstrated the safety of tolerating some degree of anemia while patients are critically ill thereby avoiding unnecessary exposure to RBC transfusions. Other treatment options investigated to treat anemia have included EPO and iron; yet none have shown positive results in the acute setting. Patient blood management is a new program supported by the WHO to help physicians determine strategies to reduce blood sampling and improve blood conservation strategies. This could help in decreasing the contribution of iatrogenic anemia. Non-invasive monitoring devices, although promising, need further improvement before being able to replace blood measurements.

Although anemia appears safe in the acute setting, little is known about the long-term consequences. Anemia can impact neurocognitive function in particular in young children and also affect energy levels, quality of life and physical endurance. This is a major concern given that 50% of children are anemic at PICU discharge. PICU follow-up studies are required to better understand the epidemiology and long-term adverse consequences of anemia after a pediatric critical illness.

Chapitre 2- L'anémie au congé des soins intensifs

Tel qu'énoncé dans l'introduction du chapitre 2, il est important de différencier l'anémie présente PENDANT le séjour aux soins intensifs de celle présente APRÈS le séjour, puisque la physiopathologie de ces anémies, leur traitement ainsi que leur réponse aux interventions thérapeutiques peuvent différer. Les deux prochains articles présentés dans ce mémoire se concentrent sur l'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques (SIP). Il convient donc de réviser les données actuellement disponibles dans la littérature sur ce sujet. Certaines de ces données ont été présentées sommairement dans le chapitre précédent, dans la section « *Anemia at PICU discharge and its long term consequences* », mais ce chapitre-ci décrira plus en détail l'état actuel des connaissances.

Prévalence et persistance dans le temps

Les premières données sur l'anémie au congé des soins intensifs proviennent de la population adulte. En effet, les études sur la sécurité des stratégies restrictives transfusionnelles dans cette population datant de la fin des années 90, ces stratégies sont maintenant appliquées depuis plusieurs années. L'impact à long terme de cette pratique dans la population adulte est donc le sujet de nombreuses études. En 2006, Walsh et al ont publié deux articles portant sur le problème de l'anémie au congé des soins intensifs. D'abord, dans une étude rétrospective, il a démontré que 77,4% des adultes survivant aux soins intensifs quittaient l'hôpital en étant anémiques (9). Walsh et son groupe ont ensuite démontré via une étude prospective que 87% des hommes et près de 80% des femmes quittaient les soins intensifs anémiques(10). Ces données corrèlent avec celles publiées dans une étude récente (2020) démontrant une prévalence d'anémie au congé de 80% dans une population de près de 7000 adultes survivant aux soins intensifs (109). De plus, cette anémie semble persister dans le temps; plus de 50% des patients sont encore anémiques 6 mois après leur congé des soins intensifs (103) et 45% le sont toujours après 12 mois (109). Le taux de résolution d'anémie était de 39% à 12 mois pour les patients présentant une anémie modérée au congé des soins (entre 80-100 g/L) et de

24 % pour ceux avec une anémie sévère (< 80 g/L). Le fait d'avoir une hémoglobine plus élevée au congé de l'hôpital était associé avec une mortalité diminuée à 12 mois ($p=0.02$) (109). En plus de l'impact sur la mortalité, une association entre le taux d'hémoglobine au congé des SIP et la récupération après une maladie critique a aussi été démontrée. En effet, chez les patients survivants à un syndrome de détresse respiratoire aïgue, une concentration d'hémoglobine plus élevée au congé est associée à une amélioration de la capacité physique ($p=0.01$) et à une diminution des dépendances reliées aux activités de la vie quotidienne 3 mois après le congé ($p=0.02$) (110). Il ne fait donc aucun doute que le problème de l'anémie au congé des soins intensifs est un problème prévalent dans la population adulte, que cette anémie semble persister dans le temps et qu'elle peut s'associer avec des complications à long terme.

Lorsque nous avons commencé à travailler sur le sujet de l'anémie post SIP, une seule étude pédiatrique était disponible dans la littérature. Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée par Ngo et al, examinant la prévalence d'anémie au congé des SIP ainsi que la persistance de celle-ci 6 mois après le congé chez des enfants survivants. Leurs résultats démontraient une prévalence d'anémie de 24 % (94/392) au congé des soins intensifs et une résolution complète de l'anémie à 6 mois post congé, sans traitement médical, chez tous les patients pour qui le suivi avait été complété (28 patients uniquement sur les 43 encore anémiques au congé de l'hôpital). Les nouveaux nés (< 28 jours) ainsi que les patients avec une maladie cardiaque cyanogène, une maladie pulmonaire chronique, une insuffisance rénale chronique, une anémie préexistante, un saignement actif ou encore les patients sous thérapie myélosuppressive ont été exclus de cette étude (111). L'exclusion d'une grande portion de la population admise aux soins intensifs pédiatriques ainsi que le faible taux de suivi à 6 mois du congé étaient des limites importantes de cette étude, supportant la nécessité de la poursuite des recherches à ce sujet.

De nouvelles études ont été publiées sur le sujet par la suite. Une première étude monocentrique faite dans une population pédiatrique médicale et chirurgicale a démontré que 57,4% des patients quittaient les soins en étant anémiques. Les facteurs

de risque les plus importants pour l'anémie au congé étaient d'être anémique à l'admission aux SIP et d'avoir été admis pour une chirurgie non cardiaque. Les nouveaux nés ainsi que les adolescentes étaient les deux groupes d'âge les plus à risque. De façon intéressante, 30% des patients non anémiques à l'admission le sont devenus pendant leur séjour (88). Lors d'une deuxième étude, cette fois sur deux centres européens, Demaret et al. ont rapporté une prévalence d'anémie au congé de 58,9%. Des facteurs de risques similaires ont été identifiés dans leur analyse multivariée, soit le fait d'être anémique à l'admission, d'être adolescent et d'avoir été admis pour une chirurgie non cardiaque (89). Pour finir, dans une lettre à l'éditeur récemment publiée, un groupe de Londres a réalisé une étude monocentrique rétrospective pour évaluer la prévalence d'anémie au congé des SIP et la persistance de celle-ci au congé de l'hôpital. Ils ont démontré une prévalence d'anémie de 67,6% au congé des SIP et de 62,3% au congé de l'hôpital chez 377 patients survivant aux SIP (112). Ces trois études comportent des limites qu'il faut souligner. D'abord, ces études examinent la prévalence d'anémie au congé des SIP principalement chez une population médicale et chirurgicale non cardiaque (petit échantillon de patients admis pour chirurgie cardiaque dans la première, et exclusion des cas chirurgicaux cardiaques dans les deux dernières). Deux d'entre elles sont monocentriques (88, 112). De plus, de nombreux critères d'exclusion ont été appliqués à ces études. Dans l'étude publiée en 2019, Demaret et al. ont exclu 6200 patients limitant ainsi considérablement la validité externe des résultats (exclusion des patients admis pour des courts séjours aux SIP (< 2 jours), des admissions électives, des patients pour qui l'hémoglobine fut mesurée plus de 7 jours avant le congé)(89). Pour finir, bien que les données générées par la troisième étude sur la cohorte londonienne semblent appuyer l'hypothèse que l'anémie post SIP persiste dans le temps, elles sont limitées au séjour hospitalier et n'examine pas la persistance de l'anémie à plus long terme.

Dans ce contexte, nous avons entrepris une étude épidémiologique descriptive sur l'anémie au congé des SIP du CHU Sainte-Justine dans laquelle nous n'avons pas exclu de patients et dans laquelle nous avons retenu les cas de chirurgie cardiaque (cf. Chapitre 3-Article 2). De plus, nous avons aussi entrepris d'évaluer la persistance d'anémie à plus

long terme grâce à un projet prospectif actuellement en cours et décrit plus en détail dans la section « Directions futures ».

Physiopathologie

Les causes d'anémie au congé des soins intensifs ne sont pas encore bien définies, mais celles-ci commencent à être de mieux en mieux décrites dans la littérature adulte. Par contre, il n'existe pas de données examinant spécifiquement cette question dans la population pédiatrique; les données présentées dans la prochaine section sont donc toutes extraites de la littérature adulte.

La première cause pouvant expliquer l'anémie au congé des soins intensifs est certainement l'adoption à grande échelle de stratégies transfusionnelles restrictives. Les cliniciens tolèrent maintenant des valeurs d'hémoglobine beaucoup plus basses avant de transfuser les patients traités en soins intensifs. Comme une majorité de patients sont déjà anémiques à l'admission aux soins intensifs (3, 88) et que les recommandations sont de transfuser des globules rouges uniquement lorsque l'hémoglobine est inférieure à < 70 g/L, il n'est pas surprenant que cette population demeure anémique au congé des soins intensifs.

La deuxième cause est liée aux pertes sanguines des patients pendant leur séjour aux SIP. Ces pertes sont dues à plusieurs facteurs et peuvent s'expliquer entre autres par la maladie primaire du patient (exemple : hémorragie causée par une coagulopathie de consommation au cours d'un sepsis grave, hémorragie digestive, trauma, etc.), mais aussi par les prises de sang répétées ou encore par le nombre de procédures qui peut être important chez les patients hospitalisés aux soins intensifs. Chez l'adulte, les pertes sanguines liées aux prélèvements pendant le séjour aux soins intensifs peuvent aller jusqu'à 213 ml (113, 114). Chez l'enfant, dans une étude réalisée au CHU Sainte-Justine, les pertes liées aux prélèvements pendant le séjour aux SIP étaient en moyenne de 3,9 ml/kg ce qui représente 5% du volume total sanguin des enfants étudiés (115). Ces pertes sont assurément partiellement responsables tant de l'anémie présente pendant le séjour aux soins intensifs que de celle présente au congé des soins intensifs.

Le troisième facteur contribuant à la physiopathologie de l'anémie au congé des soins intensifs pourrait être une réponse inflammatoire systémique persistante. Tel que décrit dans le chapitre 1, l'anémie associée aux maladies critiques (*anemia of critical illness*) est partiellement expliquée par une réponse inflammatoire importante et généralisée. Celle-ci provoque une diminution de l'érythropoïèse, via une diminution de la production et de la réponse à l'érythropoïétine (EPO), et une altération du métabolisme du fer (action sur l'hepcidine). Cette inflammation semble persister dans le temps chez les patients survivant aux soins intensifs. En effet, la majorité des patients présentent une anémie de type normochrome, normocytaire à leur congé des soins intensifs compatible avec un processus inflammatoire encore actif (9). Puis, il a été démontré que plusieurs adultes présentaient encore des marqueurs inflammatoires élevés (IL-6 et CRP) jusqu'à 6 mois après leur congé des soins intensifs et que ces marqueurs étaient plus élevés chez les patients demeurant anémiques au fil du temps (103). De plus, la réponse inappropriée à l'EPO semble persister dans le temps : les niveaux d'EPO mesurés chez les survivants anémiques à long terme sont plus bas qu'attendu et ces patients présentent des signes de moelle hyporéactive à leur anémie, car leur compte de réticulocytes est plus bas qu'attendu(103). La majorité des patients atteints d'anémie au congé des soins intensifs présentent aussi une récupération de leur niveau d'hémoglobine plus lente qu'attendue (soit une augmentation de l'hémoglobine < 10 g/L par semaine) (9). Peu d'études sont disponibles actuellement documentant la durée de cette réponse inflammatoire persistante ainsi que la durée de l'érythropoïèse inadéquate. L'inflammation étant probablement en diminution progressive, on peut se demander si les patients pourraient être plus susceptibles de répondre à certains traitements comme le fer ou l'EPO pendant cette phase.

La quatrième composante de la physiopathologie de l'anémie au congé des soins intensifs semble être un déficit en fer. D'abord, 25 à 40% des adultes présentent un déficit en fer avant d'être admis aux soins intensifs(102). De plus, tel qu'énoncé ci-haut, les pertes sanguines chez les patients de soins intensifs sont importantes et contribuent à ce déficit: la quantité de pertes sanguines rapportée dans l'étude de von Ahsen et al (soit 128 ml

par jour) correspond à une perte de fer de 64 mg par jour (113) . Considérant que l'apport de fer alimentaire est d'environ 1 à 2 mg par jour, il n'est pas surprenant qu'une portion de la population survivant aux soins intensifs présente un déficit en fer lors du congé. Toutefois, il existe des difficultés importantes à bien identifier ces patients. Comme la majorité de ces patients sont encore dans une phase très inflammatoire à leur congé des soins intensifs, cela complique l'interprétation du bilan ferrique. À titre de rappel, les composantes les plus importantes du métabolisme du fer sont les suivants (116) :

- 1) **Fer libre** : la quantité de fer libre dans le plasma est minime en comparaison avec les réserves présentes dans les cellules. Le fer en circulation est transporté par la transferrine entre les sites de stockage (macrophages tissulaires, rate, foie) et les sites d'utilisation (principalement la moelle osseuse).
- 2) **Transferrine** : Molécule qui permet le transport du fer.
- 3) **Ferritine** : Forme sous laquelle le fer est stocké dans les tissus.
- 4) **Hepcidine** : Régulateur important du métabolisme du fer. Produit par le foie, ce peptide s'accroche à la ferroportine des cellules qui est un exporteur cellulaire de fer, principalement exprimé sur les macrophages et au niveau des cellules duodénales. L'hepcidine cause l'internalisation de la ferroportine et la dégradation de celle-ci dans la cellule. Ainsi, l'hepcidine empêche la relâche du fer intracellulaire des macrophages et l'absorption intestinale de fer. La synthèse de l'hepcidine est induite principalement par l'inflammation (IL-6) ainsi que la surcharge en fer et est inhibée par un état de déficit en fer, l'hypoxie et l'expansion des cellules érythroïdes.

La ferritine est le marqueur le plus souvent utilisé pour identifier un déficit en fer. Par contre, celle-ci est aussi un réactif de phase aiguë et est augmentée dans les affections inflammatoires. Il devient donc extrêmement difficile de départager quels patients présentent un déficit en fer alors qu'une réponse inflammatoire est toujours présente. Bateman et al, en utilisant la ferritine uniquement comme critère diagnostic, n'ont identifié aucun patient comme ayant un déficit en fer au congé des soins intensifs(103).

De leur côté, toujours en utilisant la ferritine comme critère diagnostique, Lasocki et al. ont démontré que le déficit en fer semblait augmenté dans le temps après le congé des soins intensifs (8,4% des patients au congé, 25% à 28 jours et 35% à 6 mois). Toutefois, la prévalence d'anémie diminuait en parallèle (80% au congé à 25% à 6 mois), suggérant une utilisation adaptée des stocks de fer (102).

Différents marqueurs ont été proposés afin d'identifier un déficit en fer réel chez les patients encore en phase inflammatoire. D'abord, certains ont suggéré d'utiliser un pourcentage de globules rouges hypochromiques de plus de 10% ($N < 2.5\%$), ces globules rouges étant le reflet d'une érythropoïèse limitée en fer durant les derniers 3 mois (durée de vie d'un globule rouge). Le contenu en réticulocytes de l'hémoglobine (*reticulocyte hemoglobin content*) a aussi été proposé comme pouvant être utilisé comme un marqueur d'une érythropoïèse limitée par le fer (niveau inférieur à 28 pg/ml). L'utilisation du récepteur soluble de la transferrine (*soluble transferrin receptor- sTfR*) a aussi été suggérée. Il s'agit d'une portion libre du récepteur de la transferrine : la synthèse de celle-ci étant déterminée par l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse, le niveau du récepteur augmente quand le stock en fer des cellules érythroïdes est insuffisant (102, 116). Bien que ces marqueurs semblent intéressants théoriquement pour départager les anémies ferriprives, inflammatoires ou mixtes, il n'existe malheureusement pas d'étalon de référence (*gold standard*) tant pour les valeurs critiques que pour la façon de mesurer ces marqueurs. Ces méthodes demeurent donc imparfaites.

C'est dans ce contexte que l'intérêt d'utiliser l'hepcidine comme marqueur est apparu. Bien que la synthèse de l'hepcidine soit stimulée par l'inflammation, le déficit en fer est un facteur inhibiteur très puissant. En présence d'inflammation et d'un déficit en fer, la synthèse en hepcidine sera diminuée (20, 48, 106). Ainsi, l'hepcidine pourrait permettre de différencier un déficit réel en fer (hepcidine abaissée) d'un déficit fonctionnel en fer (hepcidine augmentée, fer « prisonnier » dans les cellules et absorption intestinale limitée) et d'adapter le traitement du patient en conséquence. Dans une étude faite chez l'adulte utilisant l'hepcidine comme marqueur, il a été constaté qu'un tiers des survivants aux soins intensifs présentaient un déficit en fer(106).

En résumé, les stratégies restrictives transfusionnelles, les pertes sanguines, la réaction inflammatoire persistante ainsi que le déficit en fer semblent être des causes probables de l'anémie au long des soins intensifs et de sa persistance dans le temps. Plus de données sont nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie de cette anémie, surtout dans la population pédiatrique où il n'existe pas de données actuellement.

Impact de l'anémie à long terme

Beaucoup de littérature a été publiée sur les conséquences possibles associées à l'anémie et plus spécifiquement à l'anémie par déficit en fer. Le fer est un élément essentiel au neuro-développement normal des nourrissons. Il est impliqué dans la production de la myéline au niveau des oligodendrocytes et un déficit en fer est associé à une altération de ce processus. Ce phénomène a été confirmé lors d'études animales chez des rats déficients en fer et s'observe aussi chez les humains en se traduisant par une diminution des potentiels évoqués auditifs chez les patients avec anémie ferriprive(117, 118). De plus, le fer est nécessaire pour le fonctionnement adéquat d'enzymes impliquées dans la synthèse, la fonction et la dégradation de neurotransmetteurs cérébraux tels que la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine(95). Le fer est aussi impliqué dans le métabolisme énergétique neuronal (119).

Il a été démontré que l'anémie ferriprive est associée à des déficits cognitifs et moteurs en plus de problèmes socioaffectifs chez les enfants de tout âge. Plus spécifiquement, les enfants anémiques, lorsque comparés à des contrôles non anémiques, présentent, entre autres, des déficits au niveau de l'attention, de la concentration, de la mémoire de travail à court terme et de la récupération de l'information. Ils ont un quotient intellectuel (QI) plus bas et une performance scolaire diminuée. Ils présentent aussi des difficultés au niveau socioaffectif (enfants plus anxieux et craintifs), des problèmes comportementaux et une atteinte de leur développement moteur (92, 117, 118, 120-124). Le déficit en fer isolé, sans anémie, a lui aussi été associé à des atteintes au niveau du développement neurocognitif chez les enfants (120, 121). Il demeure difficile d'établir, hors de tout doute, une relation de cause à effet entre le déficit en fer, avec ou sans anémie, et son

impact sur le neuro-développement des enfants étant donné les nombreux facteurs confondants possibles (niveau socioéconomique, stimulation, comorbidités, nutrition, etc.), mais il n'en demeure pas moins que cette association est particulièrement inquiétante.

De plus, il n'est pas clair si les atteintes neurocognitives associées au déficit en fer, avec ou sans anémie, sont réversibles, surtout si elles sont présentes pendant une période charnière du développement cérébral des enfants (enfants de < 2 ans). En effet, certains enfants atteints d'anémie ferriprive dans l'enfance présentent toujours des déficits cognitifs plusieurs années plus tard, et ce même si l'anémie et le déficit en fer ont été traités adéquatement (125-127). Par contre, d'autres études ont démontré une amélioration des scores cognitifs après un traitement de fer, surtout chez les enfants de plus de 2 ans (121, 128) ou lorsqu'une approche préventive systématique est utilisée (124). Les revues systématiques réalisées au cours des dernières années sur le sujet demeurent non concluantes sur le bénéfice d'un traitement par du fer, mais semblent tout de même suggérer qu'un traitement de longue durée (> 30 jours) pourrait atténuer efficacement l'impact de ce déficit sur le développement et la fonction neurocognitive des enfants (117, 129). Bien qu'on se questionne encore sur la réversibilité de l'atteinte et sur les bénéfices d'un traitement par du fer, les recommandations d'experts suggèrent de dépister et traiter le déficit en fer, qu'il soit associé ou non à une anémie : la Société Américaine de Pédiatrie (American Academy of Pediatrics) suggère un dépistage systématique chez tous les enfants entre 9 à 12 mois (119) alors que la Société Canadienne de Pédiatrie suggère de son côté de dépister uniquement les enfants à risque vers l'âge de 9 mois (107).

En plus des impacts significatifs sur le neuro-développement, il a été démontré qu'un déficit en fer est associé à une augmentation de la fatigue, et ce, indépendamment du niveau d'hémoglobine (102, 130). De plus, les enfants anémiques (peu importe l'étiologie) présentent une moins bonne tolérance à l'exercice physique (96, 131). Cette fatigue plus importante contribue à diminuer la disponibilité de l'enfant à la stimulation, affectant d'autant plus son développement. Pour finir, l'anémie persistante à 3 et à 6 mois

post SIP chez les survivants adultes s'associe aussi avec une diminution de la qualité de vie (103).

Il existe de plus en plus de données démontrant que les patients (adultes et pédiatriques) survivant aux soins intensifs ont des séquelles chroniques de leur maladie critique. On dénomme l'ensemble de ces séquelles sous l'appellation « syndrome post-soins intensifs ». Celui-ci est de mieux en mieux décrit dans la littérature et se définit comme l'apparition (ou la détérioration) de déficits physiques, cognitifs ou des problèmes de santé mentale se présentant après un épisode de soins aigus (132). Une revue récente de la littérature a examiné les données disponibles sur l'atteinte cognitive chez les patients survivant aux SIP: la majorité des études publiées sur le sujet démontrent une atteinte cognitive dans au moins un domaine en comparaison aux contrôles en santé (score de QI diminué, atteinte de la mémoire spatiale et de l'attention) en plus d'un retard de développement moteur (133). Les facteurs de risques identifiés étaient les suivants: statut socioéconomique bas, jeune âge au moment de la maladie critique, besoin d'oxygène important, utilisation d'une ventilation mécanique ainsi que l'utilisation d'agents analgésiques et sédatifs aux SIP. L'anémie n'est pas un facteur qui a été étudié spécifiquement. De plus, certaines populations spécifiques hospitalisées aux SIP présentent un risque accru d'atteinte neuro-développementale, tel que les patients atteints d'une cardiopathie congénitale qui subissent une chirurgie cardiaque dans l'enfance. En effet, il est fort bien documenté que cette population est particulièrement à risque de présenter un déficit cognitif et moteur chronique (134-138) se traduisant par des problèmes scolaires persistants chez les adolescents et des besoins de support thérapeutique (physiothérapie, ergothérapie, psychologie ...) toujours persistants à l'adolescence chez 50% d'entre eux (134). Un patient sur quatre ayant subi une chirurgie cardiaque en jeune âge présente des problèmes de comportement significatifs pendant l'enfance et dans l'adolescence (138). De plus, on retrouve chez les enfants avec une cardiopathie congénitale des changements micro structurels au niveau de la matière blanche cérébrale pouvant s'être produit soit *in utero* ou encore, dans la période périopératoire (135). On suppose donc que ces atteintes ainsi que les différents stress

induits par une chirurgie cardiaque pendant la période charnière de croissance active du cerveau, soit les premiers mois de vie, placent ces enfants particulièrement à risque d'atteinte développementale à long terme (136). Peu de facteurs de risques médicaux ont été identifiés de façon consistante comme pouvant expliquer ces atteintes, et ce même dans de grandes revues systématiques. Ceux qui sont le plus fréquemment rapportés sont la durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, le statut socio-économique, l'environnement familial, l'utilisation de support extracorporel (*ECMO-Extra Corporal Membrane Oxygenation*), les atteintes neurologiques postopératoires et l'hypoxémie (134, 135, 137). Par contre, l'impact de l'anémie au congé des soins intensifs sur les atteintes neuro-développementales chez les patients cardiopathes n'a pas été étudié.

Si l'anémie au congé des soins intensifs contribue aux atteintes cognitives rapportées chez les enfants survivants, il s'agit d'un facteur de risque potentiellement modifiable. Il est donc important d'identifier adéquatement les enfants souffrant d'anémie et/ou d'un déficit en fer au congé des SIP et de déterminer comment prévenir, diagnostiquer et traiter adéquatement cette complication post soins intensifs. Cet exercice est particulièrement important pour certaines populations spécifiques à risque de troubles neuro-développementaux comme les patients ayant subi une chirurgie cardiaque, ou les patients à risque de dommages cérébraux irréversibles comme les enfants de moins de 2 ans.

Approche thérapeutique actuelle

À ce jour, il n'existe pas de recommandations sur le suivi ou le traitement de l'anémie post-soins intensifs. Un sondage des pratiques actuelles auquel ont répondu plus de 200 intensivistes pédiatriques a démontré que la majorité d'entre eux appliquaient les mêmes stratégies restrictives transfusionnelles chez les enfants prêts pour leur congé des soins intensifs (soit de transfuser seulement si hémoglobine < 70 g/L) que celles utilisées en phase aiguë. De plus, un tiers des répondants affirment qu'ils n'auraient pas prescrit de fer chez un enfant anémique au congé des soins intensifs et la majorité des répondants (75%) ne prescriraient pas non plus d'érythropoïétine (139). Bien que ces données soient

cohérentes avec l'approche thérapeutique préconisée aux soins intensifs, on ne sait pas s'il s'agit de la bonne façon d'adresser l'anémie et les transfusions de globules rouges après la maladie aiguë, alors que l'enfant est en convalescence. Quoique temporaire, l'effet d'une transfusion au congé des soins intensifs, alors que la phase inflammatoire active est en décroissance, pourrait être bénéfique à long terme si le fait d'être anémique et de le demeurer pour une période prolongée est associé à des complications neuro-développementales. Un traitement par du fer pourrait être bénéfique chez une sous-catégorie de cette population présentant des signes de déficit en fer. Une étude randomisée (INTACT trial) est d'ailleurs actuellement en cours dans une population adulte à ce sujet, afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement au fer donné par voie intraveineuse (IV) au congé des soins intensifs chez les patients anémiques; les résultats sont à venir (140). L'hepcidine pourrait aider à mieux identifier les patients qui bénéficieraient d'un traitement de fer. En effet, le dosage de ce marqueur pourrait permettre de prédire la réponse à un traitement de fer et la voie d'administration idéale chez des patients anémiques en différenciant les anémies ferriprives, inflammatoires ou mixtes (49). En présence d'un profil mixte (inflammatoire et ferriprive), l'utilisation de fer intraveineux permettrait de contourner le métabolisme altéré du fer et l'absorption gastro-intestinale diminuée secondaire à l'action de l'hepcidine. Finalement, un traitement par EPO au congé des soins pourrait s'avérer intéressant dans le contexte d'une production réduite persistante et d'une résistance induite par l'inflammation chez les patients anémiques au congé (103). Par contre, tel que décrit dans le chapitre 1, tous ces traitements — transfusion, fer, érythropoïétine — ne sont pas sans risque d'effets secondaires. Il est donc aussi possible que la meilleure approche soit du type « *watch and wait* » si l'anémie se résout spontanément lorsque les enfants sont sortis de la phase aiguë et qu'elle ne s'associe pas à des conséquences néfastes. Plus d'études sont nécessaires pour évaluer l'intérêt et la sécurité de ces options thérapeutiques sur cette complication.

Chapitre 3 –Prévalence de l’anémie au congé des soins intensifs (Article 2)

Nous avons entrepris deux études complémentaires dans le but de vérifier si les données disponibles dans la littérature s’appliquaient aux patients traités dans les services de soins intensifs pédiatriques multidisciplinaires nord-américains et de préciser la prévalence de cette complication chez les patients avec cardiopathie congénitale admis aux soins intensifs pour une chirurgie correctrice ou de palliative (Chapitres 3 et 4 du présent mémoire). Nous avons d’abord examiné la prévalence d’anémie chez les survivants aux soins intensifs pédiatriques dans une cohorte mixte sur une période de 5 ans.

La référence de cette étude se lit comme suit :

- Jutras C, Sauthier M, Tucci M, Trottier H, Lacroix J, Robitaille N, Ducharme-Crevier L, Du Pont-Thibodeau G. Prevalence and Determinants of Anemia at Discharge. In *Pediatric Intensive Care Survivors*. 2021.

Ce manuscrit est en phase de préparation.

Introduction

Large randomized controlled trials showing the safety of tolerating hemoglobin levels as low as 7 g/dL (70 g/L) in critically ill hemodynamically stable children and the recent publication of expert guidelines advocating for restrictive transfusion therapy have led to significant practice changes in pediatric critical care (6, 40, 91, 141-143). Less red blood cells (RBC) transfusions are being administered to critically ill children (39, 144) and as a consequence, more children are anemic at the pediatric intensive care unit (PICU) discharge. The prevalence of anemia among intensive care survivors is a growing concern for pediatric intensivists, given that recent studies in critically ill adults suggest that chronic anemia following intensive care unit (ICU) can be associated with adverse outcomes. It has been demonstrated that 77% of adult ICU survivors are anemic at ICU discharge. More than 30% of this population have a hemoglobin lower than 10 g/dL at

discharge and almost half these patients are still anemic six months post ICU discharge (9, 103). Prolonged anemia has been shown to be associated with significant outpatient morbidities such as fatigue, muscular weakness, neurocognitive disorders and lower quality of life (102, 103, 145, 146). In children, three European studies reported that close to 60% of children leave the PICU anemic (88, 89, 112). However, there are currently limited data on anemia in children that undergo congenital heart surgery, a population that is particularly vulnerable to long-term comorbidities and neurological complications.

The objective of this study was to describe the prevalence and risk factors of anemia at PICU discharge and the PICU transfusions practices in a large, mixed cohort of PICU survivors that included three distinct PICU populations: medical patients, cardiac surgery patients and other surgical patients.

Methods

We performed a retrospective observational cohort study of all consecutive pediatric ICU survivors (< 18 years old at PICU entry) admitted between January 8th, 2013 and January 8th, 2018 to the PICU at Sainte-Justine University Health Centre, a 32-bed mixed medical and cardiac ICU in a tertiary care facility affiliated to the Université de Montréal, and for whom at least one laboratory hemoglobin value was available while in PICU. Baseline characteristics and hemoglobin levels were extracted from the electronic medical records database in which data are collected in a prospective manner (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA), Philips Medical Systems, Royal Philips Electronics, Netherland). Data extraction was performed by trained informatic technology specialists. Admission types were manually reviewed after database extraction and categorized as medical, cardiac surgery and other surgery. Cardiac surgery patients were considered to have cyanotic heart disease (right to left shunt) if mean oxygen saturation was inferior to 85% at PICU discharge (147).

The definition of anemia by age groups that we used was based on the World Health organization (WHO) recommendations and a pediatric textbook (12, 148) (*Table 1*). We defined severe anemia as having a hemoglobin of less than 9 g/dL.

Baseline characteristics and available hemoglobin levels at admission and discharge were collected for every patient. Only hemoglobin level results from complete blood count were retained. Admission hemoglobin was defined as a hemoglobin level obtained within 12 hours before or after PICU admission and measured at least 24 hours before the discharge hemoglobin level. Discharge hemoglobin was defined as the hemoglobin level measured closest to PICU discharge. If only one hemoglobin level was available during the PICU stay, it was considered the discharge hemoglobin, even if it was measured several days before discharge. This pragmatic method of reporting hemoglobin at discharge was chosen to represent the real proportion of patients that leave the PICU with a known low hemoglobin and qualify as anemic. Patients who received at least one RBC transfusion were identified; we considered the last hemoglobin measured prior to RBC transfusion as the pre-transfusion hemoglobin concentration. Institutional review board approval was obtained with waived consent.

Statistical Analysis

Mean and standard deviation (SD) as well as median and interquartile range (IQR) were used to describe continuous variables, whereas frequency (n) and percentage (%) were used to describe categorical variables. Some continuous variables such as age and weight were grouped into clinically relevant categories. Proportions were compared using Pearson chi squared test and hemoglobin mean were compared using an ANOVA.

To evaluate the association between each risk factor and anemia at PICU discharge, a generalized estimating equation (GEE) model was used (exchangeable correlation matrix). Associations were tested using the model-based, chi-square test. The GEE model was used to account for the fact that the same patient could have been admitted to PICU more than once in the 5-year study period.

Bivariate analyses were undertaken to identify possible risk factor of anemia at discharge and were reported as odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) and individual p-value. For the multivariate analysis, all risk factors associated with the outcome that had a p-value less than 0.2 and that did not show any collinearity were included in the final

model. Model-adjusted odds ratios (aOR) with 95% confidence intervals and individual p-values are reported. All statistical analyses were performed using the SAS software, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Descriptive data

During the study period, 4,750 patients were admitted to PICU; 4,612 (97.1%) survived to discharge. Our final sample size includes 4,124 admissions (89.4%) with hemoglobin measurement available at PICU discharge. Demographic characteristics for anemic and non-anemic patients are reported in *Table 2*. Patient distribution according to type of admission and diagnostic category for cardiac patients are reported in *Table 3*: 64.3% (n=2,650 patients) were admitted for a medical problem, 17.5% (n=722) underwent a cardiac surgery and the remaining 18.2 % (n=752) were admitted for other surgical procedures. Among those undergoing cardiac surgery, 90.4% (n= 653 patients) were acyanotic and 9.6% (n=69) were cyanotic at discharge. Overall, 2,100 patients (50.9%) were anemic at PICU discharge. This proportion remained stable over the 5-year study period ($49.3 \pm 3.2\%$) ($p=0.23$) (*Figure 1*). The prevalence of anemia at PICU discharge varied depending on admission type: 44.8% (1,186/2,400) of medical patients, 70.3 % (529/752) of non-cardiac surgical patients and 53.3% of congenital heart surgery patients (385/722) were anemic at discharge ($p < 0.001$). In the congenital heart surgery population, 56.4 % (368/653) of acyanotic and 24.6% (17/69) of cyanotic patients were anemic at PICU discharge (*Table 3*). *Figure 2* details the level of hemoglobin at discharge according to admission type. Overall, 14.5% (599/4124) of patients had severe anemia (<9 g/dL); 519 were admitted for a pediatric/non-cardiac surgery and the remaining were acyanotic cardiac surgery patients (80 patients). Most cyanotic patients (73.9%) had a discharge hemoglobin above 12 g/dL and none had a hemoglobin lower than 9 g/dL

Fourteen percent of all PICU survivors received at least one red blood cell (RBC) transfusion while in PICU. The mean hemoglobin level before transfusion was 8.5 ± 2.4

g/dL (*Table 3*). There was no difference in the proportion of patients transfused and pre-transfusion hemoglobin levels between medical and non-cardiac surgery patients (11.1% and 7.6 ± 2.0 g/dL in medical patient vs 11.1% and 7.7 ± 1.8 g/dL). However, a greater proportion of cardiac surgery patients received at least one or more transfusions (27.3%) ($p < 0.001$); within this subgroup, 53.6% of cyanotic patients received more RBC transfusion and were transfused at a higher pre-transfusion mean hemoglobin level (11.4 ± 1.7 g/L) as compared to acyanotic patients among whom 24.5% were transfused at a mean hemoglobin level of 9.8 ± 2.2 g/L ($p < 0.001$).

Risk factors for anemia at discharge

In the bivariate analysis, all variables described in *Table 4* but one (cyanotic cardiac surgery) were identified as statistically significant risk factor for anemia at PICU discharge. After performing multivariate analysis, age at PICU discharge (5 years to 11 years old, > 15 years old), sex (female), length of PICU stay (> 24 hours), anemia at PICU entry and categorization of admission type as “other surgery” were statistically significant risk factors for anemia at PICU discharge. Anemia at admission was the strongest factor associated with anemia at discharge (OR: 14.41; 95% CI: 11.84-17.56). Children admitted for congenital heart surgery were less likely to be anemic at PICU discharge. The OR for anemia at PICU discharge in children with acyanotic heart disease was 0.71 (95% CI: 0.53-0.95). This trend was also observed in children with cyanotic heart disease but was not statistically significant (OR=0.49, 95% CI: 0.2-1.18).

Discussion

This study reveals that more than half of children surviving a critical illness are anemic at PICU discharge; more specifically, it is the case for 45% of medical patients, 53% of cardiac surgery patients and 70% of non-cardiac surgical patients. Severe anemia was common (approximately 15%) in all groups except the cardiac surgery-cyanotic group. The strongest risk factors identified for this complication are a low hemoglobin value at PICU admission, age at PICU discharge (5 years to 11 years old, > 15 years old), sex (female), length of PICU stay (> 24 hours) and admission for non-cardiac surgery.

The proportion of anemic PICU survivors reported in our study (50.9%) is significant, although a bit lower than what has been previously reported in three recent retrospective studies (57.4%, 58.9% and 59.4 %) (88, 89, 112). Moreover, the prevalence of anemia at PICU discharge remained unchanged from 2013 through 2018. This complication is thus very common in PICUs around the world and our results reinforce the need to ascertain the safety of our current practice patterns with regards to transfusion. Although it has been proven safe in the acute settings to use a threshold for transfusion of 7 g/dL (6) and a restrictive RBC transfusion strategy is now the standard of care advocated by experts(40), little is known regarding the long-term impact of anemia at PICU discharge. An association between anemia and adverse neurodevelopmental outcomes (96, 145, 146, 149), fatigue and decreased quality of life (10, 102, 103) is described in the literature; however, it is unknown if this association is applicable to anemic PICU survivors .

The etiology of anemia at PICU discharge is probably multifactorial. We identified anemia at PICU entry as the most important risk factor for anemia at PICU discharge (OR: 14.41). This may in part be the result of physicians' growing tolerance to anemia in the acute setting. It may also represent anemia of critical illness, a type of anemia that develops during a critical care hospitalization and that is primarily attributable to inflammation and iatrogenic blood losses (4). The pathophysiology of anemia that develops or persists after patients' recovery from critical illness is not well characterized and may be quite different. Adult studies suggest that post-ICU anemia can be caused by an underlying iron-deficiency, persistent inflammation or both (102, 103) but further studies are warranted to better understand its pathophysiology.

Older age at PICU entry (5 to 11 years old and > 15 years old) was identified as an important risk factor for anemia at discharge. This observation may be attributable to the fact that physicians may be less tolerant to anemia in young infants, especially in newborns for whom reported hemoglobin thresholds defining anemia are higher (148).

Admission to PICU after a surgery other than a cardiac surgery was also found to be a risk factor for anemia at discharge. These children are frequently admitted to PICU for

overnight monitoring; physicians may be more tolerant in these patients who underwent an acute event (surgery) as they are often healthy children with normal compensatory mechanisms. This could explain why they are more anemic at PICU discharge.

The main risk factors identified in this study (anemia at PICU admission, older age and admission for non-cardiac surgery) are the same to those previously reported in the literature (88, 89). Futures studies are needed to examine if these children are also more at risk of persistent anemia after critical illness and its consequences.

Our study is the first to describe the epidemiology of anemia at PICU discharge in a large mixed PICU cohort and to specifically compare the prevalence of anemia at discharge and transfusion practices between medical, non-cardiac surgical and cardiac surgery patients. Fifty-three percent of cardiac surgery patients were anemic at discharge but only 25% of patients with persistent cyanotic heart disease after surgery were anemic. In fact, 74% (51/69) of cyanotic patients had a hemoglobin level higher than 12.0 g/dL at PICU discharge. These results are not surprising given that chronic hypoxia is a potent stimulus for erythropoiesis and that many believe higher hemoglobin levels are required to insure adequate oxygen delivery in cyanotic patients (150). Available definitions for anemia in children are based on age and a normal physiology and may not be suitable for children with cardiac disease, especially those with cyanotic cardiopathy. It is important that we better define what constitutes anemia in these children and to determine whether a hemoglobin threshold is sufficient to guide RBC transfusion therapy in this population or if additional physiological markers are warranted. Given the vulnerability of this population to adverse neurodevelopmental outcomes (134, 136, 151), it is paramount that we investigate the impact of anemia in this population, as anemia could be a potential reversible risk factor contributing to their neurocognitive impairment.

Cardiac surgery patients were also more likely to receive a transfusion than the general pediatric population (24.5%, 53.6%, 11.1% and 11.1% in cardiac acyanotic, cardiac cyanotic, medical and non-cardiac surgery patients, respectively). Transfusion thresholds are still a matter of debate in the congenital heart surgery population. The guidelines

published by the **T**ransfusion and **A**nemia **e**Xpertise Initiative (TAXI) in 2018 recommend avoiding transfusion and tolerating a hemoglobin level of 9 g/dL in patients with univentricular physiology and 7 g/dL in children having undergone biventricular repair if oxygen delivery seems adequate and there is no end organ dysfunction (40). In our cohort, the mean pre-transfusion hemoglobin level was higher in cardiac surgery patients than these recommendations (11.4 g/dL for cyanotic and 9.8 g/dL for acyanotic, respectively); however, our data precede publication of these guidelines.

This study has several strengths. The use of an electronic database extracted from electronic medical records allowed us to obtain detailed information on a large cohort of consecutive patients making this the largest retrospective cohort study looking at prevalence of anemia at PICU discharge and the first to closely examine the epidemiology of this problem in the pediatric cardiac surgery population. All PICU survivors for whom a hemoglobin level was available while in PICU were included in this study, which allows to draw up a reliable and clear picture of the real burden of anemia at PICU discharge in a typical North-American university-affiliated multidisciplinary PICU. This probably explains the slightly lowest prevalence of anemia reported in our study when compared to previously published study as patients with a length of stay shorter than 48 hours were excluded.

Some limitations must also be recognized, in particular those inherent to the retrospective design of the study. The use of a database prevented us to obtain precise details regarding possible diseases that could have influenced anemia at discharge (hemoglobinopathies, hemolytic anemia disease, chemotherapy agents and chronic renal insufficiency,...). The pathophysiology of anemia at discharge in these patients is different and so is the treatment. In future prospective studies, these patients will need to be excluded or studied separately. While it was rational to use the last hemoglobin level prior to discharge to identify anemia, the timing of this measurement was not standardized. Although this value reflected the hemoglobin level at which the physician was comfortable discharging the patient, the degree of anemia may not have been entirely accurate. Some patients had no available hemoglobin value while in PICU and were

excluded; these patients were probably less sick and/or were not showing risk factor(s) of post-PICU anemia (for example, their hemoglobin concentration was normal before PICU entry, their PICU stay was short, they had no risk factor to develop anemia while in PICU, etc.).

Conclusion

Anemia is frequent at PICU discharge: it is present in half of PICU survivors. It is strongly associated with anemia at PICU admission, older patients' age and being admitted for a surgery other than cardiac surgery. It is urgent to determine the trajectory of anemia after pediatric critical illness, whether long-term adverse outcomes are associated with this complication and to find what treatment strategy should be adopted in anemic PICU survivors.

Tables and Figures

Tableau 1. – Definition of anemia according to age group

Age	Hemoglobin values
0 to 28 days post-term	< 13 g/dL
1 to 5 months old	< 9.5 g/dL
6 to 59 months old	< 11.0 g/dL
5 to 11 years old	< 11.5 g/dL
12 to 14 years old	< 12.0 g/dL
> or = 15 years old (F)	< 12.0 g/dL
> or = 15 years old (H)	< 13.0 g/dL

Adapted from the WHO recommendations and *Nelson Textbook of Pediatrics*(12, 148)

Tableau 2. – Demographic characteristics in 4124 consecutive PICU patients with hemoglobin measure at discharge

		All patients (N= 4124)	Anemic at PICU discharge (N=2100)	Not anemic at PICU discharge (N=2024)	p value
Age at admission, months	Mean ± SD	62.0 ± 67.7	71.1 ± 65.0	52.6 ± 65.1	< 0.0001
	Median (IQR)	30.6 (5.4-111.3)	43.6 (11.3-127.9)	20.5 (2.6-85.0)	
Age at discharge, months	Mean ± SD	62.2 ± 67.6	71.3 ± 68.8	52.8 ± 65.0	NA
	Median (IQR)	30.7(5.9-111.4)	43.7 (11.5-128.0)	20.6 (2.9-85.0)	
Sex, male	n (%)	2320 (56.3%)	1106 (52.7%)	1214 (60.0%)	0.0005
Weight, kg	Mean ± SD	20.9 ± 20.2	22.8 ± 19.0	18.9 ± 20.3	< 0.0001
	Median (IQR)	13.0 (6.2-28)	15.0 (8.7-32.0)	10.8 (4.9 – 23.5)	
Length of stay					
< 24 hours	n (%)	631 (15.3%)	267 (12.7%)	364 (18.0%)	< 0.0001
>28 days	n (%)	105 (2.5%)	44 (2.1%)	61 (3.0%)	
PELOD at PICU entry	Mean ± SD	3.9 ± 3.5	4.2 ± 3.5	3.6 ± 3.4	< 0.0001
	Median (IQR)	3.0 (2.0-6.0)	3.0 (2.0 -6.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	
Anemia at admission	n (%)	1616/3252 (49.7%)	1292/1759 (73.5%)	341/1636 (20.8%)	< 0.0001

Transfused at least once	n (%)	576 (14%)	368 (17.5%)	208 (10.3%)	< 0.0001
--------------------------	-------	-----------	-------------	-------------	----------

IQR: interquartile range; PICU: pediatric intensive care unit; SD: standard deviation.

Anemia was defined as a hemoglobin level < 13 g/dL in neonates aged 0 to 28 days, < 9.5 g/dL in infants aged 1 to 5 months old, < 11.0 g/dL in children aged 6 months to 5 years old, < 11.5 g/dL in children aged 5 to 11 years old, < 12.0 g/dL in children aged 12 to 14 years old, < 12.0 g/dL in female more than 15 years old, and < 13.0 g/dL in males aged more than 15 years old. (12, 148).

Tableau 3. – Prevalence of anemia at PICU discharge and transfusion practices according to type of admission and diagnostic category

	All patients (N=4,124)	Medical (N=2,650)	Non cardiac surgery (N=752)	Cardiac surgery		
				All (N= 722)	Cyanotic (N= 69)	Acyanotic (N=653)
Prevalence of anemia at discharge- n (%) ^a	2,100 (50.9%)	1,186 (44.8%)	529 (70.3%)	385 (53.3%)	17 (24.6%)	368 (56.4%)
Proportion of patients transfused- n (%)	576 (14.0%)	295 (11.1%)	84 (11.1%)	197 (27.3%)	37 (53.6%)	160 (24.5%)
Mean hemoglobin before transfusion (g/dL) ^b	8.47 ± 2.37 ^c	7.58 ± 2.02 ^d	7.66 ± 1.75	10.11 ± 2.22 ^e	11.38 ± 1.66	9.80 ± 2.23 ^f

PICU: Pediatric Intensive Care Unit

^a Prevalence of anemia was statistically different in between categories ($p < 0.001$)

^b Mean hemoglobin level was statistically different in between categories (medical, non-cardiac surgery and cardiac surgery) ($p < 0,001$) and in between cyanotic and acyanotic patients ($p < 0.001$)

^c Values were available for 566/ 576 patients.

^d Values were available for 286/295 patients.

^e Values were available for 196/197 patients

^f Values were available for 159/160 patients.

Tableau 4. – Univariate and multivariate analysis

	Anemia/total No/total no (%)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Determinants					
Age at PICU entry					
0-28 days	165/385 (42.9%)	reference		Not considered because age at PICU discharge is already included in multivariate analysis	
1 to 5 months	184/687 (26.8%)	0.44 (0.33;0.58)	<0.0001		
6 to 59 months	810/1493 (54.3%)	1.49 (1.18;1.89)	0.0009		
5 to 11 years	484/789 (61.3%)	1.89 (1.47;2.45)	<0.0001		
12 to 15 years	212/361 (58.7%)	1.65 (1.23;2.21)	0.0008		
> 15 years old	245/409 (59.9%)	1.80 (1.35;2.42)	<0.0001		
Age at discharge					
0-28 days	147/310 (47.4%)	reference		reference	
1 to 5 months	187/731 (25.6%)	0.35 (0.26;0.47)	<0.0001	0.36 (0.24;0.53)	<0.0001
6 to 59 months	822/1520 (54.1%)	1.25 (0.96;1.62)	0.0935	0.93 (0.66;1.30)	0.6641
5 to 11 years	486/791 (61.4%)	1.60 (1.21;2.11)	0.0009	1.57 (1.10;2.24)	0.0127
12 to 15 years	212/361 (58.7%)	1.38 (1.01;1.89)	0.0419	1.40 (0.94;2.09)	0.0981
> 15 years old	246/411 (59.9%)	1.51 (1.11;2.06)	0.0094	1.48 (1.00;2.17)	0.0483

Sex					
Female		reference			
Male		0.79 (0.69;0.90)	0.0005	0.70 (0.59;0.84)	<0.0001
Weight					
< 10 kg	691/1660 (41.6%)	reference		Not considered because there is interaction between weight and age at PICU discharge, which is already included in multivariate analysis	
10-20 kg	568/1066 (53.2%)	1.56 (1.33;1.84)	<0.0001		
20-30 kg	284/447 (63.5%)	2.28 (1,81;2.87)	<0.0001		
30-40 kg	176/251 (70.1%)	3.15 (2.33; 4.26)	<0.0001		
40-50 kg	130/229 (56.8%)	1.77 (1.33;2.36)	<0.0001		
50-60 kg	98/186 (52.7%)	1.46 (1.075; 1.99)	0.015		
> 60 kg	149/276 (54.0%)	1.58 (1.21;2.07)	0.0008		
PELOD at PICU entry	n/a	1.05 (1.03;1.07)	< 0.001	1.02 (0.99;1.05)	0.1084
Length of PICU stay					
<24 hours	267/631 (42.3%)	reference		reference	
24-48 hours	579/1099 (52.7 %)	1.56 (1.29; 1.89)	<0.0001	1.48 (1.18; 1.86)	0.0007
48-72 hours	396/720 (55.0%)	1.77 (1.43; 2.91)	<0.0001	1.52(1.15;2.0)	0.0029
> 72 hours	858/1674 (51.3%)	1.57 (1.1; 1.88)	<0.0001	1.66 (1.30; 2.12)	<0.0001
Anemia at PICU entry					
Not anemic	324/1619 (20.0%)	reference			

Anemic at PICU entry	1292/1759 (73.5%)	14.07(11.86;16.69)	<0.0001	14.41(11.84; 17.56)	<0.0001
Admission category					
Pediatric	1186/2650 (44.8%)	reference		reference	
Cardiac surgery-cyanotic	17/69 (24.6%)	0.85 (0.52; 1.37)	0.5	0.49 (0.20; 1.18)	0.1124
Cardiac surgery-acyanotic	368/653 (56.4%)	1.65 (1.38; 1.98)	<0.0001	0.71 (0.53; 0.95)	0.0199
Other surgery	529 /752 (70.3%)	2.54 (2.14; 3.01)	<0.0001	2.10(1.57; 2.81)	<0.0001
Transfusion in PICU					
None	1732/3548 (48.8%)	reference		reference	
At least 1 transfusion	368/576 (63.9%)	1.57 (1.31; 1.88)	<0.0001	0.92 (0.67; 1.25)	0.5880

95% CI: 95% confidence interval; PICU: pediatric intensive care unit.

Figure 1. – Prevalence of anemia at PICU discharge, yearly assessment

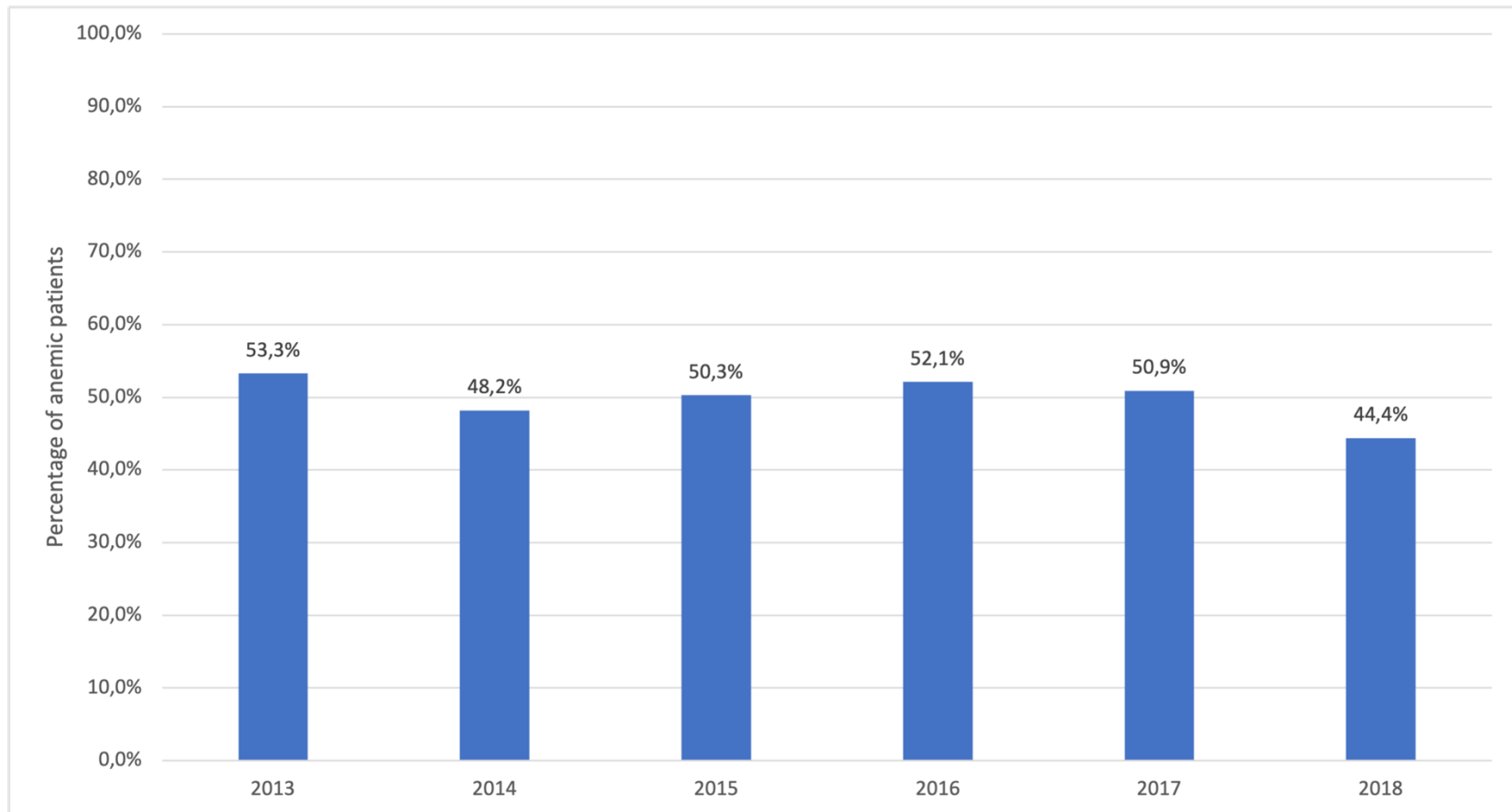
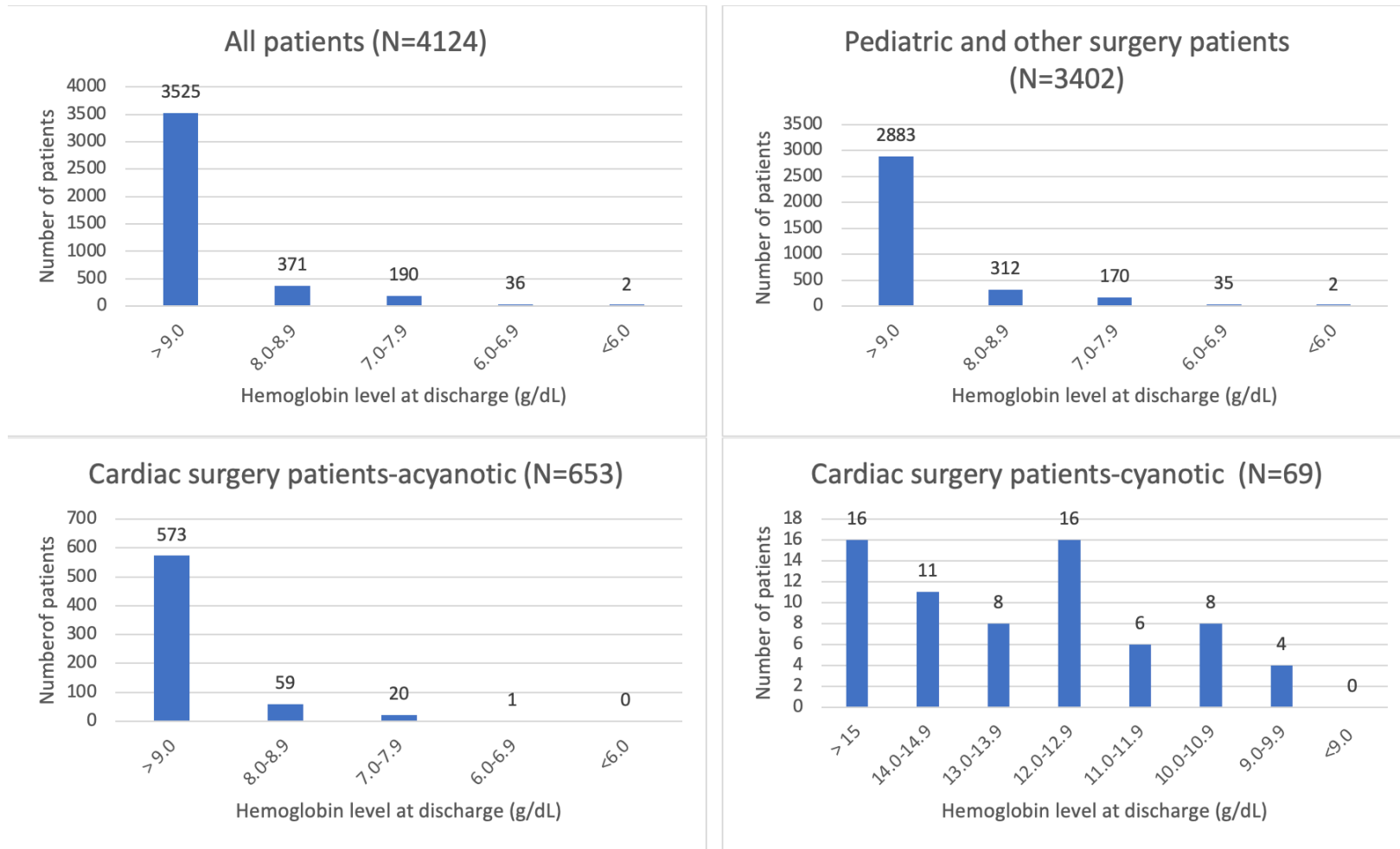


Figure 2. – Hemoglobin values at discharge in relation to the admission category



Chapitre 4 – L’anémie au congé des soins intensifs pédiatriques chez les nourrissons ayant subi une chirurgie cardiaque congénitale (Article 3)

Dans ce chapitre se retrouve le texte exact de l’article « *Anemia after Pediatric Congenital Heart Surgery* » publié dans le *Journal of Pediatric Intensive Care* (152).

- Jutras C, La KA, Gerardis G, Richard R, Du Pont-Thibodeau G. Anemia after Pediatric Congenital Heart Surgery. *Journal of Pediatric Intensive Care*. En ligne. March 2021. Disponible :<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1725119>. doi:10.1055/s-0041-1725119

Cet article vise à déterminer la prévalence d’anémie au congé des soins intensifs chez un groupe de patients particulièrement à risque d’atteintes neuro-développementales, soit les nourrissons subissant une chirurgie pour une maladie cardiaque congénitale.

Introduction

The post-operative care of infants operated for congenital heart surgery is associated with significant blood losses and anemia (14). Although administering a red blood cell transfusion (RBC) is the fastest way to correct an acute drop in hemoglobin, recent evidence suggests that transfusions are associated with worse outcomes in critically ill cardiac infants and children (153-156). New evidence also suggests that tolerating a certain level of anemia in this population is safe in the acute setting and allows avoidance of unnecessary exposure to blood products (91, 141, 142, 157). Consequently, experts are strongly advocating for a restrictive approach with respect to blood transfusions and an increased tolerance to anemia in the management of pediatric patients following cardiac surgery (90, 143). The evidence supporting this practice change includes trials specific to cyanotic and acyanotic cardiac infants and children as well as trials in general pediatric intensive care unit (PICU) population (91, 141, 142). Although these

management strategies may be safe with respect to short-term outcomes in the PICU, little is known about the adverse outcomes of tolerating anemia on the long-term well-being of these children. For example, it is unknown whether anemia may contribute to the long-term neurocognitive impairment that is known to affect almost 50% of these children (134, 136, 151). This anemia could be a potentially modifiable risk factor for which appropriate preventive and therapeutic measures might improve the long-term well-being of these children.

Data on the epidemiology of anemia specific to infants with congenital heart disease during and at PICU discharge are lacking and thus limit our ability to measure the impact of our practices on the long-term well-being of these patients.

The goal of this study is to determine the epidemiology of anemia, as defined by a hemoglobin threshold of 9 to 12.5 g/dl (according to age)(158), in infants with congenital heart surgery during their PICU stay and specifically at PICU discharge. We will also determine the characteristics and risk factors of those infants who leave the PICU anemic. We hypothesized that a large proportion of infants with congenital heart disease (CHD) are anemic at PICU discharge and that infants with acyanotic cardiac lesions are most at risk of being anemic.

Material and methods

Study design, study setting and population

This is a retrospective chart review of 119 infants who underwent cardiac surgery for a CHD with cardiopulmonary bypass before they reached 6 weeks of age at the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), between February 2013 and June 2019. The term infants will be used throughout this manuscript to describe enrolled patients for simplicity even though some of the patients included are neonates (0-30 days) and others are infants (31 days to 6 weeks of age). Patients were identified through the CHUSJ database of the Neurocardiac Investigation Clinic (CINC). This database was developed for a larger project evaluating the neurocognitive outcome of these children. It keeps records of children with congenital heart disease that are operated at CHUSJ and who are subsequently followed at the CINC clinic. Children with underlying congenital blood disorders (sickle cell anemia, thalassemia, etc.), neurological disorders

diagnosed prior to surgery (HIE), and genetic anomalies (trisomy 21, deletions) were excluded. The CHUSJ is a university-affiliated tertiary care center that performs on average 150 cases/year of congenital heart surgery with cardio-pulmonary bypass circulation for children up to 18 years of age. The surgeries were performed by either one of the two pediatric cardiac surgeons working at CHUSJ during the study period (both surgeons performed all types of surgeries). Although, there are no strict institutional guidelines, it is standard in our institution to aim for a hematocrit around 30 % while on cardiopulmonary bypass, to use antifibrinolytic agents in continuous infusion during the case (at various posology depending on the anesthetist and the characteristics of the patient) and to transfuse in the OR, after cardiopulmonary bypass, aiming for HB level of 10 g/dL in acyanotic patient and 12 g/dL for cyanotic patients.

Outcomes

The primary outcome of this study was the prevalence of anemia at PICU discharge. Based on the Canadian Blood Services definitions, anemia was defined as a hemoglobin level < 12.5 g/dL for neonates less than 14 days-old, < 10 g/dL for 15-30 days-old infants, and < 9 g/dL for infants between 1-2 months of age (158). We retrospectively collected the hemoglobin level from the complete blood count performed closest to PICU discharge. Secondary outcome was the risk factors for anemia at PICU discharge. Risk factors investigated were based on a review of the literature and expert consensus and included age, sex, anemia at PICU admission, RACHS-1 score, type of cardiac disease, worst daily PELOD, bypass time, transfusions and length of PICU stay (88, 89). We also aimed to describe the proportion of patients that received a RBC transfusion while in the PICU.

Data collection

A research assistant retrospectively collected data in a validated case report form. Data were abstracted from medical charts and from the (ICCA) information system, an electronic database used in the PICU of CHU Sainte-Justine Hospital. Patient characteristics and baseline data collected included birth weight, gestational age, case complexity, age at surgery, cardiopulmonary bypass duration, PICU and hospital length of stay, hemoglobin level before surgery, first hemoglobin after PICU admission, number of transfusions received in PICU and post-

operative complications. In our center, congenital heart disease patients are normally admitted to the neonatal intensive care unit (NICU) until they undergo surgery and then are subsequently transferred to the PICU. Thus, the first hemoglobin measured after PICU admission represents the hemoglobin on arrival from the operating room.

The post-operative degree of severity was determined using three scores of mortality and morbidity: the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III scoring system, the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2 score and the Multiple Organ Dysfunction (MODS) score (13, 159, 160).

We defined surgical complexity using the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery (RACHS-1) score. The RACHS-1 score has been used as a standardized classification tool for cardiac repairs in children younger than 18 years; it is predictive of major adverse events and prolonged lengths of hospitalization stay (161). We used the vasoactive-inotropic score (VIS) to measure pharmacologic doses of cardiovascular medication given to patients after CHD surgery (162); this score has been shown to correlate with morbidity and mortality and adverse post-operative events in infants undergoing cardiac surgery (163).

Institutional review board approval was obtained for the collection of the initial database, waiving the requirement for written informed consent due to the observational nature of the study.

Statistical analysis

Categorical data are presented as frequencies and percentages. Continuous data are presented as mean (standard deviation) if they were distributed in a normal distribution or as median with interquartile range (IQR). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics 25. Univariate analysis was first performed to study association between anemia at PICU discharge and possible risk factors (age, sex, anemia at admission, RACHS-1 score, type of cardiac disease, worst daily PELOD score, length of bypass, transfusions and length of PICU stay). A multivariate analysis was subsequently performed to control for potential confounders.

Results

A total of 119 infants who underwent cardiac surgery for CHD were included in our study. Patient demographics are presented in Table 1. The most frequent surgical diagnoses were d-

Transposition of the Great Arteries (55.5%), coarctation of the aorta (13.4%), tetralogy of Fallot (11.8%) and Hypoplastic Left Heart Syndrome (5%). Mean age at surgery was 11 ± 7 days.

Mean hemoglobin level prior to the surgery was $14.3 \text{ g/dL} \pm 2.7$. Mean hemoglobin at PICU admission was $12.1 \text{ g/dL} \pm 2.2$. Table 2 details hemoglobin value before the surgery, at PICU admission and at PICU discharge for all patients and for each diagnosis category. Hemoglobin before the surgery was systematically higher than hemoglobin at PICU admission in all patients except in patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome; their hemoglobin at PICU admission was higher than the pre-operative value (15.0 vs 12.1 g/dL). Hemoglobin levels dropped on average by $12.6 \% \pm 23.7$ (median 16.4%) between the pre-operative period and on admission to the PICU immediately after surgery. Hemoglobin level at PICU discharge was similar to the hemoglobin level at PICU admission in all groups.

Fifty-eight percent (69/119) of patients received at least one red blood cell (RBC) transfusion while in PICU. Median number of RBC transfusions per transfused patient was 1 (IQR 1-2) with a median volume of RBC transfusion of 18.2 ml/kg (IQR: 11.7 - 38.8) over PICU stay (Table 3). Patients with Truncus Arteriosus, Hypoplastic Left Heart Syndrome and d-Transposition of the Great Arteries were more frequently transfused (100%, 86% and 62% respectively). Patients with other CHD or with Hypoplastic Left Heart Syndrome received the highest volume of RBC transfusion over their PICU stay (42.7 ml/kg IQR 13.4 - 80.0 and 38.8 ml/kg IQR: 15.6 - 136.7 respectively) (Table 3).

Mean hemoglobin at PICU discharge was $11.7 \text{ g/dL} \pm 1.9$. According to the Canadian Blood Services' definitions of anemia, 27.7% of infants in our cohort were anemic at PICU discharge. Incidence of anemia at discharge in relation to the different CHD is detailed in Table 4. Patients with d-Transposition of Great Arteries and Truncus Arteriosus had the highest proportion of anemia (36.4% and 33.3% respectively). None of the patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome had anemia at PICU discharge (Table 4). Figure 1 illustrates distribution of hemoglobin level at PICU discharge in all patients.

In the univariate model, there was a significant association between anemia at PICU discharge and age on PICU admission ($p=0.012$) as well as with age on PICU discharge ($p < 0.001$). There was

also a significant association between anemia and patients with a RACHS score of 3 ($p=0.04$). There was a significant association between anemia at admission and anemia at PICU discharge (odds ratio: 4.23; 95% confidence interval: 1.65-11.68, $p=0.0015$). However, in the multivariate analysis, we did not identify any statistically significant risk factor associated with anemia at PICU discharge (Table 5).

Discussion

In this retrospective study, we determined that close to 30% of infants with congenital heart surgery were anemic at PICU discharge. On average, hemoglobin values dropped by 13% between the pre-operative and immediate post-operative period; infants with Truncus Arteriosus had the most significant drop (22%). The prevalence of anemia at PICU discharge varied depending on the surgical diagnosis: infants with d-TGA and Truncus Arteriosus were more likely to be anemic at discharge. Conversely, no infant with Hypoplastic Left Heart Syndrome were anemic at discharge. Fifty-eight percent of patients received at least one RBC transfusion while in PICU and patients with Hypoplastic Left Heart Syndrome were the most frequently transfused and in greater quantity. Due to the small sample size of our study, we were unable to statistically identify risk factors for the prevalence anemia at PICU discharge.

In the last decade, concerns for non-infectious serious hazards of transfusions (NISHOT) has led to the development of new restrictive transfusion policies in the PICU. Studies supporting such practices have mainly investigated short-term outcomes such as organ perfusion, lactate levels, short-term mortality and morbidity (91, 141, 142, 157). The impact of such practices on the long-term well-being of PICU survivors is unknown and has become a matter of concern.

Studies in general PICU populations reveal a striking prevalence of anemia at PICU discharge: more than 50% of critically ill children are anemic. Demaret et al. reported a prevalence of 57.4% in a single center study and a prevalence of 58.9% in a bicenter European study (88, 89). We obtained similar results in a study led in our center between 2013 to 2018 (47.4%) (164). However, none of these previous studies investigated the epidemiology of anemia in infants with congenital heart surgery specifically.

In our cohort, the overall prevalence of anemia at PICU discharge was lower than in other PICU children but was still significant at 30%. Anemia at PICU admission was the only risk factor that leaned towards statistical significance in the multivariate analysis. This finding is concordant with other studies that identified anemia at admission as a risk factor for anemia at PICU discharge (88, 89). In fact, hemoglobin level immediately after the surgery and hemoglobin at PICU discharge were really similar. The hemoglobin value at PICU discharge may be in part related to the blood management practices in the operating room as well as the increased tolerance for lower transfusion hemoglobin thresholds in the PICU.

The proportion of infants with CHD that are anemic at PICU discharge is alarming. Even in healthy young infants, anemia, especially iron-deficiency anemia, is a prevalent health problem that is associated with irreversible neuro-developmental delays (95, 165, 166). The American Pediatric Academy currently recommends systematic screening for all healthy infants between 9 to 12 months of age(167). World-wide, however, there are no specific screening programs to detect anemia in children with CHD despite the vulnerability of these children to long-term neurocognitive disabilities(134, 136, 151). Consequently, it is essential that we determine the prevalence and pathophysiology of anemia in this specific population and that we ascertain whether it contributes to adverse outcomes. Generating new data on the epidemiology of anemia in this population could allow us to develop preventive and therapeutic measures to limit this complication. To date, iron or erythropoietin therapy appear ineffective and potentially deleterious if given to treat anemia during the acute critical illness. It is unclear if these treatments could be helpful in treating anemia after the critical care illness (43, 54, 55). Acquiring more data on the pathophysiology of anemia of critical illness could help identify the best treatment options for this specific population.

Infants with congenital heart disease have a very distinct physiology when compared to other PICU patients and they require their own specific investigations regarding impact of anemia on their outcomes. For instance, it is unclear whether it is appropriate to apply the current definitions of anemia to this particular cohort. For example, in our study, none of the infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome were anemic at PICU discharge; anemia being defined by a hemoglobin level of < 12.5 g/dL for less than 14 days-old neonates, < 10 g/dL for 15-30 days-old neonates,

and < 9 g/dL for infants between 1-2 months of age (158). It is considered by many experts that patient with cyanotic heart disease require higher hemoglobin levels and oxygen-carrying capacity to compensate for their cyanosis(168). The lack of specific criteria for anemia in cyanotic infants may be leading us to underestimate the prevalence of this complication in this specific population and overlook an important risk factor for long-term outcome.

Moreover, it might be more appropriate to apply a relative hemoglobin threshold for anemia to infants undergoing congenital heart surgery. For example, if a cyanotic infant's hemoglobin was 17 g/dL pre-operatively, it may be wrong to tolerate a post-operative hemoglobin level of 11 g/dL (a drop of 35 %) despite having normal post-operative oxygen saturations. The rapidity and the relative drop in hemoglobin may be more concerning than the absolute hemoglobin value. In post-operative cardiac adults, a post-operative decrease in hemoglobin of 50% or more despite maintaining a nadir hemoglobin of 7 g/dL is associated with worse outcomes (in-hospital mortality, stroke, myocardial infarction, and renal failure) (169). An acute fall in hemoglobin can cause end-organ dysfunction particularly in highly oxygen-dependent organs such as the brain and the myocardium. Moreover, the adaptive mechanisms to counteract acute anemia (increased cardiac output and heart rate) may be significantly compromised during the early post-operative period. In our population, all infants except those with Hypoplastic Left Heart Syndrome, had a mean pre-operative hemoglobin value higher than their first post-operative hemoglobin, with mean drop in the hemoglobin level of almost 13% in all patients.

Children undergoing congenital heart surgery receive more blood transfusions than other PICU children (170). In our cohort, 58% of infants received at least one red-cell transfusion; including 86% of infants with Hypoplastic Left Heart Syndrome and a 100% of patients with Truncus Arteriosus. This is a drastic contrast with the proportion of other PICU children receiving blood transfusions in our PICU (between 21 to 29%)(88, 89). This may be related to the increased concerns that physicians have regarding cardiac infants and their vulnerability to anemia despite some evidence supporting restrictive transfusion strategies. Reviews of clinical practice suggest that physicians do transfuse these patients at higher values than other critically ill children(39).

This study is the first to report the prevalence of anemia at PICU discharge in children who underwent congenital heart surgery. These results are of paramount importance as they provided preliminary data for futures studies investigating the possible impact of anemia on neurodevelopmental outcomes of children after congenital heart surgery. It also reveals interesting information on the drop in the hemoglobin level in the immediate post-operative period and raises questions about its impact in this population.

Our study has some limitations including the retrospective design of the study and more importantly the small number of patients enrolled. Patients were recruited through a database developed for a larger cohort study; only children followed at the Neurocardiac Investigation Clinic were thus recruited. Our study was underpowered to detect risk factors for anemia at PICU discharge which also limited the generalizability of our results. Furthermore, information regarding intraoperative treatments (blood products, antifibrinolytics, etc..) for anemia was not available. Yet, despite these limitations, this remains the first study to generate specific data on the epidemiology of anemia and transfusions in cardiac surgery infants and the first study to shed light on a possibly significant problem.

Conclusion

Our results provide new and valuable data that uncover important oversights in the current management of infants with cardiac surgery. For instance, the definitions of anemia need to be better clarified and adapted to this specific population. Some infants experience a sudden and significant decrease (close to 15%) in pre-operative versus post-operative hemoglobin despite hemoglobin levels not reaching the criteria of anemia. It is unknown whether this rapid shift could be harmful to them and whether a relative hemoglobin value rather than an absolute value may be a safer transfusion threshold to target in these infants. Finally, the proportion of infants that leave the PICU anemic is close to 30%. There is no standardized hemoglobin follow-up to ensure that these infants actually recover from this complication. Hemoglobin levels may play an important role in the long-term neurocognitive outcome of this very vulnerable population and requires further attention.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the work of Bohdana Marandyuk and Kenza Ibrir for the data collection.

Tables and figures

Tables

Tableau 1. – Baseline characteristics (n=119)

Sex (M) n (%)	83 (69.7%)
Weight (kg) (median, IQR)	3.4 (3.1-3.8)
Age at surgery (days) (median, IQR)	8.0 (7.0-15.0)
Gestational age (weeks) (mean±SD)	38.9 ± 1.2
Diagnosis	
d-Transposition of the Great Arteries (d-TGA)	66 (55.5 %)
Coarctation of the aorta (CoA)	15 (12.6%)
Tetralogy of Fallot (TOF)	14 (11.8%)
Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS)	7 (5.9%)
Truncus Arteriosus	3 (2.5%)
Anomalous pulmonary venous return	4 (3.4%)
Others ^{a-b}	10 (8.4%)
RACHS score (median, IQR)	3.0 (3.0-4.0)
Bypass time (minutes) (mean±SD)	165.1 ± 71.4
Cross-Clamp time (minutes) (mean±SD)	104.7 ± 49.5
PRISM at admission (mean±SD)	11.9 ± 5.5
MODS at admission (mean±SD)	2.3 ± 0.8
Worst daily PELODS (mean±SD)	11.3 ± 3.4

Vasopressor inotropic score (VIS) 6h post-op (mean±SD)	7.8 ± 4.8
Length of PICU stay (days)-all patients- (median, IQR)	7.0 (5.0-11.0) (mean 10.7)
d-Transposition of the Great Arteries (d-TGA) (n=66)	7.0 (5.0-9.8)
Coarctation of the aorta (CoA) (n=15)	6.0 (4.0-8.5)
Tetralogy of Fallot (TOF) (n=14)	7.0 (6.0-9.5)
Hypoplastic Left Heart Syndrome (HLHS) (n=7)	28 (14.5-39.0)
Truncus Arteriosus (n=3)	10 (range 8-11)
Anomalous pulmonary venous return (n=4)	6.0 (5.0-6.0)
Others ^{a-b} (n=10)	7.0 (6.0-14.5)
Age at discharge (days)	18.0 IQR 14.0-24.0

IQR: Interquartile range; SD: Standard deviation; PICU: Pediatric Care Intensive Unit.

^a Other diagnoses were : double outlet right ventricle with mitral atresia, pulmonary stenosis and hypoplastic left ventricle; aortic arch interruption; hypoplastic right ventricle with great vessel transposition and hypoplastic ascending aorta; ventricular septal defect with sub-valvular aortic stenosis; great vessel transposition (D) and pulmonary atresia with open septum; aorto-pulmonary window; pulmonary valvular atresia; hypoplastic right ventricular with pulmonary valve atresia and tricuspid atresia; multiples ventricular septal defects; great vessel transposition (L) with pulmonary and mitral valvular atresia and ventricular septal defect.

^b Six out of ten patients were cyanotic at PICU discharge.

Tableau 2. – Hemoglobin values

Diagnosis (n)	HB value before surgery (g/dL)	HB value at PICU admission (g/dL)	% of the difference in the HB level intraoperatively	HB value at PICU discharge (g/dL)
All patients (n=119)	14.3 ± 2.7	12.1 ± 2.2	12.6 ± 23.7 (M=16.4)	11.7 ± 1.9
Transfused patients (n=69)	14.3 ± 2.7	11.5 ± 2.4	16.6 ± 24.5 (M=20.4)	11.7 ± 2.1
d-transposition of great arteries (n= 66)	14.3 ± 2.4	11.7 ± 2.0	15.6 ± 22.4 (M=19.6)	11.4 ± 2.0
Coarctation of aorta (n=15)	13.7 ± 3.8	12.1 ± 2.4	7.8 ± 24.0 (M=11.3)	12.1 ± 1.7
Tetralogy of Fallot (n=14)	15.2 ± 2.6	12.3 ± 2.0	16.1 ± 22.1 (M=16.4)	11.9 ± 1.7
Hypoplastic left heart syndrome (n=7)	12.1 ± 1.6	15.0 ± 2.0	- 24.9 ± 14.5 (M=-20.1) ^a	14.1 ± 1.4
Truncus arteriosus (n=3)	18.2 ± 3.3	13.7 ± 2.3	22.2 ± 24.1 (M=26.5)	11.8 ± 2.4
Anomalous pulmonary venous return (n=4)	14.9 ± 2.1	12.9 ± 2.1	10.6 ± 28.2 (M=17.8)	11.2 ± 1.2
Others (n=10)	14.8 ± 3.0	11.6 ± 1.9	19.0 ± 17.8 (M=13.7)	11.9 ± 1.8

Mean and standard deviation. M= median

HB: Hemoglobin; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

^a Patients with Hypoplastic left heart syndrom had a higher hemoglobin at PICU admission than pre-operatively.

Tableau 3. – RBC transfusion per diagnosis

	Patients who received a transfusion	Number of RBC transfusions/transfused patient	Total volume of RBC transfusion over PICU stay (ml/kg)
All patients	69/119 (58%)	1.0 IQR 1.0-2.0	18.2 IQR 11.7-38.8
d-Transposition of Great Arteries	41/66 (62%)	1.0 IQR 1.0-2.0	18.5 IQR 13.0-39.7
Coarctation of aorta	6/15 (40%)	1.0 IQR 1.0-2.00	12.4 IQR 9.7-26.1
Tetralogy of Fallot	6/14 (43%)	1.0	14.9 IQR 13.6-29.9
Hypoplastic Left Heart Syndrome	6/7 (86%)	3.0 IQR 1.0-5.8	38.8 IQR 15.6-136.7
Truncus Arteriosus	3/3 (100%)	2.0 (range 1.0-2)	23.8 (range 9.5-24.8)
Anomalous pulmonary venous return	1/4 (25%)	1.0	10.1
Others	6/10 (60%)	2.0 IQR 1.0-5.0	42.7 IQR 13.4-80.0

RBC: Red blood cell; PICU: Pediatric Intensive Care Unit; IQR: Interquartile range.

Tableau 4. – Incidence of anemia at PICU discharge in relation to CHD diagnosis

Diagnosis	Anemic^a
All patients	33/119 (27.7%)
Transfused patients	21/69 (30.4%)
d-Transposition of Great Arteries	24/66 (36.4%)
Coarctation of the aorta	3/15 (20%)
Tetralogy of Fallot	2/14 (14.3%)
Hypoplastic Left Heart Syndrome	0/7 (0.0%)
Truncus Arteriosus	1/3 (33.3%)
Anomalous pulmonary venous return	1/4 (25%)
Others	2/10 (20%)

^a Anemia was defined as hemoglobin level < 12.5 g/dL if less than 14 days old, < 10 g/dL if aged between 15-30 days, < 9 g/dL if aged between 1-2 months

Tableau 5. – Possible risk factors associated with anemia at PICU discharge

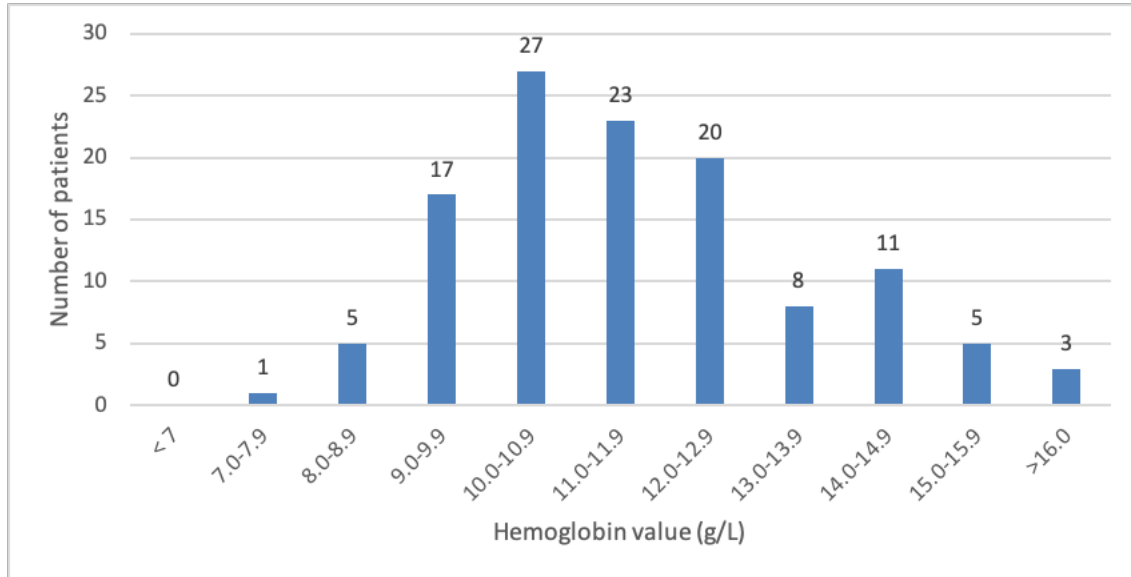
Determinants	A/N	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		OR (CI)	p-value	OR (CI)	p-value
Age on admission					
< 14 days	30/88 (34%)	reference		reference	
15-30 days and >30 days	3/31 (10%)	0.21 (0.04; 0.76)	0.01	0.38 (0.06; 1.63)	0.25
Age at discharge					
< 14 days	8/72 (11%)	reference		Not included in multivariate analysis because Age of Admission is included.	
15-30 days	2/16 (13%)	0.05(0.01;0.15)	<0.001		
>30 days	23/31 (74%)	0.05(0.01;0.31)	<0.001		
Sex					
H	23/83 (28%)	reference			
F	10/36 (28%)	1.00(0.37;2.58)	1.00		
Type of cardiac disease					
Tetralogy of Fallot (TOF)	2/14 (14%)	reference			
d-Transposition of the Great Arteries (d-TGA)	24/66 (36%)	3.38 (0.67; 33.67)	0.19		
Coarctation of the aorta (CoA)	3/15 (20%)	1.48 (0.14; 20.74)	1.00		
HLHS, Truncus Arteriosus, Anomalous pulmonary venous return, Other ^a	4/24 (17%)	1.19 (0.14; 15.1)	1.00		
RACHS-1 score					
1	0/0	-			
2	1/14 (7%)	reference		reference	
3	20/50 (40%)	8.45(1.1;386.37)	0.04	5.24 (0.61; 252.21)	0.19
4, 5 and 6	12/55 (22%)	3.58(0.45;166.83)	0.39	2.39 (0.26; 117.91)	0.76

Worst daily PELOD score					
1-10	15/54 (28%)	reference			
10-20	18/65 (28%)	0.1(0.41;2.43)	1.00		
Red blood cell Transfusions					
None	12/50 (24%)	reference			
<2	13/38 (34%)	1.64(0.58;4.65)	0.42		
2-5 and >5 (transfusions)	8/31 (26%)	1.1(0.34;3.46)	1.00		
Cardiopulmonary bypass time					
0-60min	2/7 (29%)	reference			
60-120 min	3/19 (16%)	0.48 (0.04; 7.34)	0.82		
120-240 min and >240 min	28/93 (30%)	1.08 (0.16; 11.94)	1.00		
Anemia at PICU entry (y/n)					
No anemia at admission	9/62 (15%)	reference		reference	
Anemia at admission	24/57 (42%)	4.23 (1.65;11.68)	0.002	2.68 (0.94; 8.09)	0.07
Length of PICU stay					
0-4 days	6/20 (30%)	reference			
4-7 days	18/44 (41%)	1.6(0.47;6.1)	0.58		
7-14 days	6/37 (16%)	0.46(0.1;2.05)	0.38		
14-28 days	1/9 (11%)	0.3(0.01;3.26)	0.55		
>28 days	2/9 (22%)	0.68(0.05;5.25)	1.00		

PICU: Pediatric Intensive Care Unit; OR: Odds ratio; CI: confidence interval^a Categories Hypoplastic Left Heart Syndrome, Truncus Arteriosus, anomalous pulmonary venous return and others had to be combined due to the small number of patients in each category.

Figures

Figure 1. – Distribution of hemoglobin level at PICU discharge



Chapitre 5 – Discussion

Le présent chapitre se veut une critique des trois articles présentés dans ce mémoire. À titre informatif : la revue narrative « *Anemia in Pediatric Critical Care* » sera désigné comme l'article 1, l'étude rétrospective sur la population globale des SIP « *Prevalence and determinants of anemia at discharge in Pediatric Intensive Care Survivors* » sera désigné comme l'article 2 et l'étude rétrospective sur la prévalence d'anémie chez les nourrissons post chirurgie cardiaque intitulée « *Anemia after pediatric congenital heart surgery* » comme l'article 3. La discussion se concentrera majoritairement sur les articles 2 et 3 étant donné que l'article 1 présente une revue narrative de la littérature.

Définition de l'anémie

Ce mémoire porte sur la prévalence de l'anémie aux SIP, mais il n'existe malheureusement pas de définition universelle pour diagnostiquer cette affection.

L'anémie est une pathologie où le nombre de globules rouges et par conséquent, leur capacité à transporter l'oxygène, est insuffisant pour satisfaire les besoins physiologiques de l'organisme (12). L'anémie peut causer des symptômes cliniques tels que de la fatigue, de la dyspnée, des palpitations et de la pâleur, mais ces symptômes sont peu spécifiques et il est impossible de confirmer indubitablement le diagnostic d'anémie uniquement sur la présentation clinique du patient. La façon la plus répandue de diagnostiquer l'anémie est donc de le faire en se basant sur la valeur de l'hémoglobine. La majorité des définitions d'anémie disponibles dans la littérature sont basées sur la distribution de l'hémoglobine dans de grandes cohortes de patients en santé (12, 171-173). On considérera un patient anémique si celui-ci se trouve sous le 2,5^e ou 5^e percentile en termes de valeurs d'hémoglobine ou si son hémoglobine est inférieure à 2 écarts-types de la moyenne rapportée dans cette population pour une tranche d'âge donnée. Aux soins intensifs, nous utilisons ces mêmes normes afin de déterminer si un patient est anémique ou pas. Bien que cette approche puisse paraître simple et logique, plusieurs aspects rendent la détermination de valeurs normatives d'hémoglobine difficile, surtout chez les patients hospitalisés aux soins intensifs. D'abord, les besoins physiologiques varient d'une personne à

l'autre en fonction de différents facteurs tels que l'âge, le sexe, l'ethnicité ou l'altitude à laquelle cette personne vit (12). Les normes des valeurs d'hémoglobine en fonction de l'âge représentent le nadir physiologique de l'enfance, suivi de l'augmentation de l'hémoglobine à travers l'enfance, ainsi que la différence entre les femmes et les hommes après la puberté et l'arrivée des menstruations. Par contre, dans les deux études de Demaret et son équipe sur l'anémie au congé des SIP, on ne retrouve pas cette tendance : la médiane d'hémoglobine à l'admission et au congé des soins intensifs varie peu en fonction de l'âge(88, 89). On peut donc se demander si des valeurs de références basées sur des patients en santé peuvent réellement s'appliquer à la population admise aux SIP et si elles permettent réellement de départager qui présente une anémie problématique ou pas.

De plus, les besoins physiologiques peuvent varier en fonction de la condition médicale sous-jacente. Alors qu'une hémoglobine à 100 g/L pour un patient en santé peut paraître suffisante, elle ne l'est pas nécessairement pour un patient sévèrement malade. Ces patients présentent souvent une demande en oxygène plus importante qu'à l'habitude rendant ainsi leur capacité de transport en oxygène insuffisante pour leurs besoins. La même réflexion peut être faite chez les patients avec cardiopathie congénitale en défaillance cardiaque ou encore avec une affection hypoxémique. Il n'existe actuellement aucune définition d'anémie qui considère la capacité du patient à répondre à ses besoins physiologiques en termes de transport en oxygène. Pourtant, ce concept est fondamental, car nous traitons l'anémie pour améliorer le transport en oxygène. Certains marqueurs physiologiques tels que la fréquence cardiaque ainsi que la consommation en oxygène (extrapolée de la saturation veineuse centrale) nous aident souvent aux SIP à prendre une décision à savoir si nous allons traiter ou non le patient en fonction de sa valeur d'hémoglobine, mais il n'existe pas de recommandations précises pour le clinicien à ce sujet. Les dernières recommandations du **Transfusion and Anemia eXpertise Initiative (TAXI)**, publiées en 2018 par un groupe d'experts, mettent en évidence cette lacune et suggèrent d'investiguer dans le futur les possibles marqueurs physiologiques qui pourraient nous aider à adapter notre approche transfusionnelle aux besoins réels du patient (40). Cette approche pourrait aussi être préconisée à l'extérieur de la période aiguë de la maladie afin de mieux déterminer si les besoins physiologiques du patient sont comblés par les niveaux d'hémoglobine.

Pour finir, devant les données obtenues et publiées dans l'article 3, il convient de se questionner si l'impact d'une chute rapide et relative du niveau d'hémoglobine est le même que celui d'un abaissement lent et chronique. Nous avons identifié une diminution de l'hémoglobine de près de 15% dans la période périopératoire chez nos patients ayant été opérés pour une chirurgie cardiaque. Est-ce que cette diminution rapide de la capacité de transport en oxygène (en quelques heures) peut être nocive, et ce même si le chiffre absolu d'hémoglobine demeure au-dessus des normes pour l'âge? Devrions-nous être plus attentifs au concept d'anémie relative, surtout chez les patients gravement malades tels que les patients avec une cardiopathie ou les patients qui subissent une hémorragie significative? Ces questions demeurent sans réponse et méritent d'être investiguées.

Dans la littérature actuelle sur la prévalence d'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques, la définition de l'anémie de *l'Organisation mondiale en Santé (OMS)* est celle qui est le plus souvent utilisée(12). Celle-ci a été fortement critiquée au cours des dernières années parce qu'elle est basée sur un petit échantillon de sujets en santé, que peu de détails sont disponibles sur la méthodologie ayant permis d'arriver à ces valeurs et qu'elle date de plus de 50 ans(12, 88, 171). Bien qu'il existe d'autres valeurs de référence dans la littérature issues des données de grandes populations pédiatriques répondant à ces critiques(173), il n'y a pas de définition acceptée universellement.

Afin de permettre une comparaison fiable et puisqu'il s'agissait des définitions utilisées dans les articles publiés sur le sujet, nous avons tout de même choisi d'utiliser la définition de l'OMS pour l'article 2. Cependant, cette définition, adaptée en fonction de l'âge du patient, n'inclut pas de référence pour les enfants de moins de 6 mois. Pour les patients de moins de 6 mois de l'article 2, nous avons utilisé les valeurs d'un autre livre de référence, afin d'avoir les mêmes définitions que celles présentées dans des études précédentes (88, 89). Pour l'article 3, dont la création du protocole, la collecte de données et la rédaction ont temporellement précédé celle de l'article 2 et la publication des études de Demaret et al., nous avons utilisé les valeurs de référence citées par le Canadian Blood Services (158), issue d'un livre de référence d'hématologie (174). Ces valeurs de références sont assez semblables à celles de l'OMS (cf. tableau comparatif ici-bas), mais le fait que nous avons dû modifier la définition que nous utilisions entre les deux articles afin

de favoriser la comparaison de nos données témoigne de la difficulté de faire de la recherche sur le sujet de l'anémie quand il n'existe pas de définition universelle. En utilisant les valeurs publiées par le Canadian Blood Services, il est possible que nous ayons sous-estimé la prévalence d'anémie au congé des soins intensifs chez les patients post chirurgie cardiaque, puisque les critères préconisés par le Canadian Blood Services sont plus sévères que celles du WHO et du *Nelson's Textbook of Pediatrics*.

Tableau 1. – Comparaison des définitions anémie selon hémoglobine (g/L)

Canadian Blood services (158, 174)		WHO et <i>Nelson's textbook of Pediatrics</i> (12, 148)	
0 à 14 jours	< 125	0 à 28 jours	< 130
14 à 28 jours	< 100		
1 à 2 mois	< 90	1 à 5 mois	< 95
3 à 5 mois	< 95		
6 mois à 2 ans	< 105	6 à 59 mois	< 110
2 à 5 ans	< 115		
6 à 12 ans	< 115	5 à 11 ans	< 115
		12 à 14 ans	< 120
12 à 18 ans (Femme)	< 120	> 15 ans (F)	< 120
12 à 18 ans (Homme)	< 130	> 15 ans (H)	< 130

Mesure de l'hémoglobine

Tel qu'énoncé ci-haut, la définition de l'anémie est basée sur la valeur de l'hémoglobine. Dans nos deux études, nous avons utilisé la valeur d'hémoglobine obtenue suite à une formule sanguine complète. Il convient donc de discuter des facteurs pouvant affecter la validité et la précision de cette mesure.

D'abord, il existe les facteurs propres à la méthode de prélèvement. L'hémoglobine mesurée sur un prélèvement capillaire est normalement plus élevée que celle mesurée sur le sang veineux qui, à son tour, est plus élevée que celle mesurée sur le sang artériel (175). Le prélèvement veineux

est normalement considéré comme l'étalon d'or pour la mesure de l'hémoglobine(176). Comme les valeurs utilisées pour notre étude sont issues principalement de prélèvements veineux ainsi que de prélèvements artériels (aucune valeur issue de prélèvements capillaires), nous sommes confiants que le mode de prélèvement n'a pas mené à une surestimation des valeurs. L'utilisation prolongée d'un tourniquet (> 2 min) ou encore la position du patient (debout vs couché ou assis) peut aussi influencer l'hémoglobine en provoquant une stase veineuse, une augmentation ou une diminution du volume plasmatique(175). Par contre, il est peu probable que ces aspects aient eu un impact significatif sur nos mesures.

Ensuite, les conditions médicales menant à des modifications du volume plasmatique peuvent influencer la valeur de l'hémoglobine mesurée au laboratoire. Par exemple, un patient en surcharge volémique importante aura une hémoglobine plus basse et un patient sous hémofiltration, chez qui un contrôle serré de la volémie est maintenu, aura une hémoglobine plus élevée. C'est un aspect qui nous prenons souvent en compte aux soins intensifs dans l'interprétation des valeurs obtenues : la valeur de l'hémoglobine est rarement la seule indication pour un traitement. La majorité des patients aux soins intensifs sont en surcharge (souvent secondaire à une fuite capillaire) abaissant ainsi leur valeur d'hémoglobine. Il est possible que cela aille augmenter la proportion de patients anémiques tant à l'admission qu'au congé des SIP. Si tel est le cas, cela pourrait avoir un impact sur la validité externe de nos résultats puisque les pratiques de gestion volémique peuvent varier d'une unité à l'autre. Par contre, dans nos études, il est raisonnable de penser que l'impact de l'hémodilution sur les mesures d'hémoglobine est minimal, puisque la surcharge volémique est habituellement résolue au congé des SIP.

Pour finir, il est possible d'avoir des variations dans les résultats de l'hémoglobine en lien avec l'appareil de mesure au laboratoire. L'hémoglobine est mesurée via spectrophotométrie suite à la conversion de l'hémoglobine en cyanométhémoglobine (177). La machine qui est utilisée actuellement à Sainte-Justine pour les formules sanguines est la Sysmex XW™-100 : selon les données publiées dans le manuel d'instruction, la variation de sa précision par rapport à la mesure de valeur de l'hémoglobine serait de 1.5% ou moins(178). On peut donc affirmer que l'impact de cette variation est minimal pour nos études.

Bien qu'il soit important de garder en tête les possibles facteurs pouvant affecter la mesure d'hémoglobine, nous pensons que ceux-ci n'ont pas affecté significativement nos résultats au point de biaiser la valeur de la prévalence d'anémie dans notre population.

Validité interne

La validité interne d'une étude représente sa capacité à estimer correctement les mesures ou les liens recherchés dans l'échantillon de patients recrutés (179). Les deux études présentées dans ce mémoire sont des études de cohorte rétrospectives et plusieurs biais peuvent affecter la validité interne d'une étude observationnelle. Il existe trois grandes catégories de biais, soit le biais de sélection, le biais d'information et le biais de confusion. Dans la présente section, nous discuterons plus en détail des possibles biais présents dans les articles 2 et 3.

Biais de sélection

Article 2

Un biais de sélection se produit lorsque la sélection de l'échantillon des sujets inclus dans l'étude n'est pas représentative de la population à l'étude ou de la population cible. Pour l'article 2, la population cible représente les enfants survivant aux soins intensifs, la population à l'étude, les enfants survivant aux SIP au CHU Sainte-Justine entre 2013 et 2018 (soit 4612 patients) et l'échantillon, les patients inclus dans l'analyse de nos données (soit 4124 patients). Si un biais de sélection était présent, cela signifierait que la prévalence d'anémie obtenue grâce à notre échantillon de patients à l'étude ne représente pas la véritable prévalence d'anémie chez les survivants aux soins intensifs.

Afin de minimiser ce biais, nous avons choisi d'inclure tous les patients consécutifs survivant aux SIP chez qui au moins une valeur d'hémoglobine était disponible pendant leur séjour. Cette façon de procéder permet d'établir la prévalence réelle de patients qui quittent les soins intensifs anémiques. Nous avons aussi choisi d'inclure tous les survivants, peu importe la durée de leur séjour ou la distance entre la dernière valeur d'hémoglobine et leur congé. Nous souhaitons ainsi améliorer la représentativité de la population cible en comparaison avec les autres études publiées sur le sujet. En effet, tel qu'énoncé dans le chapitre 2, les 2 études publiées sur la

prévalence d'anémie au congé des SIP ont appliqué de nombreux critères d'exclusion telle que la nécessité d'avoir une mesure d'hémoglobine disponible < 7 jours avant le départ des SIP et un séjour d'une durée de plus de 48 heures, excluant ainsi une proportion importante de patients (88, 89). Il peut s'agir d'une façon adéquate de faire, si l'on définit notre population cible ainsi et qu'on s'intéresse uniquement à ce profil de patients. En revanche, dans le contexte particulier de la pratique médicale québécoise, où une proportion importante de patients n'a pas de suivi en première ligne, on ne peut pas assumer qu'un suivi sera fait d'emblée face à une valeur d'hémoglobine basse suite à un séjour aux soins. Pour nous, il était donc intéressant de documenter la proportion réelle d'enfants anémiques au congé des SIP pour deux raisons : 1) d'abord, cela nous a permis de connaître la proportion de patients qui auront besoin d'un suivi de leur hémoglobine (à court, moyen et/ou long terme); 2) de plus, cette information pourrait s'avérer essentielle dans la mise sur pied d'études prospectives futures.

Un questionnement peut persister sur la façon dont nous avons adressé les données manquantes et si cette approche a pu résulter en un biais de sélection. Nous avons choisi d'exclure les patients pour lesquels aucune valeur d'hémoglobine n'était disponible pendant leur séjour au SIP, ce qui explique que nous n'ayons pas les données pour tous les patients de la population recensée (4124 patients/4610 survivants soit 89.4%). Le fait que 10% des patients n'avaient pas de valeur d'hémoglobine disponible est probablement le reflet que ces enfants n'étaient pas sévèrement malades et qu'il n'y avait pas d'indication clinique de prélever une formule sanguine complète pour mesurer l'hémoglobine. Par exemple, il pourrait s'agir de patients pour qui le séjour a été très court ou encore de patients chez qui l'hémoglobine avait été mesurée dans les jours précédant l'admission et qui présentaient peu de facteurs de risque de devenir anémique. De plus, au CHU Sainte-Justine, tous les patients de l'hôpital ayant besoin de monitoring ou de surveillance rapprochée sont admis aux SIP tels que les intoxications aiguës, les patients post chirurgie oto-rhino-laryngologique ainsi que tous les patients avec trachéostomie, et ce même sans décompensation aiguë; il est commun pour ces patients qu'aucun/peu de bilans ne soit réalisé pendant leur séjour. Dans d'autres centres hospitaliers, ces enfants sont admis sur les étages et non aux soins intensifs. Il nous semble donc adéquat d'avoir exclu ces patients de l'analyse puisqu'ils ne répondent pas à la définition de sévèrement malade.

Pour finir, il est important de mentionner que le but de l'étude 2 était de déterminer si l'anémie au congé des SIP était un problème réel et de corroborer les résultats des études déjà publiées sur une plus grande cohorte et sur une cohorte incluant un nombre important de patients avec cardiopathie. Il s'agissait d'une étude préliminaire, pour bâtir un programme de recherche sur le sujet par la suite. Se faisant, nous avons décidé d'inclure tous les patients survivants aux soins intensifs et ce, peu importe leur maladie sous-jacente. Cela signifie que l'on retrouve dans cette étude des patients à haut risque d'anémie secondaire causée par leur maladie (ex : hémoglobinopathies, cancer, insuffisance rénale chronique, ect) ou prenant un médicament les rendant anémiques (médicament cytotoxique). Il ne s'agit pas d'un biais de sélection à proprement parler, puisque ces patients font partie de la population que nous souhaitons étudier pour cette étude préliminaire. Par contre, il est clair que dans la création de protocoles prospectifs, ces patients devront être exclus ou, du moins, analysés en sous-groupe afin d'homogénéiser la population et d'éviter l'introduction de biais de sélection ou de facteurs de confusion importants. Par contre, nous ne croyons pas que l'inclusion de ces patients a surestimé de façon significative la prévalence d'anémie chez la population que nous étudierons pour nos futures études, puisque ces patients représentent une petite proportion des admissions aux soins intensifs. En effet, à titre d'exemple, en 2021, seulement 2% des admissions aux soins intensifs du CHU Sainte-Justine venaient du département d'hémo-oncologie (soit 23/1180) (*Communication verbale- Dr Baruch Toledano, Chef des soins intensifs*).

Article 3

Cette étude examine la prévalence d'anémie au congé des SIP chez les nourrissons de moins de 6 semaines ayant subi une chirurgie cardiaque pour une cardiopathie congénitale. Bien qu'à première vue, il puisse paraître questionnable d'avoir limité notre analyse à ces patients puisqu'ils ne sont pas représentatifs de toute la population cardiaque admise aux soins intensifs, le but était de mieux caractériser le problème de l'anémie chez cette population particulièrement à risque de problèmes neuro-développementaux afin de compléter les données issues de l'article 2.

Il est adéquat de questionner si l'échantillon de patients inclus dans l'étude est représentatif de la population qu'on souhaite étudier. Pour ce projet, nous avons utilisé une base de données créée dans le cadre de la Clinique d'Investigation Neuro-Cardiaque (CINC). Cette clinique a pour

but d'examiner l'issue neuro-développementale des nourrissons subissant une chirurgie cardiaque. La clinique CINC offre un suivi à tous les parents de nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale modérée à sévère (RACHS >2) nécessitant une chirurgie cardiaque à l'exception des patients présentant un syndrome génétique (ex : trisomie 21, délétion 22q11) ou des enfants atteints d'un retard intellectuel sévère ou profond (180). En plus des critères d'exclusion de la clinique elle-même, il a aussi été décidé pour cette étude d'exclure les patients atteints d'une maladie congénitale du sang (et donc à risque d'anémie de part leur maladie de base) ainsi que les patients présentant une maladie neurologique avant leur chirurgie (ex : encéphalopathie anoxo-ischémique). Étant donné le design de ce protocole, la taille de la cohorte et la collecte manuelle des informations dans la base de données de CINC, il était plus facile d'appliquer ces critères d'exclusion que pour l'article 2. Bien que l'application de ces critères d'exclusion ait restreint le nombre de patients inclus dans notre étude et ait rendu notre population moins représentative de toute la population cardiaque néonatale, ils ont permis d'uniformiser la population à l'étude, peignant ainsi un portrait plus précis de l'anémie au congé des SIP dans ce groupe de patients pour de futures études. De plus, bien que l'inclusion au protocole de la clinique CINC et donc à sa base de données se fasse sur une base volontaire, nous ne croyons pas que cet aspect aille introduit un biais de sélection significatif puisque le taux de refus pour un suivi à la clinique est de 4% (180). Bref, même si cet article examine la prévalence de l'anémie au congé des soins intensifs chez un groupe de patients très précis, il est de notre avis qu'il ne présente pas de biais de sélection à proprement parler, puisque l'échantillon étudié est représentatif de la population cible (soit les nouveau-nés atteints de cardiopathie congénitale subissant une chirurgie cardiaque avant 6 semaines). Il présente des données originales et fiables sur la prévalence d'anémie au congé des SIP chez cette population et permet de générer des hypothèses pour de futures études. Il faudra par contre demeurer prudent de ne pas généraliser d'emblée les résultats de l'article 3 à toute la population cardiaque pédiatrique (tout âge et sévérité confondus) puisqu'il ne s'agissait pas de celle à l'étude.

Biais d'information

Un biais d'information est une erreur systématique entraînée par la mesure ou l'observation incorrecte de l'exposition ou de la maladie, soit dans notre cas, la présence ou non d'anémie. Il

peut en résulter un biais de classification (par exemple : classer un patient dans la catégorie anémique, alors que celui-ci ne l'est pas). Celui-ci peut agir de deux façons : de façon différentielle, si l'erreur de classification affecte inégalement les patients malades et non malades ou encore de façon non différentielle, en affectant également les deux groupes. Lorsqu'un biais de classification est différentiel, cela peut mener à des erreurs de calcul et dans notre cas, pourrait mener à une sous-estimation ou une surestimation de la prévalence d'anémie au congé (179). Pour les articles 2 et 3, nous avons utilisé la dernière mesure d'hémoglobine, issue d'une formule sanguine complète, prélevée avant le congé des soins intensifs afin de déterminer si le patient était anémique ou pas. Bien que nous ayons utilisé des définitions légèrement différentes de ce qu'est l'anémie dans ces 2 études, les valeurs seuils pour diagnostiquer une anémie étaient claires dans chacune des études. Pour l'article 2, un programme informatique (SAS) a été utilisé afin de déterminer si le patient était anémique ou pas en fonction de son âge. Pour l'article 3, la détermination du statut du patient a été faite et contre-vérifiée par deux auteurs différents, limitant ainsi les erreurs. Advenant qu'une erreur de classification ait pu se produire, celle-ci serait non différentielle. Il est donc peu probable qu'il y ait présence d'un biais d'information significatif dans ces deux études en ce qui concerne la détermination de la maladie.

Deux bases de données ont été utilisées pour ces projets : pour l'article 2, il s'agit d'une base de données issue du dossier médical électronique des patients alors que la base de données pour l'article 3 est une base créée manuellement et remplie par des assistants de recherche. L'utilisation d'une base de données issue du dossier médical électronique a permis l'extraction automatisée d'un nombre important de données limitant au maximum l'erreur humaine associée à l'entrée manuelle de données. Les données extraites ont ensuite été nettoyées en collaboration avec des informaticiens, grâce à l'application de plusieurs critères pour exclure les doublons, les entrées non associées à des patients, etc. Pour l'article 3, nous avons utilisé une base où les données ont été compilées manuellement. Lors de l'analyse des résultats, nous avons examiné toutes les valeurs aberrantes (min/max pour chaque valeur d'hémoglobine/quantité et volume de transfusion reçues, etc.) afin d'identifier les erreurs possibles. Bien qu'il soit impossible d'exclure complètement qu'un biais d'information puisse s'être introduit dans nos études, toutes les précautions ont été prises pour limiter au maximum cette possibilité.

Biais de confusion

Un biais de confusion est une erreur systématique induite par la présence d'un facteur associé de façon indépendante à la variable dépendante (dans notre cas le fait d'être anémique ou pas) et à une ou plusieurs variables indépendantes (ex. : âge, durée de séjour, sévérité de la maladie) (179). Il est important de se rappeler que la présence de facteurs de confusion n'est pas réellement une erreur, mais plutôt un phénomène qu'il faut comprendre et dont il faut tenir compte dans l'analyse des données. C'est quand on les ignore qu'un biais peut se produire. Dans nos deux études (article 2 et 3), nous avons utilisé une analyse multivariée afin de tenir compte des facteurs de confusion possibles dans la détermination des facteurs de risques associés à l'anémie au congé des SIP. Nous avons utilisé une régression logistique binaire étant donné que la variable dépendante était dichotomique (anémique/non-anémique). Nous avons d'abord réalisé une analyse bivariée en y introduisant les variables identifiées dans la littérature comme pouvant être en lien avec l'anémie au congé des SIP ainsi que celles qui nous semblaient cliniquement significatives. Par la suite, nous avons introduit les variables du modèle bivarié pour lesquelles il existait une association statistiquement significative dans le modèle multivarié afin de mesurer adéquatement l'impact de chacun d'entre elles sur les associations mesurées avec notre variable dépendante.

Article 2

Comme nous avons inclus tous les patients consécutifs admis aux SIP dans ce projet, un même patient pouvait avoir été admis plus d'une fois. Les observations faites chez un même patient ont tendance à être plus corrélées que les valeurs entre patients; nous avons pris cet aspect en compte en utilisant un modèle GEE (*generalized estimating equation*) pour tester les associations entre chaque facteur de risque et le fait d'être anémique au congé. Dans cette étude, tous les facteurs de risques avec un $p < 0.2$ lors de l'analyse bivariée ont été inclus dans le modèle multivarié. De plus, l'effet des variables avec un $p > 0.2$ a aussi été évalué pour un possible effet de confusion et si celui-ci était présent, ces variables ont été ajoutées au modèle final. Pour finir, les variables présentant trop de colinéarité ont été exclues du modèle final (exemple : âge et poids à l'admission). Nous avons ainsi identifié que l'âge au congé (5 à 11 ans et > 15 ans), le sexe (femme), la durée de séjour (> 24 heures), le fait d'être anémique à l'admission ainsi que le fait

d'avoir été admis pour une chirurgie non cardiaque était tous des facteurs de risque statistiquement significatifs de présenter une anémie au congé des SIP. Le fait d'avoir été admis pour une chirurgie cardiaque (patient non-cyanogène) était un facteur protecteur.

Article 3

Au moment de faire l'analyse multivariée pour l'article 3, nous avons dû regrouper plusieurs catégories à cause de nombre limité de patients dans certaines d'entre elles (âge, type de maladie cardiaque, sévérité de la chirurgie, nombre de transfusions, durée de circulation extracorporelle). La taille de notre échantillon a limité la puissance des analyses et par le fait même, nous n'avons pas été en mesure d'identifier d'association statistiquement significative entre les diverses variables indépendantes et l'anémie au congé des SIP. Nos données ne permettent donc pas de conclure qu'il n'existe pas de telle association : d'autres études avec un échantillon plus important seront nécessaires pour examiner les possibles facteurs de risques d'anémie au congé des SIP dans cette population.

Validité externe

Il est aussi important de commenter sur la validité externe des études présentées dans ce mémoire (article 2 et 3). La validité externe d'une étude représente la capacité de généraliser les résultats obtenus de la population à l'étude à la population ciblée (179). La validité externe d'une étude est toujours dépendante de la validité interne de celle-ci. Ayant démontré que la validité interne de nos deux études était satisfaisante dans la section précédente, attardons-nous maintenant à la validité externe.

Pour nos deux études, la population retenue est très représentative de la population que l'on retrouve dans un service de soins intensifs pédiatriques multidisciplinaire typique d'Amérique du Nord. Notre unité est une unité mixte (pédiatrique, chirurgicale et cardiaque) située dans un centre tertiaire où toutes les modalités thérapeutiques sont offertes (greffe d'organes solides, greffe de moelle osseuse, trauma, neurochirurgie, support extracorporel, etc.). De plus, tous les types de chirurgie cardiaque néonatale sont faits dans notre centre, sans égard à la complexité du cas (*Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* score élevé (RACHS-1)). Cela permet une excellente généralisation de nos résultats à plusieurs unités de soins intensifs pédiatriques à

travers le monde. Dans le cas d'unités non mixtes comme les services de SIP cardiaque, la division de nos résultats en fonction de la catégorie d'admission pour l'article 2 et en fonction de la pathologie cardiaque pour l'article 3 permet tout de même une interprétation selon le contexte clinique des patients et des centres.

Cependant, ces études demeurent des études monocentriques et une faiblesse inhérente de ce type d'étude est que les résultats peuvent être influencés par les pratiques locales du centre. Or, les cliniciens de notre centre sont particulièrement sensibilisés à l'impact des transfusions sanguines et appliquent de façon rigoureuse la recommandation de préconiser une stratégie transfusionnelle restrictive, surtout chez les patients non cardiaques. Cette affirmation est soutenue par la concentration d'hémoglobine moyenne pré-transfusion (74-75 g/L) chez notre population médicale et chirurgicale non cardiaque rapportée dans l'article 2. Il est possible que l'application rigoureuse de cette stratégie transfusionnelle conservatrice ait induit une prévalence plus élevée d'anémie au congé. Cela dit, les recommandations pour la population pédiatrique gravement malade non cardiaque étant connues et disponibles depuis plusieurs années, il est peu probable que les pratiques de notre institution aient eu un impact majeur sur la validité externe de notre étude puisque celles-ci sont appliquées dans la majorité des autres unités de SIP. De plus, la prévalence d'anémie rapportée dans l'article 2 est très semblable à ce qui a déjà été rapporté dans la littérature (88, 89, 112). Toutefois, les recommandations pédiatriques concernant les enfants avec cardiopathie sont plus récentes (40) et beaucoup moins bien validées; il sera donc important de confirmer la prévalence d'anémie au congé des SIP chez les patients subissant une chirurgie cardiaque grâce à d'autres études.

D'autres pratiques auraient pu influencer la prévalence d'anémie au congé des SIP. D'abord, il n'est pas commun sur notre unité de traiter l'anémie avec du fer ou un traitement à l'érythropoïétine (EPO) pendant que l'enfant est encore dans la phase aiguë de sa maladie. Bien que les études n'aient pas démontré de bénéfices du fer ou de l'EPO durant cette période (cf. article 1), un service appliquant ces mesures ne pourrait probablement pas assumer que nos résultats sont généralisables à sa population. De plus, pour l'article 3, les pratiques anesthésiques en termes de gestion volémique, de prévention d'hémorragie, d'ultrafiltration et de transfusions de produits sanguins n'étaient pas standardisées et variaient selon l'anesthésiste traitant. Il a

donc été impossible pour nous de décrire celles-ci en détail, limitant ainsi partiellement l'interprétation des données et la généralisation de celles-ci à d'autres services par les lecteurs de l'article.

Cela dit, globalement, nous sommes d'avis que la validité externe de nos études est tout de même très bonne.

Défis rencontrés

Défis de publication

Lorsque nous avons décidé d'étudier l'impact de l'anémie au congé des SIP et plus précisément sa prévalence, une seule étude avait été publiée sur le sujet. Pendant que nous travaillions sur la conception de nos études et la collecte de données, Pierre Demaret et son équipe ont publié 2 études sur le sujet, avec une méthodologie semblable à la nôtre. Cette situation a donné lieu à des ajustements dans nos projets afin de magnifier l'intérêt de nos travaux et de produire des données supplémentaires originales, principalement en examinant spécifiquement la prévalence d'anémie dans une population distincte qui n'avait pas encore été étudiée, soit les enfants survivant à une chirurgie cardiaque. Notre première étude (article 2) confirme la prévalence d'anémie au congé des SIP (entre 50 et 55%) sur la plus grande cohorte étudiée à ce jour (> 4000 patients). De plus, nous avons décrit la prévalence d'anémie chez les survivants des SIP dans une unité mixte (médicale, chirurgicale et chirurgie cardiaque) et avons examiné les résultats en fonction de ces grandes catégories d'admission, démontrant ainsi que la prévalence d'anémie était similaire chez les patients admis pour cause médicale et ceux admis pour une chirurgie cardiaque (à l'exception des patients avec cardiopathie cyanogène), mais plus élevée chez les patients admis pour d'autres procédures chirurgicales. Pour finir, nous avons aussi inclus tous les survivants consécutifs générant aussi de nouvelles données sur la prévalence réelle de l'anémie au congé des SIP. Dans l'article 3, nous avons étudié ce problème chez une population particulièrement à risque de complications neuro-développementales : les patients atteints d'une cardiopathie congénitale subissant une chirurgie cardiaque avant 6 semaines de vie. Bien que la prévalence d'anémie dans cette population soit inférieure à celle de la population pédiatrique

générale ainsi qu'à celle de la population cardiaque dans notre première étude, il n'en demeure pas moins qu'elle est significative : près d'un enfant sur trois quitte les soins intensifs anémique. Ces deux études permettent donc d'appuyer les données déjà disponibles dans la littérature sur le sujet, mais surtout, se distinguent par le fait qu'elles sont les premières à fournir des données sur la prévalence de l'anémie au congé des SIP chez les patients avec cardiopathie congénitale : elles permettront donc d'élaborer des protocoles de recherche pour des études futures sur le sujet.

Réflexions pour de futures études

Le but des études présentées dans ce mémoire étant de générer des données préliminaires qui serviront à la création d'études prospectives examinant l'association entre l'anémie au congé des SIP et le pronostic neurodéveloppemental, il est pertinent de souligner quelques réflexions issues des résultats des celles-ci :

- 1) D'abord, tel qu'énoncé ci-haut, il sera important d'homogénéiser la population à l'étude dans les futures études visant à évaluer l'impact de l'anémie au congé des soins intensifs. En effet, un patient atteint d'une maladie chronique causant de l'anémie (cancer, insuffisance rénale chronique, etc.) ne peut être comparé à un enfant en bonne santé préalable, admis aux SIP pour un épisode infectieux par exemple. La cause de leur anémie est extrêmement différente tout comme la prévention et le traitement de celle-ci.
- 2) Aux soins intensifs, l'impact du volume plasmatique sur la valeur d'hémoglobine peut être important (hémodilution et hémococoncentration). Dans de futures études, l'inclusion de la valeur de l'hématocrite dans les valeurs collectées pourra nous aider à mieux comprendre et décrire ce problème comme étiologie possible de l'anémie.
- 3) Pour finir, il sera intéressant pour de futures études de classer les résultats selon la sévérité de l'anémie (légère, modérée, sévère) selon des critères établis. Dans nos deux articles, nous avons défini l'anémie en fonction de la valeur seuil pour l'anémie légère et n'avons pas sous-divisé les patients anémiques en sous catégorie selon la sévérité de leur anémie. Cette approche, bien qu'utile pour bien décrire la prévalence

du problème, pourra d’être raffinée pour de futures études afin d’évaluer s’il existe une association entre la sévérité de l’anémie et les conséquences sur le neurodéveloppement, mais aussi afin d’adapter les options thérapeutiques en fonction de la sévérité. Il serait dommageable d’appliquer le même traitement à tous les patients : un patient de 5 ans avec une hémoglobine à 100 g/L ne devrait pas être traité comme un patient du même âge avec une hémoglobine à 79g/L. Les barèmes établis par l’Organisation mondiale de la Santé pourraient être utilisés à cet égard.

Tableau 2. – Sévérité de l’anémie selon l’âge et l’hémoglobine (g/L)

Population	Légère	Modérée	Sévère
6 à 59 mois	100-109	70-99	< 70
5 à 11 ans	110-114	80-109	< 80
12 à 14 ans	110-119	80-109	< 80
> 15 ans (femme)	110-119	80-109	< 80
> 15 ans (homme)	110-129	80-109	< 80

Adapté à partir des recommandations de l’OMS (12)

Chapitre 6 – Directions futures

Les données que nous avons obtenues sur la prévalence d'anémie au congé des SIP concordent avec celles rapportées dans la littérature pour la population pédiatrique. Il ne fait maintenant aucun doute que l'anémie au congé des soins intensifs est un problème prévalent qui touche plus de la moitié des enfants survivant à une maladie critique. Cependant, la trajectoire de ce problème, sa physiopathologie et l'impact de cette complication à long terme demeurent inconnus. C'est pourquoi nous avons mis sur pied l'étude AaPCI, projet de recherche auquel je contribue à titre de médecin œuvrant dans la clinique post-SIP où sont vus ces patients, ainsi qu'à titre d'étudiante en recherche pour la gestion de l'étude.

AaPCI- Anemia after Pediatric Critical Illness

L'étude AaPCI (Anemia after Pediatric Critical Illness), actuellement en cours, a été bâtie dans le but de préciser la trajectoire de l'anémie détectée au congé des SIP, de préciser sa physiopathologie et d'étudier les complications à moyen et long terme qui y sont associées. Il s'agit d'une étude prospective débutée depuis novembre 2019 au CHU Sainte-Justine. Ci-dessous se trouve un bref survol des principales questions de recherche et de la méthodologie du projet en cours.

Objectifs primaires et secondaires

Objectif primaire

L'objectif primaire de cette étude est de déterminer s'il existe une association entre la présence d'anémie au congé des soins intensifs et les issues neurocognitives 1 an après la sortie des soins intensifs. L'évaluation neurocognitive est faite par des neuropsychologues et est basée sur une série de tests dont la validité a déjà été bien établie (voir Annexe 1). L'hypothèse est que l'anémie au congé des soins intensifs est associée à une fonction neurocognitive inférieure en comparaison aux enfants non anémiques au congé.

Objectifs secondaires

- 1) Déterminer l'association entre l'anémie au congé des soins intensifs et la qualité de vie 2, 6 et 12 mois après le congé. La qualité de vie sera évaluée via les questionnaires *Pediatric Quality of Life Inventory* (Peds QL™)(181) adapté en fonction de l'âge de l'enfant. *Hypothèse : l'anémie au congé des soins intensifs est associée à une qualité de vie diminuée.*
- 2) Déterminer la persistance de l'anémie à 2, 6 et 12 mois après les soins intensifs. L'anémie sera définie selon les critères de l'Organisation mondiale de la Santé pour les enfants de plus de 6 mois et selon le *Nelson Textbook of Pediatrics* pour ceux de moins de 6 mois (12, 148). Des prises de sang seront faites à chaque rendez-vous de suivi, seulement si l'enfant était anémique au dernier point de mesure. *Hypothèse : la prévalence d'anémie chez les survivants aux soins intensifs diminuera progressivement pendant l'année de suivi.*
- 3) Déterminer la physiopathologie de l'anémie chez les enfants survivant à une maladie chronique. Lors des prises de sang chez les enfants anémiques, nous mesurerons le niveau de fer, la transferrine, la proportion de saturation de la transferrine, la ferritine, la concentration de certains marqueurs inflammatoires (IL-6, CRP), ainsi que l'EPO et l'hepcidine. *Hypothèse : il existe trois sous-groupes de patients anémiques, soit ceux avec un déficit en fer, ceux avec une anémie secondaire à l'inflammation et ceux avec une combinaison d'un déficit en fer et d'inflammation.*
- 4) Déterminer les facteurs de risques associés à l'anémie au congé des soins intensifs. *Hypothèse: l'anémie au congé des soins intensifs est associée à l'anémie à l'admission aux soins intensifs, la sévérité de la maladie, l'âge et la quantité de sang prélevé durant le séjour aux soins intensifs.*

Méthodes

Critères inclusions/exclusions

Nous incluons les enfants:

- 1) De moins de 18 ans; ET
- 2) Ayant séjourné aux soins intensifs au moins 4 jours; ET

- 3) Ayant eu besoin de ventilation mécanique invasive pour \geq de 48 heures OU de 4 jours de ventilation mécanique non invasive (défini comme une lunette nasale haut débit \geq 2 L/kg/min ou un CPAP/BIPAP).

Nous excluons les enfants:

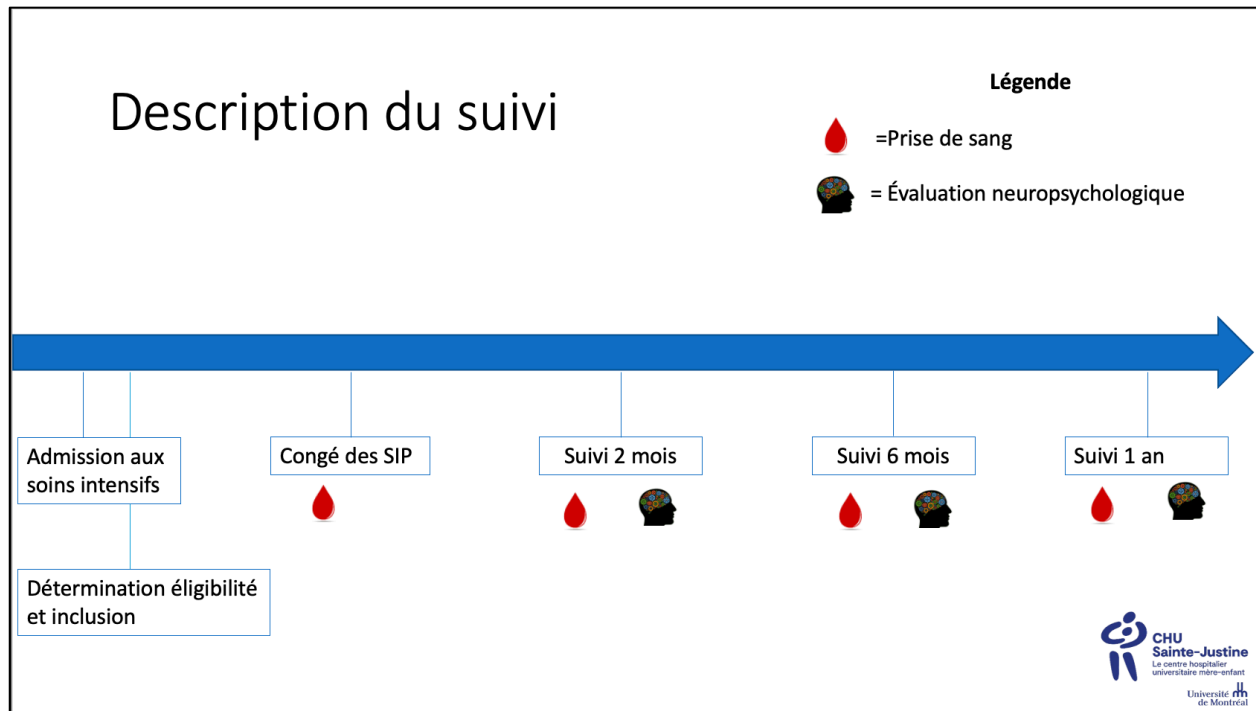
- 1) Ayant subi une chirurgie cardiaque pour une maladie cardiaque congénitale;
- 2) Ayant un désordre hématologique préexistant causant de l'anémie;
- 3) Étant traités avec des médicaments immunosuppresseurs ou cytotoxiques pouvant causer de l'anémie;
- 4) Ayant une insuffisance rénale aiguë ou chronique nécessitant une thérapie de remplacement rénale à l'admission aux soins intensifs
- 5) Ayant une atteinte neurologique significative préalable à l'admission aux SIP, définie comme un score au Pediatric Cerebral Performance Category (PCPC) $>$ 3
- 6) Ne parlant pas anglais ou français (parents ou patient).

L'anémie ne fait pas partie des critères de recrutement. Une fois le patient recruté, nous déterminerons si le patient est anémique ou pas dans un deuxième temps. Les patients non anémiques deviendront notre groupe contrôle pour évaluer l'impact de l'anémie.

Cadre

Suite à la détermination de leur éligibilité lors de leur séjour aux soins intensifs, les patients seront approchés par l'équipe de recherche et recrutés pour l'étude. Les données entourant leur hospitalisation seront récoltées à ce moment. Par la suite, ces patients seront revus à la clinique de suivi post SIP 2, 6 et 12 mois après leur congé : ils seront évalués par un pédiatre intensiviste et verront ensuite un neuropsychologue pour les évaluations neurocognitives.

Figure 1. – Suivi prévu pour l'étude



Recrutement anticipé : Notre taille d'échantillon est de 280 patients pour détecter une différence de 0.4 sur les scores neurocognitifs standardisés (équivalent de 0.4 sur une déviation standard de 1) entre les patients anémiques et le groupe contrôle et en prenant en compte une perte au suivi de 25%.

Ce projet a été accepté par le comité d'éthique de CHU Sainte-Justine.

État d'avancement du projet

L'étude a débuté en novembre 2019. Cependant, la pandémie liée à la COVID-19 a causé un ralentissement considérable du recrutement : celui-ci a été arrêté de mars 2020 à juillet 2020 ainsi que de janvier à février 2021, ce qui correspond à un arrêt total de 6 mois. De plus, certaines visites ont dû être annulées (principalement des visites de suivi à 2 mois), reportées ou ont été faites en télé-médecine. La pandémie a aussi eu un impact sur le travail de l'équipe de recherche, en limitant le personnel disponible sur place. Cela a eu pour effet que le recrutement de plusieurs patients a été manqué (cf. Figure 2-ci joint). Des mesures ont été mises en place depuis lors pour améliorer le recrutement (suivi hebdomadaire avec l'équipe de recherche).

Figure 2. – Recrutement (Mai 2021)

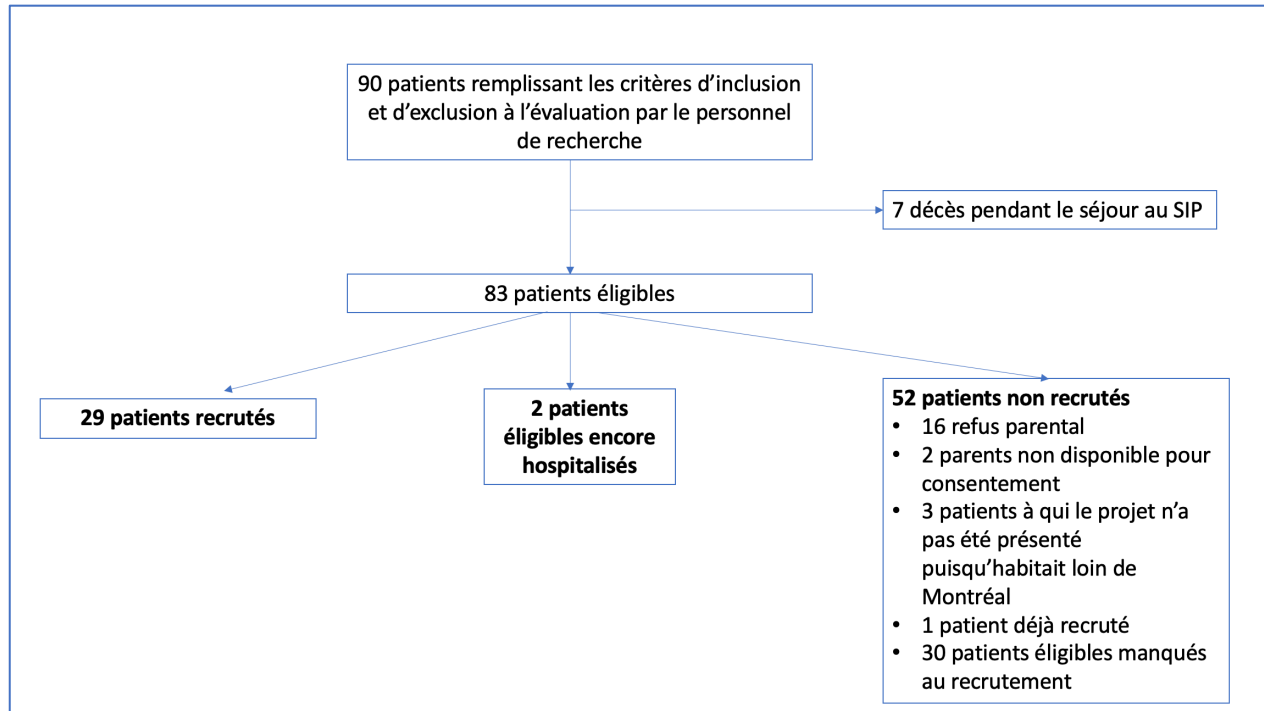


Tableau 1. – Suivi avancement du projet- Mai 2021 (n=29)

	Congé SIP	2 mois	6 mois	12 mois
Visite médicale faite	NA	13 ^a	18 ^b	15
Visite médicale prévue	NA	3	8	12
Présence d'anémie	18/29 (62.1%)	2/10 (20%)	3/7 (42.8%)	2/3 (66%)

2 patients ont été perdus au suivi entre le moment de leur congé des SIP et le suivi de 2 mois (1 décès et 1 refus)

^a 11 rendez-vous sautés à cause de la COVID

^b 1 rendez-vous sauté à cause de la COVID

Dans le tableau 1 ci-dessus se trouvent les résultats préliminaires en ce qui concerne la prévalence d'anémie aux différents points de mesure. Le suivi à 1 an en neuropsychologie a été complété pour 15 patients. Sur ces 15 patients, 5 (33,3%) présentaient des résultats déficitaires dans un ou plusieurs domaines. Il est trop tôt pour interpréter ces données en fonction du statut du patient (anémique ou pas).

Autres études

Après avoir déterminé la trajectoire et l'impact de l'anémie au congé des soins intensifs, les prochaines étapes seront de déterminer comment nous pouvons adresser ce problème si celui-ci s'associe avec des effets néfastes.

D'abord, en termes de prévention, il sera important d'établir des guides cliniques afin de limiter les pertes sanguines aux soins intensifs. On peut penser par exemple à une aide électronique à la décision médicale qui pourrait aviser le clinicien lorsque celui-ci prescrit des tests de laboratoire afin de porter à son attention le volume sanguin qui sera prélevé et lui permettre d'évaluer la pertinence de ces tests. Cette aide électronique à la décision médicale pourrait aussi rappeler aux cliniciens quotidiennement de réévaluer l'intérêt des voies centrales/canules artérielles comme il a été démontré que ces équipements sont associés à plus de prélèvements (65). Il serait aussi intéressant de préconiser la réalisation de prélèvements sanguins par microméthode, permettant ainsi de faire les mêmes laboratoires, mais avec des quantités moindres de sang. Une étude prospective sous le format pré-post implantation de ces guides cliniques serait le devis idéal pour étudier l'impact de ces changements de pratique sur la prévalence d'anémie au congé des soins intensifs.

Par la suite, en termes de traitement, plusieurs études futures sont envisageables en fonction des résultats obtenus lors de l'étude AaPCI en ce qui a trait à la physiopathologie de cette anémie. En effet, en déterminant la trajectoire de l'anémie, son origine (inflammatoire, ferriprive, mixte) et ses facteurs de risques, on peut envisager des études futures sous forme d'essais cliniques randomisés évaluant par exemple l'intérêt d'un traitement de fer IV ou PO vs placebo chez les patients anémiques en utilisant l'hepcidine comme marqueur pour évaluer la pertinence de ce traitement et sa voie d'administration optimale. On peut aussi imaginer une étude semblable évaluant l'intérêt d'une transfusion de globules rouges au congé de l'hôpital ou encore, l'intérêt d'un traitement d'EPO pour les patients présentant un profil plutôt inflammatoire. De plus, l'étude AaPCI permettra d'identifier si certaines populations sont plus à risque d'anémie persistante après leur congé des soins intensifs et d'évaluer des options thérapeutiques adaptées à ces sous-populations. Par contre, sans données préliminaires, ces études sont prématurées; une

meilleure compréhension du problème qu'est l'anémie au congé des soins intensifs est nécessaire avant d'entreprendre des études sur le traitement de cette condition.

Pour finir, tel qu'énoncé plus haut, il n'existe actuellement aucune recommandation quant au suivi de l'anémie au congé des soins intensifs. Nous sommes d'avis qu'il s'agit d'une complication méconnue par les médecins de première ligne (médecins de famille et pédiatres) et que par conséquent, peu incorporent un suivi systématique de l'hémoglobine chez les patients survivant à une maladie critique. Après avoir obtenu des données sur la trajectoire de l'anémie suite à une maladie critique, nous prévoyons utiliser les résultats de nos recherches pour développer des recommandations à ce sujet afin de mieux outiller les médecins de ces patients en milieu communautaire.

Chapitre 7 – Conclusion

L'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques est un problème extrêmement prévalent tant dans la population pédiatrique médicale que dans la population cardiaque. Ce mémoire présente 2 études appuyant cette affirmation. Malgré certaines limitations, nos études sont les premières à décrire ce problème sur une grande population de SIP mixte (médical, chirurgicale et chirurgicale cardiaque) et à rapporter spécifiquement l'importance du problème chez la population néonatale ayant subi une chirurgie cardiaque. De plus, elles identifient les facteurs de risques possiblement associés à l'anémie au congé des SIP et elles génèrent de nouvelles données essentielles à la rédaction de protocoles pour de futures études prospectives.

La physiopathologie de cette anémie, son évolution dans le temps ainsi que les impacts de celle-ci sur les survivants des soins intensifs sont encore inconnus. L'anémie, dans d'autres contextes, s'associe à des complications importantes telles que des retards de développement, de la fatigue importante ainsi qu'une diminution de la qualité de vie. Dans l'ère actuelle où la très grande majorité des enfants survivent aux soins intensifs pédiatriques, il est primordial d'étudier l'impact de la maladie critique sur la récupération et le devenir futur de ces enfants. Si le fait d'être anémique au congé des SIP altère le devenir à long terme des survivants, il est capital d'évaluer adéquatement l'approche préventive et thérapeutique à suivre pour améliorer le pronostic de ces enfants.

La prochaine étape est donc d'évaluer prospectivement la trajectoire, la physiopathologie et l'impact de l'anémie chez les enfants survivant aux SIP tel que nous le faisons actuellement avec le projet AaPCI présenté brièvement dans ce mémoire. Si effectivement cette anémie s'associe à un devenir défavorable, il faudra évaluer quelle est la meilleure option thérapeutique pour traiter ce problème via un ou des essais cliniques randomisés. Il faudra aussi élargir ces études à la population cardiaque, plus à risque d'atteinte neuro-développementale et plus hétérogène en termes de facteurs de risques.

L'objectif final de ce programme de recherche est de créer des recommandations pour la prévention, le suivi et le traitement de l'anémie au congé des soins intensifs pédiatriques.

Références bibliographiques

1. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals*. Crit Care Med. 2014;42(9):2101-8.
2. Halpern NA. Critical Care Statistics: Society of Critical Care Medicine; [Available from: <https://www.sccm.org/Communications/Critical-Care-Statistics>].
3. 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.
4. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(10):1049-57.
5. Hébert 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. New England Journal of Medicine. 1999;340(6):409-17.
6. Lacroix J, Hébert 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.
7. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. New England Journal of Medicine. 2013;368(1):11-21.
8. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. N Engl J Med. 2014;371(15):1381-91.
9. Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, McClelland DB. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. Intensive Care Med. 2006;32(8):1206-13.
10. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. Intensive Care Med. 2006;32(1):100-9.
11. Jutras C, Charlier J, François T, Du Pont-Thibodeau G. Anemia in Pediatric Critical Care. International Journal of Clinical Transfusion Medicine. 2020;8:23-33.

12. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health organization; 2011[Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22&isAllowed=y].
13. 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.
14. 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.
15. Ozier Y, Aubron C, Nguyen BV. [Hospital-acquired anemia: Facts, consequences and prevention]. *Transfus Clin Biol*. 2016;23(4):185-91.
16. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin*. 2012;28(3):333-43, v.
17. Behera B, Singh RI, Xess I, Mathur P, Hasan F, Misra MC. *Candida rugosa*: a possible emerging cause of candidaemia in trauma patients. *Infection*. 2010;38(5):387-93.
18. Darveau M, Denault AY, Blais N, Notebaert E. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care*. 2004;8(5):356-62.
19. Sloniewsky D. Anemia and transfusion in critically ill pediatric patients: a review of etiology, management, and outcomes. *Crit Care Clin*. 2013;29(2):301-17.
20. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, et al. Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med*. 2010;36(6):1044-8.
21. Demaret P, Loeckx I, Mulder A, Devos P, Lebrun F. [Anemia in the critically ill child and adult: a narrative review]. *Rev Med Liege*. 2014;69(1):26-34.
22. Burnum JF. Medical vampires. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1250-1.
23. Packer ME, Thorne CJ, Arora N. Blood sampling on the intensive care unit. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(1):S262-S3.

24. Liniewska G, Melvin JR, Becker B, Mosher BD, Morrison CA, Kepros JP. Iatrogenic blood loss in the ICU. *Chest Conference: CHEST*. 2010;138(4).
25. Johnson A, Hoch A, Bateman S, Valentine S. Reducing phlebotomy-induced blood loss in the PICU: A quality improvement study. *Critical Care Medicine*. 2015;43(12):200.
26. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(1):22-7.
27. Nexo E, Christensen NC, Olesen H. Volume of blood removed for analytical purposes during hospitalization of low-birthweight infants. *Clin Chem*. 1981;27(5):759-61.
28. Bushell LC, Hewson M. Phlebotomy practice at wellington nicu-a retrospective audit. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2014;50:73.
29. Foulke GE, Harlow DJ. Effective measures for reducing blood loss from diagnostic laboratory tests in intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1989;17(11):1143-5.
30. Dolman HS, Evans K, Zimmerman LH, Lavery T, Baylor AE, Wilson RF, et al. Impact of minimizing diagnostic blood loss in the critically ill. *Surgery*. 2015;158(4):1083-7; discussion 7-8.
31. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care*. 2010;14(2):213.
32. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(5):1618-23.
33. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32(1):39-52.
34. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, Trottier SJ, Parkar N, Veremakis C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2249-54.
35. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.

36. Vossoughi S, Perez G, Whitaker BI, Fung MK, Stotler B. Analysis of pediatric adverse reactions to transfusions. *Transfusion*. 2018;58(1):60-9.
37. Tyrrell CT, Bateman ST. Critically ill children: to transfuse or not to transfuse packed red blood cells, that is the question. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(2):204-9.
38. Francois T, Emeriaud G, Karam O, Tucci M. Transfusion in children with acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med*. 2019;7(19):511.
39. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Ducruet T, Lacroix J. Survey on stated transfusion practices in PICUs*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(5):409-16.
40. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9):884-98.
41. Shah A, Wray K, James T, Shine B, Morovat R, Stanworth S, et al. Serum hepcidin potentially identifies iron deficiency in survivors of critical illness at the time of hospital discharge. *Br J Haematol*. 2018.
42. Shah A, Fisher SA, Wong H, Roy NB, McKechnie S, Doree C, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Crit Care*. 2019;49:162-71.
43. Muñoz M, Breymann C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008;94(3):172-83.
44. Litton E, Baker S, Erber WN, Farmer S, Ferrier J, French C, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial : A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med*. 2016;42(11):1715-22.
45. Pieracci FM, Stovall RT, Jaouen B, Rodil M, Cappa A, Burlew CC, et al. A multicenter, randomized clinical trial of IV iron supplementation for anemia of traumatic critical illness*. *Crit Care Med*. 2014;42(9):2048-57.

46. Uijterschout L, Swinkels DW, Akkermans MD, Zandstra T, Nuijsink M, Hendriks D, et al. The value of soluble transferrin receptor and hepcidin in the assessment of iron status in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13(6):639-44.
47. Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, Lee HK, Kim BK. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/log ferritin index in anemic patients with nonhematologic malignancy and chronic inflammation. *Clin Chem*. 2002;48(7):1118-21.
48. Girelli D, Nemeth E, Swinkels DW. Hepcidin in the diagnosis of iron disorders. *Blood*. 2016;127(23):2809-13.
49. Litton E, Baker S, Erber W, Farmer S, Ferrier J, French C, et al. Hepcidin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: a nested cohort study. *J Intensive Care*. 2018;6:60.
50. Corwin HL. The role of erythropoietin therapy in the critically ill. *Transfus Med Rev*. 2006;20(1):27-33.
51. Lacroix J, Toledano B. Erythropoietin for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):123-4.
52. Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(1).
53. Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, Weingart O, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Cd003407.
54. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Shapiro MJ, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(22):2827-35.
55. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, May A, Pearl RG, Heard S, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2007;357(10):965-76.
56. Mesgarpour B, Heidinger BH, Roth D, Schmitz S, Walsh CD, Herkner H. Harms of off-label erythropoiesis-stimulating agents for critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8(8):Cd010969.

57. Jacobs BR, Lyons K, Brill R. Erythropoietin therapy in children with bronchiolitis and anemia. *Pediatr Crit Care Med*. 2003;4(1):44-8.
58. Organization WH. Global Forum for Blood Safety: Patient Blood Management Dubai2011[Available from: https://www.who.int/bloodsafety/events/gfbs_01_pbm_concept_paper.pdf?ua=1.
59. Sullivan HC, Roback JD. The pillars of patient blood management: key to successful implementation (Article, p. 2840). *Transfusion*. 2019;59(9):2763-7.
60. Whitehead NS, Williams LO, Meleth S, Kennedy SM, Ubaka-Blackmoore N, Geaghan SM, et al. Interventions to prevent iatrogenic anemia: a Laboratory Medicine Best Practices systematic review. *Crit Care*. 2019;23(1):278.
61. Siegal DM, Manning N, Jackson Chornenki NL, Hillis CM, Heddle NM. Devices to Reduce the Volume of Blood Taken for Laboratory Testing in ICU Patients: A Systematic Review. *J Intensive Care Med*. 2018:885066618810374.
62. Eaton KP, Levy K, Soong C, Pahwa AK, Petrilli C, Ziembra JB, et al. Evidence-Based Guidelines to Eliminate Repetitive Laboratory Testing. *JAMA Intern Med*. 2017;177(12):1833-9.
63. Smoller BR, Kruskal MS. Phlebotomy for diagnostic laboratory tests in adults. Pattern of use and effect on transfusion requirements. *N Engl J Med*. 1986;314(19):1233-5.
64. Kurniali PC, Curry S, Brennan KW, Velletri K, Shaik M, Schwartz KA, et al. A retrospective study investigating the incidence and predisposing factors of hospital-acquired anemia. *Anemia*. 2014;2014:634582.
65. Low LL, Harrington GR, Stoltzfus DP. The effect of arterial lines on blood-drawing practices and costs in intensive care units. *Chest*. 1995;108(1):216-9.
66. Rickard CM, Couchman BA, Schmidt SJ, Dank A, Purdie DM. A discard volume of twice the deadspace ensures clinically accurate arterial blood gases and electrolytes and prevents unnecessary blood loss. *Crit Care Med*. 2003;31(6):1654-8.
67. Gleason E, Grossman S, Campbell C. Minimizing diagnostic blood loss in critically ill patients. *Am J Crit Care*. 1992;1(1):85-90.

68. Peruzzi WT, Parker MA, Lichtenthal PR, Cochran-Zull C, Toth B, Blake M. A clinical evaluation of a blood conservation device in medical intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1993;21(4):501-6.
69. Harber CR, Sosnowski KJ, Hegde RM. Highly conservative phlebotomy in adult intensive care--a prospective randomized controlled trial. *Anaesth Intensive Care*. 2006;34(4):434-7.
70. MacIsaac CM, Presneill JJ, Boyce CA, Byron KL, Cade JF. The influence of a blood conserving device on anaemia in intensive care patients. *Anaesth Intensive Care*. 2003;31(6):653-7.
71. Thorpe S, Thomas AN. The use of a blood conservation pressure transducer system in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2000;55(1):27-31.
72. Mukhopadhyay A, See KC, Chan YH, Yip HS, Phua J. Effect of a blood conservation device in patients with preserved admission haemoglobin in the intensive care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2011;39(3):426-30.
73. Widness JA, Kulhavy JC, Johnson KJ, Cress GA, Kromer IJ, Acarregui MJ, et al. Clinical performance of an in-line point-of-care monitor in neonates. *Pediatrics*. 2000;106(3):497-504.
74. Mahieu L, Marien A, De Dooy J, Mahieu M, Mahieu H, Van Hoof V. Implementation of a multi-parameter Point-of-Care-blood test analyzer reduces central laboratory testing and need for blood transfusions in very low birth weight infants. *Clin Chim Acta*. 2012;413(1-2):325-30.
75. Weber CF, Gorlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-47.
76. Sedrak MS, Patel MS, Ziembra JB, Murray D, Kim EJ, Dine CJ, et al. Residents' self-report on why they order perceived unnecessary inpatient laboratory tests. *J Hosp Med*. 2016;11(12):869-72.
77. Sadowski BW, Lane AB, Wood SM, Robinson SL, Kim CH. High-Value, Cost-Conscious Care: Iterative Systems-Based Interventions to Reduce Unnecessary Laboratory Testing. *Am J Med*. 2017;130(9):1112 e1- e7.
78. Vidyarthi AR, Hamill T, Green AL, Rosenbluth G, Baron RB. Changing resident test ordering behavior: a multilevel intervention to decrease laboratory utilization at an academic medical center. *Am J Med Qual*. 2015;30(1):81-7.

79. Newman DB, Siontis KC, Chandrasekaran K, Jaffe AS, Kashiwagi DT. Intervention to reduce inappropriate ionized calcium ordering practices: a quality-improvement project. *Perm J*. 2015;19(1):49-51.
80. Calderon-Margalit R, Mor-Yosef S, Mayer M, Adler B, Shapira SC. An administrative intervention to improve the utilization of laboratory tests within a university hospital. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(3):243-8.
81. Dewan M, Galvez J, Polsky T, Kreher G, Kraus B, Ahumada L, et al. Reducing Unnecessary Postoperative Complete Blood Count Testing in the Pediatric Intensive Care Unit. *Perm J*. 2017;21:16-051.
82. Woods-Hill CZ, Fackler J, Nelson McMillan K, Ascenzi J, Martinez DA, Toerper MF, et al. Association of a Clinical Practice Guideline With Blood Culture Use in Critically Ill Children. *JAMA Pediatr*. 2017;171(2):157-64.
83. Dwivedi S, Bhalla R, Hoover DR, Weinstein MP. Discarding the initial aliquot of blood does not reduce contamination rates in intravenous-catheter-drawn blood cultures. *J Clin Microbiol*. 2009;47(9):2950-1.
84. Joseph B, Haider A, Rhee P. Non-invasive hemoglobin monitoring. *Int J Surg*. 2016;33(Pt B):254-7.
85. Phillips MR, Khoury AL, Bortsov AV, Marzinsky A, Short KA, Cairns BA, et al. A noninvasive hemoglobin monitor in the pediatric intensive care unit. *J Surg Res*. 2015;195(1):257-62.
86. Kamel MM, Hasanin A, Nawar B, Mostafa M, Jacob VF, Elhadi H, et al. Evaluation of noninvasive hemoglobin monitoring in children with congenital heart diseases. *Paediatr Anaesth*. 2020.
87. Park YH, Lee JH, Song HG, Byon HJ, Kim HS, Kim JT. The accuracy of noninvasive hemoglobin monitoring using the radical-7 pulse CO-Oximeter in children undergoing neurosurgery. *Anesth Analg*. 2012;115(6):1302-7.
88. Demaret P, Karam O, Tucci M, Lacroix J, Behal H, Duhamel A, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):107.
89. Demaret P, Valla FV, Behal H, Mimouni Y, Baudalet JB, Karam O, et al. Anemia at Discharge From the PICU: A Bicenter Descriptive Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(9):e400-e9.

90. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, Argent A, Carson JL, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in General Critically Ill Children Based on Hemoglobin and/or Physiologic Thresholds From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9S Suppl 1):S98-S113.
91. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, Henrichs KF, Wang H, Powers KS, et al. Outcomes Using a Conservative Versus Liberal Red Blood Cell Transfusion Strategy in Infants Requiring Cardiac Operation. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):206-14.
92. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatr Int*. 2012;54(5):669-75.
93. Yang L, Liu JM, Ye RW, Hong SX, Zheng JC, Ren AG. [Correlation on hemoglobin concentration and the development of cognition among pre-school children]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2010;31(4):389-93.
94. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr*. 1986;6:13-40.
95. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol*. 2002;27(2):85-92.
96. Dallman PR. Manifestations of iron deficiency. *Semin Hematol*. 1982;19(1):19-30.
97. Patel R, Sabat S, Kanekar S. Imaging Manifestations of Neurologic Complications in Anemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(4):733-56.
98. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(2):CD001444.
99. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD001444.
100. Kapoor RK, Kumar A, Chandra M, Misra PK, Sharma B, Awasthi S. Cardiovascular responses to treadmill exercise testing in anemia. *Indian Pediatr*. 1997;34(7):607-12.
101. Walsh TS, Wyncoll DL, Stanworth SJ. Managing anaemia in critically ill adults. *BMJ*. 2010;341:c4408.

102. Lasocki S, Chudeau N, Papet T, Tartiere D, Roquilly A, Carlier L, et al. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Critical care (London, England)*. 2014;18(5):542-.
103. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1906-12.
104. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, Boyd JA, Griffith DM, Huby G, et al. Increased Hospital-Based Physical Rehabilitation and Information Provision After Intensive Care Unit Discharge: The RECOVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):901-10.
105. Lasocki S, Chudeau N, Papet T, Tartiere D, Roquilly A, Carlier L, et al. Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2014;18(5):542.
106. Shah A, Wray K, James T, Shine B, Morovat R, Stanworth S, et al. Serum hepcidin potentially identifies iron deficiency in survivors of critical illness at the time of hospital discharge. *Br J Haematol*. 2019;184(2):279-81.
107. Abdullah KZ, S.; Parkin, P; Grenier, D. Iron-deficiency anemia in children: Canadian Pediatric Surveillance Program; 2011[Available from: <https://www.cpsp.cps.ca/uploads/publications/RA-iron-deficiency-anemia.pdf>.
108. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-9.
109. Warner MA, Hanson AC, Frank RD, Schulte PJ, Go RS, Storlie CB, et al. Prevalence of and Recovery From Anemia Following Hospitalization for Critical Illness Among Adults. *JAMA Netw Open*. 2020;3(9):e2017843.
110. Warner MA, Kor DJ, Frank RD, Dinglas VD, Mendez-Tellez P, Himmelfarb CRD, et al. Anemia in Critically Ill Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome and Posthospitalization Physical Outcomes. *J Intensive Care Med*. 2021;36(5):557-65.
111. Ngo QN, Matsui DM, Singh RN, Zelcer S, Kornecki A. Anemia among Pediatric Critical Care Survivors: Prevalence and Resolution. *Crit Care Res Pract*. 2013;2013:684361.

112. Allnutt B, Stanworth S, Ray S. Prevalence of anaemia in patients discharged from the paediatric intensive care unit. *Transfus Med.* 2020;30(6):513-4.
113. von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med.* 1999;27(12):2630-9.
114. Jackson Chornenki NL, James TE, Barty R, Liu Y, Rochweg B, Heddle NM, et al. Blood loss from laboratory testing, anemia, and red blood cell transfusion in the intensive care unit: a retrospective study. *Transfusion.* 2020;60(2):256-61.
115. Francois TS, M; Charlier, J; Toledano, B; Dessureault, J; Al Omar, S; Lacroix, J; Du-Pont Thidodeau, G. Proceedings of Reanimation 2021, the French Intensive Care Society International Congress. *Ann Intensive Care.* 2021;11(Suppl 1):FC-108.
116. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology.* 2011;114(3):688-94.
117. Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr.* 2001;131(2s-2):649S-66S; discussion 66S-68S.
118. Sherriff A, Emond A, Bell JC, Golding J. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Archives of disease in childhood.* 2001;84(6):480-5.
119. Baker RD, Greer FR. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics.* 2010;126(5):1040-50.
120. Halterman JS, Kaczorowski JM, Aligne CA, Auinger P, Szilagyi PG. Iron deficiency and cognitive achievement among school-aged children and adolescents in the United States. *Pediatrics.* 2001;107(6):1381-6.
121. McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):931-45.
122. Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics.* 1989;84(1):7-17.

123. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, Armony-Sivan R, Dodge NC, Angelilli ML, et al. Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy. *Pediatrics*. 2010;126(2):e427-34.
124. Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics*. 2003;112(4):846-54.
125. Lukowski AF, Koss M, Burden MJ, Jonides J, Nelson CA, Kaciroti N, et al. Iron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of long-term deficits in executive function and recognition memory. *Nutr Neurosci*. 2010;13(2):54-70.
126. Lozoff B, Jimenez E, Wolf AW. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med*. 1991;325(10):687-94.
127. Lozoff B, Jimenez E, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics*. 2000;105(4):E51.
128. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2013;185(17):E791-802.
129. Wang B, Zhan S, Gong T, Lee L. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(6):Cd001444.
130. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet*. 2007;370(9586):511-20.
131. Kapoor RK, Kumar A, Chandra M, Misra PK, Sharma B, Awasthi S. Cardiovascular responses to treadmill exercise testing in anemia. *Indian Pediatr*. 1997;34(7):607-12.
132. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference*. *Critical Care Medicine*. 2012;40(2):502-9.
133. Kachmar AG, Irving SY, Connolly CA, Curley MAQ. A Systematic Review of Risk Factors Associated With Cognitive Impairment After Pediatric Critical Illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(3):e164-e71.

134. Schaefer C, von Rhein M, Knirsch W, Huber R, Natalucci G, Caflisch J, et al. Neurodevelopmental outcome, psychological adjustment, and quality of life in adolescents with congenital heart disease. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(12):1143-9.
135. Huisenga D, La Bastide-Van Gemert S, Van Bergen A, Sweeney J, Hadders-Algra M. Developmental outcomes after early surgery for complex congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(1):29-46.
136. Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, Donath SM, Hunt RW, Galea MP, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease. *Pediatrics.* 2010;125(4):e818-27.
137. Werninger I, Ehrlert M, Wehrle FM, Landolt MA, Polentarutti S, Valsangiacomo Buechel ER, et al. Social and Behavioral Difficulties in 10-Year-Old Children With Congenital Heart Disease: Prevalence and Risk Factors. *Front Pediatr.* 2020;8:604918.
138. Abda A, Bolduc ME, Tsimicalis A, Rennick J, Vatcher D, Brossard-Racine M. Psychosocial Outcomes of Children and Adolescents With Severe Congenital Heart Defect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol.* 2019;44(4):463-77.
139. Demaret P, Karam O, Labreuche Bst J, Chiusolo F, Mayordomo Colunga J, Erickson S, et al. How 217 Pediatric Intensivists Manage Anemia at PICU Discharge: Online Responses to an International Survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(6):e342-e53.
140. Shah A, Marian I, Dutton SJ, Barber VS, Griffith DM, McKechnie SR, et al. INtravenous Iron to Treat Anaemia following CriTical care (INTACT): A protocol for a feasibility randomised controlled trial. *Journal of the Intensive Care Society.*0(0):1751143719870080.
141. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):39-45.
142. de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, Sojak V, Zwaginga JJ, Wolterbeek R, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013;39(11):2011-9.

143. Cholette JM, Willems A, Valentine SL, Bateman ST, Schwartz SM, Pediatric Critical Care T, et al. Recommendations on RBC Transfusion in Infants and Children With Acquired and Congenital Heart Disease From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(9S Suppl 1):S137-S48.
144. Dallman MD, Liu X, Harris AD, Hess JR, Edelman BB, Murphy DJ, et al. Changes in transfusion practice over time in the PICU. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(9):843-50.
145. Ai Y, Zhao SR, Zhou G, Ma X, Liu J. Hemoglobin status associated with performance IQ but not verbal IQ in Chinese preschool children. *Pediatrics International*. 2012;54(5):669-75.
146. Patel R, Sabat S, Kanekar S. Imaging Manifestations of neurologic complications in anemia. *Hematology/Oncology Clinics*. 2016;30(4):733-56.
147. Rao PS. Management of Congenital Heart Disease: State of the Art-Part II-Cyanotic Heart Defects. *Children (Basel)*. 2019;6(4).
148. Kliegman R, Stanton BF, St-Geme III JW, Schor NF. *Nelson's textbook of pediatrics* (20th edn.). Philadelphia: Springer; 2016.
149. Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatric neurology*. 2002;27(2):85-92.
150. Cholette JM, Engorn B, Goswami D. 25 - Blood Utilization and Conservation. In: Ungerleider RM, Meliones JN, Nelson McMillan K, Cooper DS, Jacobs JP, editors. *Critical Heart Disease in Infants and Children (Third Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 303-12.e4.
151. Jacobs JP, O'Brien SM, Pasquali SK, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Tchervenkov CI, et al. Variation in outcomes for risk-stratified pediatric cardiac surgical operations: an analysis of the STS Congenital Heart Surgery Database. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(2):564-71; discussion 71-2.
152. Jutras C, La KA, Gerardis G, Richard R, Du Pont-Thibodeau G. Anemia after Pediatric Congenital Heart Surgery. *Journal of Pediatric Intensive Care* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0041-1725119>.
153. Iyengar A, Scipione CN, Sheth P, Ohye RG, Riegger L, Bove EL, et al. Association of complications with blood transfusions in pediatric cardiac surgery patients. *Ann Thorac Surg*. 2013;96(3):910-6.

154. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plotz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med.* 2007;33(8):1414-22.
155. Kipps AK, Wypij D, Thiagarajan RR, Bacha EA, Newburger JW. Blood transfusion is associated with prolonged duration of mechanical ventilation in infants undergoing reparative cardiac surgery. *Pediatr Crit Care Med.* 2011;12(1):52-6.
156. Salvin JW, Scheurer MA, Laussen PC, Wypij D, Polito A, Bacha EA, et al. Blood transfusion after pediatric cardiac surgery is associated with prolonged hospital stay. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(1):204-10.
157. Willems A, Harrington K, Lacroix J, Biarent D, Joffe AR, Wensley D, et al. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. *Crit Care Med.* 2010;38(2):649-56.
158. Lau W. Chapter 13: Neonatal and Pediatric Transfusion. 2017. In: *Clinical Guide to Transfusion* [Internet]. Canadian Blood Services. Available from: <https://professionaleducation.blood.ca/en/transfusion/guide-clinique/neonatal-and-pediatric-transfusion>.
159. Rendy L, Sapan HB, Kalesaran LTB. Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) prediction score in multi-trauma patients. *International Journal of Surgery Open.* 2017;8:1-6.
160. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: An updated Pediatric Risk of Mortality score. *Critical Care Medicine.* 1996;24(5):743-52.
161. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004;7:180-4.
162. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(2):234-8.
163. Davidson J, Tong S, Hancock H, Hauck A, da Cruz E, Kaufman J. Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery. *Intensive Care Med.* 2012;38(7):1184-90.

164. Jutras C, Sauthier M, Tucci M, Emeriaud G, Trottier H, Lacroix J, et al. Incidence of anemia at discharge of 4890 consecutive pediatric intensive care survivors. 35th International Society of Blood Transfusion conference; Toronto: Vox Sanguinis; 2018.
165. Radlowski EC, Johnson RW. Perinatal iron deficiency and neurocognitive development. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:585.
166. Ji X, Cui N, Liu J. Neurocognitive Function Is Associated With Serum Iron Status in Early Adolescents. *Biol Res Nurs.* 2017;19(3):269-77.
167. Kohli-Kumar M. Screening for Anemia in Children: AAP Recommendations—A Critique. *Pediatrics.* 2001;108(3):e56-e.
168. Zabala LM, Guzzetta NA. Cyanotic congenital heart disease (CCHD): focus on hypoxemia, secondary erythrocytosis, and coagulation alterations. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(10):981-9.
169. Hogervorst E, Rosseel P, van der Bom J, Bentala M, Brand A, van der Meer N, et al. Tolerance of intraoperative hemoglobin decrease during cardiac surgery. *Transfusion.* 2014;54(10 Pt 2):2696-704.
170. Mazine A, Rached-D'Astous S, Ducruet T, Lacroix J, Poirier N. Blood Transfusions After Pediatric Cardiac Operations: A North American Multicenter Prospective Study. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):671-7.
171. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):15-31.
172. Organization UNWH. Iron Deficiency Anaemia: Assesment, Prevention and Control: a Guide for Programme Managers: World Health Organization; 2001.
173. Fulgoni VL, 3rd, Agarwal S, Kellogg MD, Lieberman HR. Establishing Pediatric and Adult RBC Reference Intervals With NHANES Data Using Piecewise Regression. *Am J Clin Pathol.* 2019;151(2):128-42.
174. Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux S. Nathan and Oski's hematology of infancy and childhood e-book: Elsevier Health Sciences; 2008.
175. Berkow L. Factors affecting hemoglobin measurement. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2013;27(5):499-508.

176. Whitehead RD, Jr., Mei Z, Mapango C, Jefferds MED. Methods and analyzers for hemoglobin measurement in clinical laboratories and field settings. *Ann N Y Acad Sci.* 2019;1450(1):147-71.
177. Ware AD. Chapter 25 - The complete blood count and white blood cell differential. In: Clarke W, Marzinke MA, editors. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry (Fourth Edition)*: Academic Press; 2020. p. 429-44.
178. Corporation S. Automated Hematology Analyzer Sysmex XWTM-100 Instructions for Use Manual Japan2018[updated 05/2018. Available from: https://www.sysmex.com/US/en/ifuguides/007_appendix%20e_xw-100%20ifu.pdf.
179. Simpson A, Beaucage C, Bonnier Viger Y. *Épidémiologie appliqué 3e édition*. Montreal: Les Éditions de la Chenelière; 2017.
180. Fourdain S, Caron-Desrochers L, Simard MN, Provost S, Doussau A, Gagnon K, et al. Impacts of an Interdisciplinary Developmental Follow-Up Program on Neurodevelopment in Congenital Heart Disease: The CINC Study. *Front Pediatr.* 2020;8:539451.
181. Varni JW, Limbers CA, Neighbors K, Schulz K, Lieu JE, Heffer RW, et al. The PedsQL™ Infant Scales: feasibility, internal consistency reliability, and validity in healthy and ill infants. *Qual Life Res.* 2011;20(1):45-55.

Annexes

Tableau 1. – Examens neuropsychologiques prévus projet AaPCI

MESURES EN FONCTION DE L'ÂGE						TEMPS DE MESURE			
0-35 mois		3-4 ans	5-12 ans		13-16 ans	17-18 ans	T1 2 mois	T2 6 mois	T3 1 an
ÉVALUATION NEUROCOGNITIVE									
0-30 mois		30-35 mois	5 ans		6-12 ans	WISC-V	WAIS-IV	X	X
-		WPPSI-IV	WPPSI-IV	WISC-V					
DÉVELOPPEMENT									
0-30 mois		30-35 mois	-		-	-	X	X	X
Brigance Early Development Screen II		-	-		-	-			
ATTENTION ET FONCTION EXÉCUTIVE – NEPSY-II									
-		Statue	Statue (5 à 6 ans)		-	-	X	X	
-		-	Attention auditive		Attention auditive	-	X	X	
-		-	Inhibition		Inhibition	-	X	X	
LANGAGE – NEPSY-II									
-		Dénomination rapide	Dénomination rapide		Dénomination rapide	-	X	X	
-		Compréhension de consignes	Compréhension de consignes		Compréhension de consignes	-		X	
MÉMOIRE – NEPSY-II									
-		-	Mémoire des visages		Mémoire des visages	-		X	
-		-	Rappel différé		Rappel différé	-		X	
FONCTIONS SENSORIMOTRICES – NEPSY-II									
-		Précision visuomotrice	Précision visuomotrice		-	-	X	X	
PERCEPTION SOCIALE – NEPSY-II									
-		Reconnaissance d'affect	Reconnaissance d'affect		Reconnaissance d'affect	-		X	
-		Théorie de l'esprit	Théorie de l'esprit		Théorie de l'esprit	-		X	
TRAITEMENT VISUO-SPATIAL – NEPSY-II									
-		Copie des figures	Copie des figures		Copie des figures	-		X	

WPPSI-IV: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence Fourth Edition; WISC-V: Wechsler Intelligence Scale for Children Fifth Edition; WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale Fourth Edition.

Tableau 2. – Questionnaires soumis aux parents

	0-6 MOIS	6 MOIS-5ANS	5-6 ANS	6-7 ANS	7-10 ANS	10-18 ANS
QUALITÉ DE VIE	Peds QL™	Peds QL™	Peds QL™	Peds QL™	Peds QL™	Peds QL™
DÉVELOPPEMENT	Ages and Stages Questionnaire	Ages and Stages Questionnaire				
ALIMENTATION		MCH feeding scale	MCH feeding scale	MCH feeding scale	MCH feeding scale	
SOMMEIL			Children's sleep habits questionnaires	Children's sleep habits questionnaires	Children's sleep habits questionnaires	
COMPORTEMENT		CBCL (18 mois +)	CBCL	CBCL	CBCL	CBCL

Peds QL: Pediatric Quality of Life; MCH: Montreal Children Hospital; CBCL: Child Behavior Check List.