

2m11.2569.9

Université de Montréal

**«Les hémorragies gastro-duodénales de stress
cliniquement significatives acquises en soins intensifs
pédiatriques»**

par

Mahamadou Chaïbou

Département de médecine sociale et préventive

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maître ès sciences (M.Sc.)

en sciences biomédicales

option épidémiologie clinique

Décembre 1997

©Mahamadou Chaïbou



7 9 5 2 6 1 1 7 8 9

W

4

U58

1998

V.005

Division de Médecine

Les hémorragies gastro-duodénales de stress cliniquement significatives surviennent en soins intensifs pédiatriques

Matthias Claessens

Département de médecine sociale et préventive

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures

en vue de l'obtention de la maîtrise

en médecine (M.D.)

par  M. Claessens

pour l'obtention de la maîtrise



Directeur (M.D.)

Président de la Faculté

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé

**« Les hémorragies gastro-duodénales de stress
cliniquement significatives acquises en soins intensifs
pédiatriques »**

présenté par:

Mahamadou Chaïbou

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Mémoire accepté le: 10.03.1998

SOMMAIRE

Les hémorragies gastro-duodénales de stress (HGDS) compliquées ou HGDS cliniquement significatives (HGDS-CS) ont été décrites comme étant des événements rares en soins intensifs chez l'adulte. Deux facteurs de risque ont été identifiés par Cook comme leur étant associés: l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie¹.

Chez l'enfant, aucune étude épidémiologique n'a été entreprise jusque là pour situer l'ampleur du problème. Seuls Lacroix *et al.* ont indiqué qu'ils ont trouvé quatre HGDS-CS acquises en soins intensifs pédiatriques (SIP) dans une étude dont le protocole de recherche était plutôt bâti pour surveiller seulement la survenue d'HGDS, ce qui laissait suggérer que les HGDS-CS étaient également rares en milieu pédiatrique. Mais les données obtenues n'étaient pas concluantes.

Dans ce travail, nous nous proposons de déterminer l'incidence, les complications et les facteurs de risque des HGDS-CS acquises en SIP. Les résultats sont présentés sous la forme d'un article présentement soumis (ou éventuellement accepté) pour publication à la revue "Pediatrics".

Nous avons étudié les données de 881 patients (1006 admissions consécutives) suivis de manière prospective dans le service de soins intensifs de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal pour surveiller l'apparition d'une HGDS, puis de complications liées à celle-ci. L'exposition à certains facteurs ou marqueurs de risque d'intérêt identifiés par la littérature fut notée dans le livret d'observation de chaque patient inclus dans l'étude. L'évaluation du diagnostic d'HGDS-CS a été faite après révision des dossiers des patients suspects d'HGDS par trois experts indépendants n'ayant pas

participé aux soins des patients. Il y avait HGDS acquise en SIP si un patient présentait après son admission aux SIP ou avant son congé de l'hôpital une hématemèse ou un retour quelconque de sang par un tube de Levin.

Le diagnostic d'HGDS acquises en SIP était confirmé si au moins deux des trois experts étaient en accord pour l'affirmer. Les experts se sont ensuite prononcés sur la présence de complications associées aux HGDS avant de porter un jugement sur l'attribution desdites complications à l'HGDS. Ainsi, une HGDS était dite cliniquement significative si les experts considéraient que l'une ou l'autre des complications suivantes étaient attribuables à l'hémorragie: chute du taux d'hémoglobine, transfusion, hypotension, chirurgie, syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) et décès.

Les résultats obtenus indiquent que l'incidence des HGDS-CS est faible: 1.6%. Celle de leurs complications l'est également: 2.4%. Les complications ayant conduit à une HGDS-CS au cours de notre étude sont les suivantes:

- une chute du taux d'hémoglobine: 10 cas sur 1006 admissions (10/1006),
- une transfusion (10/1006),
- une hypotension (3/1006)
- une chirurgie (1/1006).

Il convient de souligner que le syndrome de défaillance multiviscérale n'était en aucun cas une complication attribuable à l'HGDS même s'il lui était associé. Il en est de même pour le décès, suggérant qu'on meurt avec une HGDS mais qu'on n'en meurt pas, du moins chez l'enfant.

Trois principaux facteurs de risque ont été retenus par l'analyse multivariée:

- l'insuffisance respiratoire,
- la coagulopathie

– et le score de PRISM ≥ 10 (le PRISM est une échelle clinimétrique qui permet d'évaluer la gravité de l'état des patients et de prédire la mortalité dans un groupe de patients).

Nous avons donc conclu que les HGDS-CS acquises en SIP étaient rares. Les quatre complications qui lui étaient attribuables sont: chute du taux d'hémoglobine, transfusion, hypotension et chirurgie.

La littérature démontre que la prophylaxie permet de réduire de façon statistiquement et cliniquement significative les HGDS², mais rien ne prouve que cette prophylaxie parviendra à prévenir des HGDS-CS. En attendant, nous recommandons de considérer l'utilisation d'une prophylaxie sélective destinée aux seuls patients présentant un des trois facteurs de risque ci-dessus énumérés. Les prochaines recherches sur les HGDS-CS doivent s'orienter vers la réalisation d'un essai clinique qui devra comparer le traitement prophylactique versus placebo chez des patients à risque d'HGDS-CS acquises en SIP.

TABLE DES MATIERES

Page titre	i
Identification du jury	ii
Sommaire	iii
Table des matières	vi
Liste des tableaux	x
Liste des abréviations	xi
Remerciements	xii
Dédicaces	xiii

.....

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION	1
Incidence des HGDS	2
Incidence des HGDS-CS	2
Incidence des complications attribuables aux HGDS	3
Facteurs et marqueurs de risque des HGDS-CS	4
Prophylaxie anti-HGDS	4

.....

DEUXIEME PARTIE

ARTICLE	6
Abstract	8
Introduction	10
Methods	10
Population characteristics	10
Data	11
Definitions	12
Analytic methods	13
Results	14
Demographic and baseline data	14
Incidence of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding	15
Complications	16
Risk factors or risk markers for clinically significant upper GI bleeding	16
Discussion	17
Rate of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding	17

Events attributable to clinically significant upper GI	
bleeding	18
Risk factors	19
Conclusion	20
Table 1	22
Table 2	23
Table 3	24
Table 4	25
Table 5	26

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION	27
Justification du choix du devis	28
Incidence et facteurs de risque des HGDS-CS en soins intensifs pédiatriques	29
Complications des HGDS-CS chez l'enfant	31
Conclusion et recommandation	32

QUATRIEME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE	34
----------------------	----

CINQUIEME PARTIE

ANNEXES	38
Annexe I: résumé pour la présentation par poster au "10th European Congress of Intensive Care Medicine, Paris, September 1997"	xiv
Annexe II: résumé pour la présentation orale au XII^e congrès des étudiants gradués du centre de recherche de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, Montréal, Juin 1997	xv
Annexe III: résumé pour la communication orale au XVII congrès de l'association des étudiant (e)s aux grades supérieurs de la faculté de médecine (AEGSFM) de l'université de Montréal, Montréal, Janvier 1998	xvi
Annexe IV: livret d'observation	xvii
Annexe V: feuille de prescription	xxii
Annexe VI: formulaire de réponse d'un expert	xxiii

LISTE DES TABLEAUX

Deuxième partie

Tableau I: Baseline for patients admitted to pediatric intensive care unit during the study period

Tableau II: Characteristics of included patients

Tableau III: Events associated with or attributable to an upper gastrointestinal bleeding

Tableau IV: Risk factors and markers of 16 cases of clinically significant upper gastrointestinal bleeding

Tableaux V: Risk factors of clinically significant upper gastrointestinal bleeding detected by multivariate analysis

Troisième partie

Tableau VI: Comparaison des odds ratio des facteurs de risque avant et après modélisation

LISTE DES ABREVIATIONS

ARDS:	acute respiratory distress syndrome
CI:	confidence interval
GI:	gastrointestinal
H ₂ :	récepteur antihistaminique de type 2
HGDS:	hémorragie gastroduodénale de stress
HGDS-CS:	hémorragie gastroduodénale de stress cliniquement significative
ICU:	intensive care unit
MOSF:	multiple organ system failure
OR:	odds ratio
PICU:	pediatric intensive care unit
PRISM:	pediatric risk of mortality
SDMV:	syndrome de défaillance multiviscérale
SIP:	soins intensifs pédiatriques
USI:	unité de soins intensifs

REMERCIEMENTS

Ce travail est le fruit de toute une équipe, l'équipe des soins intensifs de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal et de la confiance que nous a faite le docteur Jacques Lacroix en nous accueillant dans son service.

Docteur Lacroix, nous avons apprécié durant la présente formation votre amour pour la recherche, votre compétence, votre sagesse, votre simplicité et votre cordialité. Toujours disponible, nous avons bénéficié de votre encadrement de qualité. Nous vous prions de croire à notre profond respect et à notre éternelle reconnaissance.

Nos remerciements s'adressent également aux docteurs Marisa Tucci, Marc André Dugas, Catherine Ann Farrell et François Proulx pour leur collaboration à ce travail.

Nous remercions aussi le docteur Milos Jenicek pour l'enseignement qu'il nous a dispensé et pour ses précieuses remarques méthodologiques.

Nous remercions enfin Mesdames Marie-France Gagnon et Catherine Guimond, infirmières de recherche, Marie-Claude Guertin, statisticienne, toute l'équipe des soins intensifs, les parents et les enfants, qui ont contribué à la réalisation de cette étude.

DEDICACES

Au terme de ce travail qui doit couronner pour moi des années d'études et de formation professionnelle, ma pensée va aux miens qui m'ont dispensé leur amour, leurs biens et leurs bénédictions.

Ma pensée affectueuse va à mes regrettés grands parents, hommes et femmes de la terre du monde rural, qui m'ont tant aimé et aurait été heureux de me voir nanti de ce diplôme.

J'adresse mon affection à mon père qui continue à faire beaucoup de sacrifice pour m'assurer une bonne formation, nous a toujours indiqué la voie de l'effort, nous a encouragé à entreprendre et à persévérer pour réussir.

A ma mère, je te dois tout, ton affection et ton amour ne m'ont jamais fait défaut. Ils seront pour moi des levains pour les actions à venir.

A mes frères et soeurs: Haoua, Djougal "Maman", Abdoullahi, Abdoul Aziz, Aïcha "Doucha", Mohamed Omourou "Baba", Saïd "Vieux", Hafsatou Binta et à ma petite nièce Oumou "Ammou Khaïroum", soyons conscients du sacrifice immense que font nos parents pour nous conduire sur le chemin de l'honneur. Avec mes espoirs que vous ferez mieux que moi, recevez par là, la traduction de mes sentiments affectueux, fraternels et maternels. A mes oncles, tantes et cousins aussi, ma sincère affection.

A tous mes amis, témoignage de fidélité et d'amitié. Nous avons été unis pendant les moments d'épreuve et de joie.

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Il est peu fréquent de trouver un sujet qui a retenu autant l'attention des réanimateurs que celui relatif aux ulcères de stress, aux gastrites érosives et aux hémorragies gastro-duodénales de stress (HGDS) acquises en soins intensifs³. Si les HGDS ont fait couler tant d'encre, c'est parce qu'elles sont associées à une mortalité importante et parce que plusieurs chercheurs pensent que le coût du traitement de leurs complications est non négligeable. C'est pourquoi plusieurs réanimateurs considèrent qu'il faut à tout prix les prévenir, d'où leur recommandation de prescrire une prophylaxie anti-HGDS à tous les patients admis dans un service de réanimation. Cette recommandation a prévalu jusqu'à la fin des années 1980⁴. Le coût d'une telle stratégie est prohibitif (> 50 000 à 150 000 \$/an selon Lacroix *et al.*⁵). Depuis quelques années, l'idée d'une prophylaxie sélective fait son chemin^{1, 6-8}. Cette prophylaxie sélective préconisée actuellement devrait être destinée aux seuls patients à risque d'HGDS compliquées ou d'HGDS cliniquement significatives (HGDS-CS). Et ce d'autant plus que les hémorragies occultes (HGDS non compliquées) sont sans danger pour les patients admis dans une unité de soins intensifs (USI).

Incidence des HGDS

Suivant les études épidémiologiques, chez l'adulte, l'incidence des HGDS visibles à l'oeil nu varie de 3 à 52.8 %⁹⁻¹²; chez l'enfant, Lacroix *et al.* ont trouvé une incidence de 6.4% à l'issue d'une étude prospective⁶. La grande variabilité de l'incidence des HGDS chez l'adulte traduit une certaine hétérogénéité de jugement de l'hémorragie.

Incidence des HGDS-CS:

Concernant les HGDS-CS, également appelées hémorragies cliniquement importantes, la seule étude épidémiologique publiée à ce jour et évaluant réellement cette affection en USI est

celle réalisée en milieu adulte par Cook *et al.*¹. En plus du fait qu'ils ont indiqué que l'incidence des HGDS-CS est de 1.5 %, ces auteurs ont identifié par analyse multivariée 2 facteurs de risque de ces HGDS-CS: l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie. Aucune étude n'a été réalisée sur les HGDS-CS en milieu pédiatrique. Toutefois, Lacroix *et al.* rapportent 4 cas d'HGDS-CS dans une cohorte de 984 patients inclus dans étude qui était initialement destinée à surveiller les HGDS plutôt que les HGDS-CS⁶.

Incidence des complications attribuables aux HGDS:

Dans la littérature médicale, il n'y a pratiquement pas de données sur l'incidence des complications attribuables aux HGDS. Les principales complications décrites comme étant en rapport avec une HGDS sont: anémie, besoin accru en transfusion, choc hypovolémique hémorragique, chirurgie, syndrome de défaillance multiviscérale et décès. Hypotension et choc semblent très rares: Lacroix *et al.*² n'en ont pas trouvé un seul cas chez 1993 patients tirés de 15 essais cliniques. Seuls Schuster *et al.*¹² en rapportent chez 8 adultes. Lacroix *et al.*⁶ font état d'un cas de choc dans leur cohorte de 984 patients avec néanmoins un doute sur le fait que l'HGDS-CS soit due au choc ou vice-versa. Les données de la littérature sur le besoin de transfusion induit par une HGDS posent des problèmes d'interprétation. La majorité des auteurs laissent supposer que les patients présentant une HGDS reçoivent plus de transfusions, mais il est difficile de vérifier si ces besoins de transfusion ont été provoqués par l'HGDS ou y sont simplement associés. L'expérience en soins intensifs montre que les transfusions sont plus étroitement liées à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). En effet, Lacroix *et al.*⁵ ont constaté que 6 patients sur 10 avec une CIVD furent transfusés alors qu'aucune transfusion n'a été effectuée chez 30 patients sans CIVD. La nécessité de pratiquer en urgence une intervention chirurgicale à cause d'une HGDS semble aussi très rare, bien que de nombreux réanimateurs semblent craindre énormément cette complication¹³. De mémoire de réanimateurs expérimentés de l'hôpital Sainte-Justine de Montréal, en dix ans, un seul patient traité a dû être

opéré en urgence, laissant supposer que l'incidence des chirurgies attribuables à une HGDS est de 1/10 000 (il y a eu en moyenne 1000 admissions par an dans ce service). La nature de la relation entre l'insuffisance polyviscérale et l'HGDS n'a pas été abordée par la littérature. La mortalité associée aux HGDS est grande, mais le lien de cause à effet entre les deux n'est pas bien défini. Les décès attribués à une HGDS acquise en soins intensifs sont rares dans la littérature provenant du milieu adulte².

Facteurs et marqueurs de risque des HGDS-CS:

De nombreux auteurs ont proposé un ou plusieurs facteurs de risque pour les HGDS-CS. En particulier la coagulopathie (CIVD)⁵, la ventilation mécanique prolongée^{6, 14} et la défaillance multiviscérale¹⁵ semblent souvent en cause. Chez l'adulte, Cook *et al.*¹ ont détecté deux facteurs de risque par analyse multivariée: l'insuffisance respiratoire (rapport de cotes: 15.6) et la coagulopathie (rapport de cotes: 4.3). Cependant, la valeur prédictive de ces facteurs n'avait pas été encore étudiée chez l'enfant.

Prophylaxie anti-HGDS-CS:

Nonobstant leur rareté, les HGDS-CS sont redoutées en raison de leurs complications. Plusieurs auteurs suggèrent actuellement une prophylaxie sélective utilisant soit du sucralfate, un anti-H₂, un antacide ou de l'oméprazole pour prévenir les HGDS-CS. Cependant, cette prophylaxie est très onéreuse. Le coût d'une prophylaxie systématique de tous les patients admis en soins intensifs pédiatriques se chiffrait autour de 100 000 \$ pour 1 000 admissions¹⁶. De plus, cette prophylaxie n'est pas sans danger d'autant plus que certains auteurs considèrent qu'elle serait à l'origine de nombreuses pneumonies nosocomiales dont la mortalité n'est pas négligeable non plus^{17, 18}.

Plusieurs essais thérapeutiques font état de l'efficacité des médicaments utilisés dans la

prévention des HGDS, du moins dans celles acquises plus tardivement durant le séjour en SI². Cependant, beaucoup d'auteurs sont critiques quant à la méthodologie de ces essais cliniques^{2, 8, 19, 20}. Les critiques portaient, entre autres, sur l'absence de méthodologie permettant l'analyse de facteurs indépendants dans l'identification des facteurs de risque. Si bien que nous estimons que l'identification des facteurs de risque des HGDS-CS sera utile à la bonne élaboration d'un futur essai clinique. Il convient de noter qu'aucun essai clinique publié n'a démontré jusqu'à ce jour l'intérêt d'une prophylaxie chez l'enfant.

On pourrait conclure que les HGDS-CS sont rares, mais que plusieurs auteurs pensent que leurs conséquences sont importantes. C'est pour vérifier ce point de vue que nous avons entrepris la présente étude. L'étude en question a permis de déterminer l'incidence des HGDS-CS, les complications associées aux HGDS et celles qui leurs sont attribuables. Cette étude a aussi permis de déterminer les facteurs de risque les plus importants des HGDS-CS en SIP, ce qui permettra de mieux cibler les sujets qui mériteraient une prophylaxie anti-HGDS et de réduire les coûts de cette prophylaxie. Elle est présentée dans la section suivante.

DEUXIEME PARTIE

ARTICLE

**Clinically Significant Upper Gastrointestinal Bleeding
Acquired in a Pediatric Intensive Care Unit: a
Prospective Study**

Mahamadou Chaïbou *, MD; Marisa Tucci †, MD, FRCPC, FAAP; Marc-André

Dugas *, MD; Catherine Ann Farrell †, MD, FRCPC; Francois Proulx †, MD;

Jacques Lacroix ‡, MD, FRCPC, FAAP.

* Fellow; † Assistant Professor; ‡ Professor;

Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics,

Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada.

Presented in part at the 10th European Congress of Intensive Care Medicine, Paris,

September 1997.

The study was supported by the “Fondation de l’hôpital Sainte-Justine” and the

“Programme canadien de bourses de la francophonie”

Mailing address:



RUNNING TITLE: Upper gastrointestinal bleeding.

ABBREVIATIONS. CI, confidence interval; GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; OR, odds ratio; PRISM, pediatric risk of mortality score.

ABSTRACT. *Objectives.* To determine the incidence, risk factors and complications associated with or attributable to clinically significant upper gastrointestinal (GI) bleeding acquired in a pediatric intensive care unit (ICU).

Methods. Prospective descriptive epidemiological study in a multidisciplinary pediatric ICU of a tertiary-care university hospital. Upper GI bleeding was considered to be present if hematemesis occurred or blood was present in the gastric tube. An upper GI bleed was qualified as clinically significant if two or three reviewers independently assessed that at least one of the six complications considered for analysis was attributable to the upper GI bleed.

Results. A cohort of 1114 consecutive admissions was enrolled; 108 (9.7%) were excluded mostly (37.0%) because they already had an upper GI bleed at entry to the pediatric ICU. The final sample included 1006 admissions (881 patients); 103 upper GI bleeds (10.2%) were diagnosed, including 16 clinically significant upper GI bleeds (1.6%). Complications attributed to an upper GI bleed included: decreased hemoglobin concentration (10 cases), transfusion (10), hypotension (3) and surgery (1). Three independent risk factors for clinically significant upper GI bleeding were retained by multivariate analysis: respiratory failure, coagulopathy and pediatric risk of mortality score (PRISM) ≥ 10 . Nine of the 16 cases (56.3%) with clinically significant upper GI bleeding had three risk factors, 14 (87.5%) had two and one (6.3%) had none.

Conclusions. Clinically significant upper GI bleeds are rare in critically ill children. Prophylaxis to prevent them may be limited to

patients who present with at least two risk factors.

Key-words: critical care, intensive care unit, pediatric, gastrointestinal bleeding, risk factors, stress ulceration.

INTRODUCTION

Patients admitted to intensive care unit (ICU) are exposed to an important stress that can lead to gastritis and stress ulcers,¹⁰ which can result in upper gastrointestinal (GI) bleeding. In adults, the incidence of clinically significant upper GI bleeding is reported to be less than 2%.¹ In the pediatric population, the only existing prospective study, which was designed to evaluate the frequency and risk factors predisposing to upper GI bleeding, reported four cases of clinically significant upper GI bleeding, a number too low to be conclusive.⁶

Stress-associated GI bleeding has long been recognized as a major factor affecting morbidity and mortality in critically ill patients.³ Methods used to reduce the occurrence of upper GI bleeding have included the use of neutralizing agents such as antacids or histamine-2-blockers to increase intraluminal gastric pH,^{12, 20, 21} and the use of sucralfate to coat and protect the gastric mucosa.²² While some authors have advocated providing a prophylaxis against upper GI bleeding for all patients admitted to the ICU,³ there exists some controversy regarding the usefulness of this practice. Recently, several authors have suggested that such prophylaxis should be selective and may be indicated only for clinically significant upper GI bleeding.^{1, 6}

We therefore undertook a large-scale clinical study to determine the incidence, the risk factors and the risk markers for upper GI bleeding-related complications in a multidisciplinary pediatric ICU.

METHODS

Population characteristics

We undertook a prospective descriptive epidemiological study. All patients admitted to the pediatric ICU of Sainte-Justine Hospital from July 1st, 1991 to July 31st, 1992

were included in this study. The pediatric ICU of Sainte-Justine Hospital is a 22-bed multidisciplinary unit in a tertiary care pediatric university teaching hospital. Exclusion criteria *a priori* were as follows: age < 3 days or > 18 years, upper GI bleeding within five days before entry into the pediatric ICU, brain death at entry, patients admitted for obstetrical problems, patients admitted to pediatric ICU after undergoing esophageal or gastric surgery, patients presenting active bleeding from the nose or throat. Patients receiving oral or enteral nutrition were not excluded, and were evaluated through univariate analysis to determine the impact of such nutrition on the incidence of upper GI bleeding. Demographic characteristics, reason for admission and severity of disease were analyzed to assess the possibility of any sample bias with respect to excluded patients. Patient participation in the study was approved by the Ethics Committee of Sainte-Justine Hospital which waived the need for informed consent.

Data

Baseline data were collected upon entry into the pediatric ICU (time zero), and included demographic data such as age, sex, admission specialty (Table 1) as well as parameters such as pediatric risk of mortality score (PRISM),²³ worst hemoglobin concentration, lowest hematocrit and worst platelet count at entry (Table 2). Data collected prospectively on a daily basis included: PRISM score, number of organ dysfunction, use of enteral feeding, use of upper GI bleeding prophylaxis (defined as administration of at least two doses of histamine-2-receptor antagonists, antacids, or sucralfate regardless of the amount given) and others drugs administered. These data were considered as independent variables in the study. Patients were followed on a daily basis from the time of admission to pediatric ICU until 5 days after ICU discharge. Attending intensivists were allowed to prescribe upper GI bleeding prophylaxis as they judged indicated throughout the pediatric ICU stay. The study of a patient ended when

one of the following criteria was fulfilled: 1) occurrence of a clinically significant upper GI bleed either during pediatric ICU stay or within 5 days after ICU discharge; 2) death during pediatric ICU stay or within 5 days after ICU discharge; 3) 5 days after ICU discharge if no clinically significant upper GI bleeding happened; 4) discharge from hospital, if it occurred less than 5 days after pediatric ICU discharge. Data collected at the end of the study included the principal or main diagnosis at the time of pediatric ICU discharge (defined as the diagnosis considered to be the underlying etiology for all or most of the problems presented during the ICU stay), length of pediatric ICU stay, and outcome (upper GI bleeding, clinically significant upper GI bleeding, or no upper GI bleeding).

Definitions

The criteria of Wilkinson *et al.*²⁴ were used to define the failure of the following organ systems: respiratory; cardiovascular; neurologic; hematologic; renal. Coagulopathy was defined as prolongation of PT, aPTT and thrombin time > 20% compared to control or a platelet count < 100 000/mm³ (100 x 10⁹/L). Disseminated intravascular coagulation was considered present if a coagulopathy as defined above was noted in association with increased level of fibrin split products. Head trauma was considered severe if associated with a Glasgow coma score ≤ 8. Multiple trauma was considered to be present if at least two systems were affected.

Upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding were screened and diagnosed as follows. Nurses were asked to report any hematemesis or any overt bleeding episode suggesting an upper GI bleed, such as the presence of blood in gastric tube. All patients were examined daily and their charts were reviewed to guarantee that no episode of upper GI bleeding had gone unreported or unnoticed. At the end of the study, all patient charts were scrutinized again to insure that no upper GI bleeding was

missed, and that all patients included in the final analysis fulfilled the inclusion criteria. The diagnoses of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding were assessed by a panel of three experts who were not involved in patient care: an intensivist (M.T.), a fellow (M.A.D.) and a research student (M.C.). The three experts were given copies of the part of the patient's hospital records from the time period day -1 through day +2 with respect to the day of suspected upper GI bleeding. The steps of the adjudication process were the following. First, the three experts assessed the diagnosis of upper GI bleeding, and indicated the day and hour of bleeding; the diagnosis was retained if at least two of the three experts independently agreed on the diagnosis because they have found evidence in the chart of an hematemesis or blood in a gastric tube after entry into the ICU. Second, the three experts assessed the diagnosis of clinically significant upper GI bleeding. The bleeding was considered clinically significant if at least one complication was attributed to it. Six complications were evaluated as events possibly associated with or attributable to an upper GI bleed: decreased hemoglobin concentration, transfusion, hypotension, multiple organ system failure, surgery and death. The experts were asked to assess whether the above listed complications occurred within 48 hours after upper GI bleeding onset (association) and whether they were caused by the upper GI bleeding (attribution). Thus, the nature of the relationship — association and/or attribution — between upper GI bleeding and complications was assessed by the three experts.

Analytic Methods

The required sample size was determined during the planning phase of this study using Schlesselman tables²⁵ and Lachin's equation²⁶. Assuming that the rate of clinically significant upper GI bleeding would be 2%,^{1, 6} at least 412 patients were needed to detect a relative risk of 4 ($\alpha < 0.05$; $\beta < 0.20$). Data were collected daily by a pediatric ICU fellow or a staff intensivist and entered into a spreadsheet (Excel 5.0,

Microsoft, Redmond, WA, 1992) by two research assistants. All data was verified at least twice before analysis was performed.

The rate of agreement between the experts with respect to the questions asked was expressed as percent of concordance, and the statistical significance of this concordance was calculated using the kappa score.²⁷

Results of descriptive statistics were expressed as a percent of the total population, mean \pm standard deviation (SD) or odds ratio (OR) and its 95% confidence interval (CI). Incidence was defined as the number of outcomes (upper GI bleeding or clinically significant upper GI bleeding) per admission to the pediatric ICU; only one outcome — the first episode of clinically significant upper GI bleeding — was considered per stay in the ICU.

Characteristics of patients with and without clinically significant upper GI bleeding that were continuous variables were compared using Student's t-test if the variable was normally distributed or the Wilcoxon test if the variable was not normally distributed. The chi-square statistic was used for categorical variables. These tests and multivariate analyses were performed by the SAS program (SAS, release 6.11, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The multivariate analysis was done with a mixed approach: every potential risk factor or marker studied was first tested on a forward step method with a score test inclusion criteria of $P < 0.10$ and a $-2 \log$ likelihood ratio improvement exclusion criteria of $P > 0.10$.

RESULTS

Demographic and baseline data

A cohort of 1114 consecutive admissions of 984 patients aged 18 years or less were admitted to the pediatric ICU of Sainte-Justine Hospital over the 56-week study period; 108 of the 1114 cases were excluded (9.7%) mostly due to the presence of upper GI

bleeding at entry (34% or 40 of 108 excluded cases). Other common causes of exclusion were active bleeding from the nose or throat (16.7%), brain death (11.1%), gastric surgery (10.2%) and patients aged > 18 years (10.2%). There were no significant differences between included and excluded patients with respect to gender or admission specialty (surgical/medical); however, mean age and PRISM score at entry were different between the two groups, and mortality rate was higher in the excluded patients (Table 1).

The final sample included 1006 admissions (881 patients) whose clinical data are shown in Table 2. This study represents a total of 4929.4 days of monitoring within the pediatric ICU, and the average length of stay in the ICU was 4.9 days. Forty-six percent of included cases (463/1006) required mechanical ventilation. A gastric tube was used in 60.5% of cases (609/1006), 10.8% were fed enterally and 10.9% received some upper GI bleeding prophylaxis during their pediatric ICU stay. The overall death rate was 5.5%.

Incidence of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding

Among 1006 admissions to the pediatric ICU, 154 (15.3%; 95% CI: 13.1-17.5%) developed clinical signs of upper GI bleeding; 51 were not retained by the experts as cases of upper GI bleeding (the bleeding was acquired before entry into the pediatric ICU in 50 cases and it was caused by an aorto-oesophageal fistula in one case). Altogether, 103 cases (10.2%; 95% CI: 8.4-12.1%) were considered by the experts as an upper GI bleed acquired in the ICU. Overall concordance between all three experts was 81.6% (kappa = 0.70) while concordance between pairs of experts was 86.9%, 91.5% and 84.9% (kappa = 0.69, 0.77 and 0.65).

Among the 103 upper GI bleeds diagnosed by the experts, 16 were considered

clinically significant (1.6%; 95% CI: 0.8-2.4%); in this instance, the agreement between the experts was perfect (100%).

Complications

Complications associated with and attributed to an upper GI bleed are listed in Table 3. Concordance between experts regarding the association between upper GI bleeding and any complications ranged from 59.2 to 84.5%; kappa scores range from 0.22 to 1. Four complications were considered attributable to upper GI bleeding in 16 patients: decreased hemoglobin concentration (10/16), transfusion (10/16), hypotension (3/16) and surgery (1/16). There were no cases where multiple organ system failure or deaths was attributed to an upper GI bleed.

Risk factors or risk markers for clinically significant upper GI bleeding

Thirteen statistically significant risk factors for clinically significant upper GI bleeding were identified by univariate analysis (Table 4). Among these risk factors, seven (respiratory failure, multiple organ system failure, coagulopathy, PRISM score ≥ 10 , renal failure, cardiovascular failure and neurologic failure) were analyzed by stepwise logistic regression. The categorization of PRISM score by optimization of the relative risk indicated that a PRISM score ≥ 10 (OR: 13.4; 95% CI: 3.7-47.9) was the cut-off point which best characterized the risk for clinically significant upper GI bleeding. The multivariate analysis found three independent risk factors for clinically significant upper GI bleeding: respiratory failure, coagulopathy and a PRISM score ≥ 10 (Table 5).

Among these three risk factors, coagulopathy was the most significant predictor of clinically significant upper GI bleeding ($P = 0.0002$) although respiratory failure was strongly associated with its occurrence (OR = 10.2; 95% CI: 2.8-30.3). Of the 16 patients who had clinically significant upper GI bleeding, 9 (56.2%) had all three risk

factors, 14 (87.5%) had at least two, and one patient (6.3%) had none.

DISCUSSION

Rate of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding

While upper GI bleeding is reported to be a significant occurrence in adult intensive care and a cause of significant morbidity and mortality, little is known about the importance of this problem in the pediatric population. Cook *et al.* reported that the incidence of clinically significant GI bleeding in mechanically ventilated patients is 2.0%,¹⁴ and 1.5% among all patients admitted to an adult ICU.¹ In children, Lacroix *et al.*⁶ reported four cases of clinically significant GI bleeding among 984 admissions. In this prospective study, we detected 16 cases among 1006 admissions (1.6%), which allow us to conclude that the incidence rate of clinically significant upper GI bleeding is low and similar in children and adults, and that it is quite low.

Some factors may have contributed to such a low incidence. Data in the literature has shown that prophylaxis can decrease the incidence rate of clinically significant upper GI bleeding.^{2, 20, 28} In our sample, 110 patients (11%) received prophylaxis against upper GI bleeding, but it was prescribed only to patients considered at high risk. Severity of illness should also be taken into account. The mortality rate in our patient population was 5.5%, a rate comparable to the 5.3% reported in eight pediatric ICUs with a case-mix and a critical care training program similar to ours.²⁹ Thus, neither administration of prophylaxis, nor severity of illness were distinguishing features in our patient population.

The diagnosis of upper GI bleeding and clinically significant upper GI bleeding was based upon clinical observation. In order to decrease the margin of error related to subjective interpretations of data, we applied the Delphi process in which three experts independently provided their opinion with respect to a standardized series of questions

about the data.³⁰ In addition, the experts analyzed data from a longer observation period than one would have in day-to-day clinical practice (3 days; day -1 to day +2 with respect to day of suspected diagnosis). These epidemiological methods, i.e. *a posteriori* rather than *a priori* diagnosis and use of consensus for the establishment of a definite diagnosis, strengthen the validity of the present study.

Events attributable to clinically significant upper GI bleeding

Attributable risk can be estimated by two methods: by a case-control study or by an adjudication process based on the independent evaluation of experts. The respective accuracy of these methods has not been evaluated to date. We entertain a preference towards expert opinion to judge a cause and effect relationship since we believe that the temporal sequence between the event and its complications can be established more accurately.

Upper GI bleeding can have significant consequences and may lead to a number of serious complications in ICU patients including transfusion requirement, decreased hemoglobin concentration, hypotension, surgery, multiple organ system failure and death.^{10, 31, 32} There is currently almost no published data on upper GI bleeding acquired in pediatric ICU. Lacroix *et al.*⁶ reported decreased hemoglobin concentration in four patients, need for transfusion in two who were bleeding from many sites rather than only the stomach, and hypotension caused by an upper GI bleed in one patient. However, the small number of cases did not allow the causal relationship between upper GI bleeding and these complications to be estimated. In the current study, the number of complications attributable to an upper GI bleed were: decreased hemoglobin concentration (10 cases), transfusion (10), hypotension (3) and surgery (1). An upper GI bleed was frequently associated with multiple organ system failure (41.8%) and death (14.5%), but neither were considered attributable to it. Thus

complications attributable to an upper GI bleed are rare events in critically ill pediatric patients.^{2, 6, 12, 33} The rarity of complicated upper GI bleeding may be explained by the possibility that, in those receiving prophylaxis, the progression of upper GI bleeding was arrested or because most upper GI bleeds were and remained minor.

Risk factors

Risk factors for clinically significant upper GI bleeding acquired in pediatric ICU have not been characterized. In this study, a statistically significant association with clinically significant upper GI bleeding was identified by univariate analysis in 13 of the 15 risk factors analyzed (Table 4). However, colinearity was expected for many of these factors. For example, not surprisingly, we found colinearity between pneumonia and respiratory failure, and between multiple organ system failure and PRISM score. In the latter case, the colinearity is obvious, since some elements are used to define both PRISM score and multiple organ system failure. Three variables were retained after multivariate analysis as risk factors associated with clinically significant upper GI bleeding: respiratory failure, coagulopathy and PRISM score ≥ 10 . These findings concur with previous reports in adults that describe respiratory failure and coagulopathy as risk factors for clinically significant upper GI bleeding.¹ In children, four risk factors or risk markers for overt — not clinically significant — upper GI bleeding have been reported: coagulopathy, pneumonia, PRISM score ≥ 10 and multiple trauma.⁶ In the current study of clinically significant upper GI bleeding, respiratory failure was a more important risk factor than pneumonia. As observed in adults,¹ coagulopathy and respiratory failure were associated with clinically significant upper GI bleeding. A third risk factor was identified in our population, namely a PRISM score ≥ 10 . In the current study, the worst PRISM score was 12.9 ± 9.7 in 990 patients who did not have clinically significant upper GI bleeding vs. 22.7 ± 11.9 in the 16 patients who had clinically significant upper GI bleeding ($P = 0.0007$). Thus, patients with a

high PRISM score have an important risk of clinically significant upper GI bleeding. The predictive value of the presence of one, two or three risk factors is of interest to the clinician: the incidence rate of clinically significant GI bleeding was 0.2% (1 case) among the 564 admissions with no risk factor, 0% among the 209 admissions with one risk factor, 2.9% (5 cases) among the 173 admissions with two risk factors, and 18.8% (9 cases) among the 48 admissions with three risk factors. Thus, the incidence rate of clinically significant upper GI bleeding is so low in patients without any or with one risk factor ($1/773 = 0.1\%$) that we consider that these patients do not merit prophylaxis against upper GI bleeding. This would lead to a significant reduction in expenditure for prophylaxis against upper GI bleeding. For example, in this study, 76.8% (773/1006) of patients presented one risk factor or less, and the average length of ICU stay was 4.9 days. In our ICU, when a prophylaxis to prevent upper GI bleeding is considered worthed, we give 4 doses/day of ranitidine taken from 4 different vials (1.91 \$/vials) or 4 grams/day (1/5 bottle = 0.20) of sucralfate (47.63 \$/bottle) (these prices were negotiated by Sainte-Justine Hospital). Thus, if prophylaxis is not offered to low risk patients in a similar ICU, it could save 28 938.00 \$/year (773 patients x 4.9 days/patient x 4 doses x 1.91 \$/vial) by not using an histamine-2-receptor antagonist such as ranitidine and 36 081.60 \$/year (773 x 4.9 days/patient x 0.20 x 47.63 \$/bottle) by not using sucralfate. Prophylaxis against upper GI bleeding may be indicated in patients who present two or more risk factors. However, the usefulness of this practice in a pediatric ICU setting remains to be evaluated, even though the data available in the medical literature suggest that such prophylaxis is an effective means of preventing upper GI bleeding.²

Conclusion

We have shown that clinically significant upper GI bleeding is rare in acutely ill

children admitted to a multidisciplinary pediatric ICU, and that they are strongly associated with respiratory failure, coagulopathy and a PRISM score ≥ 10 . These three risk factors should be taken into account before undertaking a clinical trial to determine the effectiveness of prophylaxis to prevent clinically significant upper GI bleeding. Presently, we suggest that prophylaxis against upper GI bleeding may be restricted to patients who have at least two of the three risk factors.

TABLE 1 – Baseline data for patients admitted to the pediatric intensive care unit during the study period

Clinical data	Included patients n = 1006	Excluded patients n = 108	P value
Gender (males/total)	61%	55%	0.273
Age (months)	61.1 ± 64.6	96.8 ± 86.0	<0.001
PRISM score at entry	6.7 ± 7.3	10.2 ± 11.0	0.0116
Main diagnosis			
Congenital heart disease	30 (3.0%)	4 (3.7%)	<0.001
Severe head trauma	18 (1.8%)	3 (2.8%)	0.128
Multiple trauma	35 (3.5%)	4 (3.7%)	0.299
Bacterial infection	84 (8.4%)	5 (4.6%)	0.494
Viral infection	96 (9.6%)	3 (2.8%)	0.161
Asthma	32 (3.2%)	0 (0%)	0.137
Coagulopathy	1 (0.1%)	0 (0%)	0.795
Other	502 (50.2%)	48 (44.4%)	<0.001
Length of stay in ICU (days)	4.9 ± 13.9	5.4 ± 13.2	0.7527
Mortality	55 (5.5%)	22 (20.5%)	<0.001

ICU = intensive care unit. PRISM = pediatric risk of mortality score.

Age, PRISM score and length of stay are the mean ± SD. All other values are the proportion (%) of all patients.

TABLE 2 – Characteristics of included patients

Clinical data	Cases without CS-UGIB n = 990	Cases with CS-UGIB n = 16	P value
Gender (males/total)	62%	50%	0.326
Age (months)	61.5 ± 64.7	38.5 ± 55.5	0.1583
PRISM score at entry	6.7 ± 7.0	18.7 ± 11.8	0.0013
Lowest hemoglobin at entry	113.1 ± 24.8	90.6 ± 17.1	0.0005
Lowest platelet count at entry	265.9 ± 150.7	163.3 ± 171.6	0.0092
Endotracheal intubation (days)	4.9 ± 16.2	11.0 ± 11.6	0.0003
Mechanical ventilation (days)	4.3 ± 8.2	11.0 ± 11.6	0.0006
Gastric tube (days)	4.8 ± 15.9	15.1 ± 12.9	0.0001
Worst PRISM score during ICU stay	12.9 ± 9.7	22.7 ± 11.9	0.0007
Length of stay in ICU (days)	4.7 ± 13.8	16.0 ± 15.5	0.0001
Mortality	4.9%	56.2%	0.001

CS-UGIB = clinically significant upper gastrointestinal bleeding. ICU = intensive care unit.

PRISM = pediatric risk of mortality score.

Males/total and mortality are the proportion (%) of all patients. All other values are the mean ± SD.

TABLE 3 – Events associated with or attributable to an upper gastrointestinal bleed in 103 cases

	Events associated with upper gastrointestinal bleeding n (%; 95% CI)	Events attributable to upper gastrointestinal bleeding n (%; 95% CI)
Transfusion	38 (36.9%; 27.6-46.2%)	10 (9.7%; 4-15.4%)
Decreased hemoglobin concentration	26 (25.5%; 17.1-33.9%)	10 (9.7%; 4-15.4%)
Hypotension	28 (27.4%; 18.8-36.0%)	3 (2.7%; -0.4-5.8%)
Surgery	6 (5.9%; 1.4-10.4%)	1 (1%; -0.9-2.9%)
Multiple organ system failure*	43 (41.8%; 32.3-51.3%)	0
Death	15 (14.5%; 7.7-21.3%)	0

* Multiple organ system failure, as defined by Wilkinson *et al.*²⁴

TABLE 4 – Risk factors and markers of 16 cases of clinically significant upper gastrointestinal bleeding

Risk marker or risk factor	Cases with the marker, but without CS-UGIB n = 990 (%)	Cases with the marker, and with CS-UGIB n = 16 (%)	Odds ratio (95% confidence interval)
ORGAN FAILURE			
Respiratory failure*	316 (31.9)	14 (87.5)	29.7 (3.9-226.7)
Renal failure*	39 (3.9)	5 (31.2)	12.1 (3.9-37.1)
Cardiovascular failure*	128 (12.9)	9 (56.2)	10.0 (3.5-28.7)
Neurologic failure*	37 (37.4)	4 (25)	9.3 (2.8-30.6)
Multiple organ system failure*	109 (11)	11 (68.7)	22.0 (6.9-70.4)
SPECIFIC PROBLEMS			
Coagulopathy	122 (12.3)	11 (68.7)	19.4 (6.1-61.9)
Prophylaxis	100 (10.1)	10 (62.5)	17.6 (5.9-52.5)
Mechanical ventilation	449 (45.4)	14 (87.5)	16.6 (2.1-126.8)
Endotracheal intubation	478 (48.3)	14 (87.5)	14.8 (1.9-113.1)
PRISM score \geq 10	226 (22.8)	12 (75)	13.4 (3.7-47.9)
Adult respiratory distress syndrome	19 (1.9)	3 (18.7)	12.7 (3.3-48.8)
Presence of gastric tube	595 (60.1)	14 (87.5)	9.1 (1.1-69.7)
Glasgow coma score \leq 8	41 (4.1)	4 (25)	8.3 (2.5-27.4)
Enteral feeding	105 (10.6)	4 (25)	3.0 (0.9-9.7)
Major surgery	308 (31.1)	2 (12.5)	0.3 (0.1-1.5)

* Organ system failure and multiple organ system failure, as defined by Wilkinson *et al.*²⁴

CS-UGIB = clinically significant upper gastrointestinal bleeding. PRISM = pediatric risk of mortality score.

TABLE 5 – Risk factors of clinically significant upper gastrointestinal bleeding detected by multivariate analysis

<i>Risk factor</i>	<i>Odds ratio (95% confidence interval)</i>	<i>Standard error</i>	<i>P value</i>
Respiratory failure	10.2 (1.3-82.8)	(1.06)	0.0298
Coagulopathy	9.3 (2.8-30.3)	(0.60)	0.0002
PRISM score $\geq 10^*$	4.0 (1.0-15.3)	(0.67)	0.0394

CS-UGIB = clinically significant upper gastrointestinal bleeding. PRISM = pediatric risk of mortality score. RF = respiratory failure.

* The cut-off point for PRISM score (PRISM ≥ 10) was determined by optimization of the odds ratio.

The risk of clinically significant upper gastrointestinal bleeding is predicted by the following equation:

$$e^{(-7.4555 + 1.3977 \text{ PRISM} + 2.322 \text{ RF} + 2.2256 \text{ coagulopathy})}$$

$$\text{Probability (CS-UGIB)} = \frac{\text{-----}}{1 + e^{(-7.4555 + 1.3977 \text{ PRISM} + 2.322 \text{ RF} + 2.2256 \text{ coagulopathy})}}$$

TROISIEME PARTIE

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Justification du choix du devis:

Avant d'aborder la discussion de nos résultats, une explication s'impose sur la façon dont nous avons réalisé l'étude. Elle touche en réalité aux raisons du choix du devis. La situation idéale aurait été de faire une étude de cohorte, c'est à dire de sélectionner dans une population de patients admis aux soins intensifs deux groupes:

- un groupe de patients exposés au facteur ou au marqueur de risque (ventilation mécanique par exemple),
- et un autre groupe de patients non exposés au facteur ou au marqueur.

Ces deux groupes auraient été suivis de manière prospective pour surveiller l'apparition d'HGDS puis de complications liées à l'HGDS. Pour faire l'étude de cette façon, il aurait fallu connaître d'avance les facteurs de risque, ce qui n'était pas le cas. De plus, ce genre d'étude est difficile à réaliser lorsque l'on veut analyser l'impact de plusieurs facteurs de risque. Finalement, le coût d'une telle étude aurait été prohibitif.

L'alternative à une étude de cohorte serait une étude cas-témoins où l'on aurait comparé deux groupes:

- celui des cas constitués de patients ayant une HGDS-CS,
- et celui des témoins comprenant des patients sans HGDS-CS.

Dans une étude cas-témoins, on cherche d'abord la variable dépendante, en l'occurrence l'HGDS-CS, puis on retrace de façon rétrospective la présence ou l'absence du ou des facteurs à l'étude. Une étude de ce type coûte moins cher à réaliser, mais elle est sujette à de nombreux biais surtout si les facteurs de risque n'ont pas été surveillés de façon prospective et systématique.

La présente recherche ressemble à une étude cas-témoins imbriquée dans une étude de cohorte ("case-control-within-cohort design" des anglosaxons), mais nous n'avons pas procédé à une procédure d'appariement. Ce devis est classé dans la catégorie de ceux désignés par les épidémiologistes sous le vocable anglais "nested studies"³⁴. L'avantage qu'offre ce devis hybride d'études analytiques observationnelles est qu'il permet de contourner certains désavantages des études de cohorte, d'une part, et des études cas-témoins, d'autre part³⁵. En particulier, nous avons pris soin de surveiller de façon prospective et systématique la présence des facteurs de risque à l'étude et l'apparition de la variable dépendante, soit les HGDS-CS. De plus, ce devis a permis d'utiliser comme mesure des rapports (ou ratios) de cotes (ou "odds ratio" en anglais), lesquels sont plus stables que les risques relatifs.

Incidence et facteurs de risque des HGDS-CS en soins intensifs pédiatriques:

Les résultats de notre étude révèlent que l'incidence des HGDS-CS est faible (1.6%). Nous avons trouvé trois facteurs de risque indépendants des HGDS-CS à l'analyse multivariée: l'insuffisance respiratoire, la coagulopathie et un score de PRISM ≥ 10 . Si les deux premiers facteurs de risque ont été également retrouvés chez l'adulte par Cook *et al.*¹, le troisième, un score PRISM ≥ 10 est l'apanage de la population pédiatrique. Le PRISM est une échelle clinimétrique basée sur 14 variables qui permet d'évaluer la gravité de l'état des patients et de prédire la mortalité dans un groupe de patients. En regardant de prime abord les facteurs de risque détectés par l'analyse multivariée, l'on pourrait penser qu'il y a multicollinéarité entre le PRISM d'une part, et, d'autre part, l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie, ceci d'autant plus que certaines mesures cliniques ou paracliniques qui définissent l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie entrent aussi dans la cotation du score de PRISM. Autrement dit, il se

pourrait que le PRISM soit une variable confondante, étant associé aussi bien à l'HGDS-CS (notre outcome) qu'aux deux variables indépendantes que sont l'insuffisance respiratoire et la coagulopathie. Cependant, il n'en est rien, comme nous avons pu le vérifier au cours de la régression logistique pas à pas progressif que nous avons faite. C'est pour cela que les différents odds ratio (OR), qui indiquent la force de l'association entre la variable prédite (HGDS-CS) et les variables prédictives (insuffisance respiratoire, coagulopathie et PRISM ≥ 10) sont des odds ratio ajustés. Pour se rendre compte du fait qu'on contrecarre l'effet de la multicollinéarité par la régression logistique multiple pas à pas, il suffit de comparer les OR avant et après modélisation pour les trois facteurs de risque précédemment cités.

Tableau 6: Comparaison des OR des facteurs de risque avant et après modélisation

	Insuffisance respiratoire	Coagulopathie	score de PRISM ≥ 10
OR avant modélisation	29.7	19.4	13.4
OR après modélisation	10.2	9.3	4

L'effet de la multicollinéarité se lit sur les OR des facteurs de risque avant modélisation. Ces OR sont beaucoup plus élevés parce que chacun de ces facteurs de risque en plus de donner de l'information sur sa propre contribution, draine aussi l'information d'autres variables indépendantes (c'est celle d'autres facteurs ou marqueurs de risque). La chute après modélisation du OR de ces 3 facteurs de risque

est remarquable.

Un des problèmes qui s'est posé à l'issue de la détection de ces facteurs de risque fut de savoir si la présence d'un seul facteur de risque permet de prédire l'HGDS-CS. Il apparaît nettement que la conjonction de deux ou trois facteurs de risque augmente fortement la probabilité de survenue d'une HGDS-CS. Néanmoins, les risques très élevés (tous les odds ratios sont ≥ 4) de survenue d'une HGDS-CS chez les patients présentant chacun des facteurs de risque pris individuellement nous commandent de tenir compte même de la présence d'un seul de ces trois facteurs de risque pour dire qu'il y a possibilité d'HGDS-CS. Il reste que, dans la pratique quotidienne, nous ne croyons pas judicieux d'instaurer systématiquement une prophylaxie anti-HGDS chez tous les patients ventilés plus de 48 heures ou chez ceux dont le PRISM est ≥ 10 . Par contre, il est tentant d'instituer une telle prophylaxie si un patient présente une coagulopathie, car l'association entre HGDS-CS et coagulopathie est la plus significative ($p = 0.0002$). Dans tous les cas, l'analyse de l'état clinique global du patient s'impose avant l'instauration d'une prophylaxie en présence de ces facteurs de risque.

Complications des HGDS-CS chez l'enfant:

En plus de détecter des facteurs de risque, notre étude a déterminé la nature de la relation (associative ou causale) entre l'HGDS et les complications. Ainsi, nous avons trouvé que l'incidence des complications attribuables aux HGDS est également faible (2.4%). Les complications attribuables aux HGDS étaient les suivantes: la chute du taux d'hémoglobine, la transfusion, l'hypotension et la chirurgie. Il est remarquable de noter que le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) n'était en aucun cas attribuable à l'HGDS même s'il lui était fréquemment associé. L'autre fait notable que nous avons rapporté est l'absence de décès attribuable à l'HGDS dans notre série,

suggérant que l'on peut décéder avec une HGDS mais que l'on n'en meurt pas. À notre avis, il aurait été très difficile de déterminer quelles sont les complications attribuables aux HGDS autrement qu'en se basant sur l'opinion d'experts tout comme nous l'avions fait pour évaluer le diagnostic d'HGDS. Cette procédure nommée méthode de Delphes ou méthode de consensus permet de solidifier l'opinion d'experts appelés à se prononcer sur un jugement clinique comme un diagnostic ou un lien de cause à effet ³⁰. Elle continue d'être très largement utilisée dans tous les domaines de recherche en santé. Dans notre étude, la concordance entre nos experts étaient bonne pour l'évaluation du diagnostic d'HGDS-CS tout comme le kappa qui lui était associé, ce qui suggère que la méthode de Delphes a bien fonctionné.

Conclusion et recommandation:

La cohérence de nos résultats avec ceux d'autres études réalisées chez l'adulte^{1, 14, 36} nous pousse à recommander l'instauration d'une prophylaxie anti-HGDS aux seuls patients à risque de cette affection. Cependant, nous estimons qu'un essai thérapeutique s'impose pour corroborer cette recommandation. Cet essai clinique devrait comparer chez des patients à risque d'HGDS-CS le traitement prophylactique par un antiacide, par antagoniste des récepteurs H₂ à l'histamine (anti-H₂), par un cytoprotecteur gastrique comme le sucralfate ou enfin par un inhibiteur de la pompe à protons comme l'oméprazole versus placebo. Au cours de cet essai clinique, il faudra prendre soin de faire en sorte que le risque d'HGDS-CS soit similaire, il faudra donc veiller à ce que les taux d'insuffisance respiratoire, de coagulopathie et de patients avec un score de PRISM ≥ 10 soient semblables dans le groupe expérimental et dans le groupe placebo.

QUATRIEME PARTIE

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al.: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *N Engl J Med.* 1994; 330:377-381
2. Lacroix J, Infante-Rivard C, Jenicek M, Gauthier M: Prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding in intensive care units: A meta-analysis. *Crit Care Med.* 1989; 17:862-869
3. Gottlieb JE, Menashe PI, Cruz E: Gastrointestinal complications in critically ill patients: The intensivists' overview. *Am J Gastroent.* 1986; 81:227-238
4. Greenburg AG: Is the emperor really without clothes? *Crit Care Med.* 1989; 17:967
5. Lacroix J, Infante-Rivard C, Gauthier M: Upper gastrointestinal-bleeding prophylaxis: A decision-making analysis and a cost/benefit analysis. *Clin Invest Med.* 1986; 9:A22
6. Lacroix J, Nadeau D, Laberge S, Gauthier M, Lapierre G, Farrell CA: Frequency of upper gastrointestinal bleeding in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Med.* 1992; 20:35-42
7. Offenstadt G, Guidet B: Stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med.* 1992; 20:908
8. Tempé JD, Colin R, Florent C, Guivarch G, Loirat P, Poynard T: Prévention des hémorragies gastroduodénales de stress. *Réan Soins intens Méd Urg.* 1988; 4:242-245
9. Halloran LG, Zfass AM, Gayle WE, Wheeler CB, Miller JD: Prevention of acute gastrointestinal complications after severe head injury: A controlled trial of cimetidine prophylaxis. *Am J Surg.* 1980; 139:44-48
10. Polesky MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroent.* 1986; 81:107-111
11. Schuster DP: Stress ulcer prophylaxis: In whom? With what? *Crit Care Med.* 1993; 21:4-6

12. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, McGue MK, Zuckerman GR: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med.* 1984; 76:623-630
13. Lacroix J, Gauthier M: Attitude of pediatric intensivists towards prophylaxis of upper gastrointestinal bleeding. *Crit Care Med.* 1990; 18:1192-1193
14. Cook DJ, Pearl RG, Cook RJ, Guyatt GH: Incidence of clinically important bleeding in mechanically ventilated patients. *J Intensive Care Med.* 1991; 6:167-174
15. Hastings PR, Skillman JJ, Bushnell LS, Silen W: Antacid titration in the prevention of acute gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1978; 298:1041-1045
16. Lacroix J, Infante-Rivard C, Gauthier M, Rousseau É, van Doesburg N: Upper gastrointestinal tract bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: Prophylaxis trial with cimetidine. *J Pediatr.* 1986; 108:1015-1018
17. Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al.: Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. *N Engl J Med.* 1987; 317:1376-1382
18. Tryba M: Stress ulcer prophylaxis and gastric alkalization – Death of a myth? *Intensive Care Med.* 1992; 18:1-3
19. Pignon JP: Analyse critique de la méthodologie des essais thérapeutiques sur la prévention des hémorragies gastroduodénales de stress. *Réan Soins intens Méd Urg.* 1988; 4:249-251
20. Shuman RB, Schuster DP, Zuckerman GR: Prophylactic therapy for stress ulcer bleeding: A reappraisal. *Ann Intern Med.* 1987; 106:562-567

21. Reusser P, Gyr K, Scheidegger D, Buchmann B, Buser M, Zimmerli W: Prospective endoscopic study of stress erosions and ulcers in critically ill neurosurgical patients: Current incidence and effect of acid-reducing prophylaxis. *Crit Care Med.* 1990; 18:270-274

22. Tryba M: Sucralfate versus antacids or H₂-antagonists for stress ulcer prophylaxis: A meta-analysis on efficacy and pneumonia rate. *Crit Care Med.* 1991; 19:942-949
23. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med.* 1988; 16:1110-1116
24. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann VE, Glass NL, Yeh TS: Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med.* 1986; 14:271-274
25. Schlesselman JJ: Sample size requirement in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol.* 1974; 99:381-384
26. Lachin JM: Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials. *Cont Clin Trial.* 1981; 2:93-113
27. Kramer M, Feinstein AR: Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther.* 1981; 29:111-123
28. Laupacis A, Sackett DL, Roberts S: An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med.* 1988; 318:1728-1733
29. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE: Pediatric critical care training programs have a positive effect on pediatric intensive care mortality. *Crit Care Med.* 1997; 25:1637-1642
30. Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. *BMJ.* 1995; 311:376-380
31. Albin M, Friedlos J, Hillman K: Continuous intragastric pH measurement in the critically ill and treatment with parenteral ranitidine. *Intensive Care Med.* 1985; 11:295-299

32. Ziemniak JA, Wynn RJ, Aranda JV, Zarowitz BJ, Schentag JJ: The pharmacodynamics and metabolism of cimetidine in neonates. *Dev Pharmacol Ther.* 1984; 7:30-38
33. Cochran EB, Phelps SJ, Tolley EA, Stidham GL: Prevalence of, and risk factors for,

upper gastrointestinal tract bleeding in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med.* 1992; 20:1519-1523

34. Ernster VL: Nested case-control studies. *Preventive Med.* 1994; 23:587-590
 35. Jenicek M: Epidemiology. Montréal: Epimed; 1995, 335
 36. Cook DJ, Witt LG, Cook RJ, Guyatt GH: Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: A meta-analysis. *Am J Med.* 1991; 91:519-527
-

CINQUIEME PARTIE

ANNEXES

ANNEXE I



10th ANNUAL CONGRESS
Paris, France
7-10 September 1997



EUROPEAN SOCIETY
OF INTENSIVE
CARE MEDICINE

DO NOT TYPE ON OR OUTSIDE THESE LINES

CLINICALLY SIGNIFICANT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING (UGIB) ACQUIRED IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT (ICU): A PROSPECTIVE STUDY

M Chaïbou, M Tucci, MA Dugas, J Lacroix, CA Farrell, F Proulx.
Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, 3175 Côte Sainte Catherine, Montréal (Québec), Canada H3T 1C5.

OBJECTIVES: We conducted a prospective study in the multidisciplinary pediatric intensive care unit of a tertiary-care university hospital in order to determine the incidence, risk markers, risk factors and complications related with or attributed to clinically significant UGIB in children.

METHODS: A cohort of 1114 consecutive admissions to the pediatric ICU was enrolled over a 56-weeks period; 108 cases were excluded mostly (37.04%) because they already had an UGIB at entry. The final sample included 1006 admissions (881 patients). UGIB acquired in the pediatric ICU was considered to be present if there was an episode of hematemesis or if any amount of blood was seen in drainage from a nasogastric tube. An UGIB was considered clinically significant if at least 2 out of 3 independent reviewers who were not involved in the patient care considered that a decreased hemoglobin concentration, a transfusion, an hypotension, a surgery, a multiple organ system failure (MOSF) or a death was attributable to the UGIB.

RESULTS: A total of 16 clinically important UGIB (1.6%) among 103 UGIB (10.2%) were diagnosed. Complications associated (or related) to UGIB were: MOSF (41.8%), transfusion (36.9%), hypotension (27.4%), decreased hemoglobin concentration (25.5%), death (14.5%) and surgery (5.9%). Four complications were attributed to UGIB by the experts: decreased hemoglobin concentration (9.7%), transfusion (9.7%), hypotension (2.7%) and surgery (1%). No MOSF nor death were considered attributable to an UGIB. Three strong independent risk factors for clinically significant UGIB were retained by multivariate analysis: respiratory failure (odds ratio, 10.19), coagulopathy (odds ratio, 9.25) and Pediatric Risk of Mortality score (PRISM) ≥ 10 (odds ratio, 4.04). Of 16 patients who had clinically important UGIB, 9 (56.25%) had all these risk factors, 14 (87.5%) had at least 2 risk factors and only one patient (6.25%) did not have any risk factor.

CONCLUSION: Clinically important UGIB are rare in critically ill children. Prophylaxis to prevent clinically important UGIB in pediatric ICU should be selective. We recommend to prescribe such prophylaxis only to patient who has at least one risk factor.

XIIème CONGRÈS ANNUEL DE LA RECHERCHE
DES ÉTUDIANTS GRADUÉS
DU CENTRE DE RECHERCHE DE L'HÔPITAL SAINTE-JUSTINE

OM : MAHAMADOU CHAIBOU

GRADE : M.Sc.

TITRE : CLINICALLY SIGNIFICANT UPPER GASTROINTESTINAL BLEEDING (UGIB) ACQUIRED IN A PEDIATRIC INTENSIVE CARE UNIT (ICU): A PROSPECTIVE STUDY

OBJECTIVES: To determine the incidence, risk markers, risk factors and complications related with or attributed to clinically significant UGIB in children.

METHODS: A cohort of 1114 consecutive admissions to the pediatric ICU was enrolled over a 56-weeks period; 108 cases were excluded mostly (37.04%) because they already had an UGIB at entry. The final sample included 1006 admissions (881 patients). UGIB acquired in the pediatric ICU was considered to be present if there was an episode of hematemesis or if any amount of blood was seen in drainage from a nasogastric tube. An UGIB was considered clinically significant if at least 2 out of 3 independent reviewers who were not involved in the patient care considered that a decreased hemoglobin concentration, a transfusion, an hypotension, a surgery, a multiple organ system failure (MOSF) or a death was attributable to the UGIB.

RESULTS: A total of 16 clinically important UGIB (1.6%) among 103 UGIB (10.2%) were diagnosed. Complications associated (or related) to UGIB were: MOSF (41.8%), transfusion (36.9%), hypotension (27.4%), decreased hemoglobin concentration (25.5%), death (14.5%) and surgery (5.9%). Four complications were attributed to UGIB by the experts: decreased hemoglobin concentration (9.7%), transfusion (9.7%), hypotension (2.7%) and surgery (1%). No MOSF nor death were considered attributable to an UGIB. Three strong independent risk factors for clinically significant UGIB were retained by multivariate analysis: respiratory failure (odds ratio, 10.19), coagulopathy (odds ratio, 9.25) and Pediatric Risk of Mortality score (PRISM) \geq 10 (odds ratio, 4.04). Of 16 patients who had clinically important UGIB, 9 (56.25%) had all these risk factors, 14 (87.5%) had at least 2 risk factors and only one patient (6.25%) did not have any risk factor.

CONCLUSION: Clinically significant UGIB are rare in critically ill children. Prophylaxis to prevent clinically important UGIB in pediatric ICU should be selective. We recommend to prescribe such prophylaxis only to patient who has at least one risk factor.

presentation :

orale

par affiche

ANNEXE III

LES HÉMORRAGIES GASTRO-DUODÉNALES DE STRESS CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVES ACQUISES EN SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES. M. Chaïbou, M. Tuccl, M.A. Dugas, C.A. Farrell, F. Proulx, J. Lacroix.

Soins Intensifs-Hôpital Sainte-Justine. Montréal.

Objectifs: déterminer l'incidence, les complications, les facteurs et les marqueurs de risque des hémorragies gastro-duodénales de stress (HGDS) cliniquement significatives (CS) acquises en soins intensifs pédiatriques (SIP).

Méthodes: nous avons effectué chez des patients admis de Juillet 1991 à Juillet 1992 aux SIP une étude prospective sur les HGDS-CS. L'évaluation du diagnostic d'HGDS a été faite par trois experts indépendants n'ayant pas participé aux soins des patients. Une HGDS se définissait comme étant la présence d'une hématomèse ou d'un retour anormal de sang à travers la sonde naso-gastrique. Elle était dite cliniquement significative (HGDS-CS) si au moins deux des trois experts affirmaient qu'au moins une des six complications suivantes étaient attribuables à l'HGDS: chute du taux d'hémoglobine, transfusion, hypotension, chirurgie, syndrome de défaillance multiviscérale et décès.

Résultats: 1006 admissions (881 patients) ont été incluses sur une période de 56 semaines. 103 HGDS (incidence: 10.2%) ont été diagnostiquées. Parmi celles-ci, il y avait 16 HGDS-CS (incidence: 1.6%). Quatre types de complications ont été attribuables aux HGDS: chute du taux d'hémoglobine (10), transfusion (10), hypotension (3) et chirurgie (1). L'incidence des complications attribuables aux HGDS était de 24/1006 (2.4%). Trois facteurs de risque importants des HGDS-CS ont été détectés par analyse multivariée: l'insuffisance respiratoire (odds ratio (OR) = 10.2), la coagulopathie (OR = 9.3) et le score de PRISM (pediatric risk of mortality) ≥ 10 (OR = 4.0).

Conclusion: Les HGDS-CS sont rares en SIP. Nous recommandons la prophylaxie contre les HGDS-CS chez les patients présentant au moins deux des trois facteurs de risque.

ANNEXE IV

La réceptionniste du 3^o bloc 2 doit plaquer un livret pour toutes les admissions aux soins intensifs et elle doit noter la date d'admission (jour/mois/an): ____/____/199____. Elle doit ensuite déposer le livret dans la boîte prévue à cet effet que l'on a placée derrière elle. Elle doit finalement joindre la feuille d'ordonnance au dossier du patient:

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

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

HEMORRAGIES GASTRODUODENALES DE STRESS CLINIQUEMENT SIGNIFICATIVES (HGDS-CS)

Livret d'observation

1. Données démographiques

- 1.1- Numéro du dossier:
- 1.2- Sexe: 1 = féminin, 2 = masculin
- 1.3- Admis en... 1- chirurgie cardiaque, 2- neurochirurgie, 3- chirurgie générale, 4- orthopédie, 5- pédiatrie, 6- néphrologie, 7- cardiologie, 8 = autre spécialité médicale (préciser.....); 9- autre spécialité chirurgicale (préciser.....)
- 1.4- Cause d'exclusion à l'admission pour l'étude sur les HGDS (NB: un seul critère suffit pour exclure un patient; par contre, une alimentation entérale ou orale n'est pas un critère d'exclusion): 0. pas d'exclusion; 1. âge (>18 ans); 2. hémorragie digestive haute dans les derniers 5 jours avant l'admission aux SIP; 3. cas d'obstétrique-gynécologie; 4. séjour en SIP dans les 3 jours précédants la présente admission aux SIP; 5. patient déjà en mort cérébrale à l'admission; 6. admis après une chirurgie de l'estomac ou de l'oesophage; 7. épistaxis ou hémorragie nasopharyngée; 8. autres (préciser.....)
- 1.5- Cause d'exclusion a posteriori pour l'étude portant sur les HGDS: 0. pas d'exclusion; 1. cas perdu ou oublié; 2. hémorragie digestive basse plutôt que haute; 3. autre (préciser.....)

----- Remplir la section qui suit seulement pour les patients inclus dans l'étude ¹ -----

2. Données initiales (baseline data)

- 2.1- Date de naissance (jour/mois/année)/...../19.....
- 2.2- Date d'admission aux SIP (jour/mois/année)/...../199.....
- 2.3- Age à l'admission aux soins intensifs (en mois)mois
- 2.4- Score de PRISM le jour de l'admission
- 2.5- Pire Hb (taux d'hémoglobine) le jour de l'admissiong/L
- 2.6- Pire Ht (hématocrite) le jour de l'admission 0. ____
- 2.7- Compte des globules blancs le plus haut le jour de l'admission/mL
- 2.8- Compte de plaquettes le plus bas le jour de l'admission X 10³/mL

3. Surveillance

¹ Ne pas remplir la section qui suit si un patient répond à la fois aux critères d'exclusion des questions 4 à 7.

3.1 Surveillance clinique

3.1.1- Facteurs potentiellement prédisposants aux HGDS (cocher les O pour tous les facteurs observés pendant le séjour aux soins intensifs (2° colonne), ainsi que ceux précédant l'HGDS (1° colonne), s'il y a eu l'HGDS ou pneumopathie nosocomiale):

	<i>avant</i>	<i>séjour</i>
	<i>HGDS²</i>	<i>SIP³</i>
	<i>oui non</i>	<i>oui non</i>
<i>a) Insuffisance par système et insuffisance polyviscérale⁴</i>		
3.1.1- insuffisance respiratoire	O O	O O
3.1.2- insuffisance cardiovasculaire.....	O O	O O
3.1.3- insuffisance neurologique	O O	O O
3.1.4- hématologie	O O	O O
3.1.5- insuffisance rénale aiguë	O O	O O
3.1.6- insuffisance polyviscérale	O O	O O
<i>b) Respiratoire:</i>		
<i>avant séjour</i>		
<i>HGDS au SIP</i>		
<i>oui non oui non</i>		
3.1.7- ARDS (syndrome de détresse respiratoire de l'adulte)O	O O	O
3.1.8- pneumonie bactérienne (diagnostic par MD traitant) ...	O O	O O
3.1.9- intubation endotrachéale	O O	O O
3.1.10- ventilation artificielle	O O	O O
<i>c) Cardiovasculaire:</i>		
<i>avant séjour</i>		
<i>HGDS au SIP</i>		
<i>oui non oui non</i>		
3.1.11- bactériémie (hémoculture +; exclut contamination) ...	O O	O O
3.1.12- hypotension (< 5° percentile pour l'âge).....	O O	O O
3.1.13- coagulation intravasculaire disséminée (PDF positifs)	O O	O O
3.1.14- coagulopathie autre que CIVD 5	O O	O O
<i>d) Neurologique:</i>		
<i>avant séjour</i>		
<i>HGDS au SIP</i>		
<i>oui non oui non</i>		
3.1.15- traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤ 8)	O O	O O
3.1.16- coma sans traumatisme crânien (Glasgow ≤ 8)	O O	O O
3.1.17- noter le score de Glasgow le plus bas	—	—
<i>e) Digestif:</i>		
<i>avant séjour</i>		
<i>HGDS au SIP</i>		
<i>oui non oui non</i>		
3.1.18- insuffisance hépatique aiguë (déf. selon protocole)...	O O	O O
3.1.19- bilirubine totale > 50 mmol/L (> 3 mg%)	O O	O O
<i>f) Traumatologie:</i>		
<i>avant séjour</i>		
<i>HGDS au SIP</i>		
<i>oui non oui non</i>		
3.1.20- chirurgie majeure (séjour post-op prévu aux SIP) ...	O O	O O
3.1.21- brûlure cutanée ≥ 15%	O O	O O

² Cocher dans cette colonne seulement s'il y a eu HGDS; sinon, laisser en blanc.

³ Toujours remplir cette colonne pour tous les patients en notant tous les événements qui se sont produits pendant le séjour aux soins intensifs au complet.

⁴ Définition d'insuffisance polyviscérale (multiple organ system failure): il y a insuffisance polyviscérale si l'on observe la défaillance simultanée d'au moins 2 systèmes selon les critères suivants. Respiratoire: 1) fréquence respiratoire >90/min (<1 an) ou >70/min (≥1 an); 2) PaCO₂ >65 torr; 3) PaO₂ <40 torr quel que soit le FiO₂ (en autant qu'il n'y a pas de cardiopathie congénitale cyanogène); 4) besoin post-opératoire d'une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures ou 5) PaO₂/FiO₂ <200 en l'absence de cardiopathie congénitale. Cardiovasculaire: 1) PA systolique <40 mmHg (<1 an) ou <50 mmHg (≥1 an); 2) fréquence cardiaque < 50 ou > 220/min (<1an) ou < 40 ou > 200/min (≥1an); 3) arrêt cardiaque; 4) pH sérique <7.20 avec un PaCO₂ normal ou 5) besoin d'un médicament inotropique en perfusion continue. Neurologique: 1) score de Glasgow < 5; 2) pupilles dilatées et fixes. Hématologique: 1) hémoglobine < 50 g/L; 2) globules blancs < 3000/mm³; 3) compte de plaquettes < 20000/mm³. Rénale aiguë: 1) BUN >5.55mmol/L (>100 mg/dL); 2) créatinine sérique >200 mmol/L (>2.0 mg/dL) en l'absence d'une insuffisance rénale chronique; 3) dialyse.

5 Il y a coagulopathie si le temps de prothrombine (temps de Quick), le temps de céphaline (PTT) ou le temps de thrombine (TT) du coagulogramme du patient est allongé d'au moins 20% par rapport au témoin.

3.1.22- polytraumatisme ⁶	O O	O O
	<i>avant</i>	<i>séjour</i>
	<i>HGDS</i>	<i>au SIP</i>
<i>g) Autres problèmes cliniques:</i>	<i>oui non</i>	<i>oui non</i>
3.1.23- infection (spécifier.....)	O O	O O
	<i>avant</i>	<i>séjour</i>
	<i>HGDS</i>	<i>au SIP</i>
<i>h) Pharmacologie (exclut prophylaxie des HGDS; Cf. 16.49)</i>	<i>oui non</i>	<i>oui non</i>
3.1.24- anticoagulant 7	O O	O O
3.1.25- narcotique	O O	O O
3.1.26- salicylates	O O	O O
3.1.27- stéroïde	O O	O O
3.1.28- théophylline	O O	O O
3.1.29- tranquilisant	O O	O O
3.1.30- autres (spécifier.....) ...	O O	O O
	<i>avant</i>	<i>séjour</i>
	<i>HGDS</i>	<i>au SIP</i>
<i>i) Prophylaxie des HGDS 8:</i>	<i>oui non</i>	<i>oui non</i>
3.1.31- gavage continue 24h/24h	O O	O O
3.1.32- gavage 18h/24h ou en bolus, ou repas per os	O O	O O
3.1.33- hyperalimentation intraveineuse	O O	O O
3.1.34- antiacides	O O	O O
3.1.35- cimétidine	O O	O O
3.1.36- ranitidine	O O	O O
3.1.37- sucralfate	O O	O O
3.1.2- Sonde gastrique posée durant jours (mettre 0 si pas de sonde)		jour(s)
3.1.3- Pire score de PRISM pendant l'étude		
3.1.3.1- Pendant séjour aux soins intensifs		
3.1.3.2- Avant HGDS		
3.1.4- Intubation endotrachéale: durée (0 si pas de tube; faire total si réintubé)		jour(s)
3.1.5- Ventilation artificielle: durée (0 si pas de V; faire total si reventilé)		jour(s)
3.1.6- Décès pendant l'étude		O O
3.1.7- Cause première du décès (<i>cocher une seule; ne rien cocher si pas de décès</i>):		<i>oui non</i>
3.1.7.1- Cardiopathie congénitale		O O
3.1.7.2- Traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤ 8)		O O
3.1.7.3- Polytraumatisme sans traumatisme crânien sévère		O O
3.1.7.4- Pneumonie à l'admission (préciser germe.....) ...		O O
3.1.7.5- Pathologie pulmonaire (préciser.....)		O O
3.1.7.6- Pathologie rénale (préciser.....)		O O
3.1.7.7- Perforation gastrique		O O
3.1.7.8- Chirurgie nécessitée par une HGDS		O O
3.1.7.9- Autres (préciser.....)		O O
3.1.8- Diagnostic de base expliquant le mieux le séjour aux SIP (<i>cocher un seul</i>):		<i>oui non</i>
3.1.8.1- Cardiopathie congénitale		O O
3.1.8.2- Traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤ 8)		O O
3.1.8.3- Polytraumatisme sans traumatisme crânien sévère		O O
3.1.8.4- Infection bactérienne (préciser.....) ...		O O
3.1.8.5- Infection virale [diagnostic clinique] (préciser.....) ...		O O
3.1.8.6- Asthme		O O
3.1.8.7- Coagulation intravasculaire disséminée		O O
3.1.8.8- Autres (préciser.....)		O O

⁶ Polytraumatisme: atteinte d'au moins deux systèmes après un traumatisme accidentel (traumatisme crânien majeur, fractures multiples, rupture d'un organe interne, contusion d'un organe interne, etc).

⁷ Héparine ≥ 10 U/kg/h, coumadin, streptokinase, etc. Ne pas considérer l'Aspirine comme un anticoagulant.

⁸ Noter positif si un patient a reçu deux repas ou plus (ou deux gavages ou deux heures de gavage), s'il a reçu 2 doses ≥ 5 mL d'antiacides ou plus, 2 doses de sucralfate, de bloqueurs anti-H2, de tranquillisants ou de narcotiques avant l'apparition d'une HGDS ou jusqu'à l'arrêt de l'étude pour ce patient.

- 3.1.9- Date de la sortie des SIP (jour/mois/année)/...../199.....
 3.1.10- Durée de séjour aux soins intensifs (en jours) jours

3.2 Laboratoire (*ne rien écrire si non fait*)

- 3.2.1- Pire Hb le jour de l'arrêt de l'étude ou ≤ 24 h après HGDSg/L
 3.2.2- Pire Ht (hématocrite) le jour de l'arrêt de l'étude ou ≤ 24 h après HGDS 0.
 3.2.3- Numération la plus élevée de leucocytes pendant séjour aux SIP /mL
 3.2.4- Plaquettes: taux le plus bas pendant SIP ou ≤ 24 h après HGDS X 10³/mL
 3.2.5- Pire PTT⁹: taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =%
 3.2.6- Pire TT: taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =%
 3.2.7- Pire TP: taux [patient(.....sec) / témoin(.....sec)] =%
 3.2.8- Pire PDF (produits de dégradation de la fibrine) à l'arrêt de l'étude ou
 ≤ 24 h après HGDSµg/L

4. VARIABLES DEPENDANTES (OUTCOME)

- 4.1- Apparition d'une HGDS O O

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

⁹ Noter le PTT après neutralisation de l'héparine si prélèvement par cathéter artériel.

ECHELLE CLINIMETRIQUE PRISM¹⁰

Variable	< 1 an	≥ 1 an	Pointage	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
Fréquence respiratoire/min ...	0 (apnée)	0 (apnée)	5	—	—	—	—	—	—	—
	61-90	51-70	1	—	—	—	—	—	—	—
	> 90	> 70	5	—	—	—	—	—	—	—
Fréquence cardiaque/min ...	> 160	> 150	4	—	—	—	—	—	—	—
	< 90	< 80	4	—	—	—	—	—	—	—
TA systolique (mmHg)	> 160	> 200	6	—	—	—	—	—	—	—
	130-160	150-200	2	—	—	—	—	—	—	—
	55-65	65-75	2	—	—	—	—	—	—	—
	40-54	50-64	6	—	—	—	—	—	—	—
	< 40	< 50	7	—	—	—	—	—	—	—

Variable	Tout âge	Pointage	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
TA diastolique (mmHg) ...	> 110	6	—	—	—	—	—	—	—
Score de Glasgow*	< 8	6	—	—	—	—	—	—	—
Réaction pupillaire	inégale ou dilatée	4	—	—	—	—	—	—	—
	fixe et dilatée	10	—	—	—	—	—	—	—
Rapport PaO ₂ /FiO ₂ **	200-300	2	—	—	—	—	—	—	—
	< 200	3	—	—	—	—	—	—	—
PaCO ₂ (torr)***	51-65	1	—	—	—	—	—	—	—
	> 65	5	—	—	—	—	—	—	—
Bicarbonates: mmol/L	< 16	3	—	—	—	—	—	—	—
Temps de Quick/PTT	1.5 x contrôle	2	—	—	—	—	—	—	—
Potassium: mmol/L	< 3.0	5	—	—	—	—	—	—	—
	3.0-3.5	1	—	—	—	—	—	—	—
	6.5-7.5	1	—	—	—	—	—	—	—
	> 7.5	5	—	—	—	—	—	—	—
Calcium total: mmol/L	< 1.75	6	—	—	—	—	—	—	—
	1.75-2	2	—	—	—	—	—	—	—
	3-3.75	2	—	—	—	—	—	—	—
	> 3.75	6	—	—	—	—	—	—	—
Glucose: mmol/L	< 2.22	8	—	—	—	—	—	—	—
	2.22-3.33	4	—	—	—	—	—	—	—
	13.88-22.22	4	—	—	—	—	—	—	—
	> 22.22	8	—	—	—	—	—	—	—
Bilirubine totale: mmol/L ...	> 50	6	—	—	—	—	—	—	—
SCORE DE PRISM:		Pointage	J0	J1	J2	J3	J4	J5	J6
	TOTAL:		—	—	—	—	—	—	—

¹⁰ * Ne pas inclure le score de Glasgow dans le compte de PRISM si sédation, anesthésie ou paralysie iatrogénique.

** Ne pas inclure le PaO₂ dans le compte de PRISM si shunt intracardiaque ou insuffisance respiratoire chronique.

Valable seulement si prélèvement artériel. *** Le PaCO₂ peut être mesuré sur un prélèvement capillaire.

ANNEXE V

HEMORRAGIES GASTRO- DUODENALES DE STRESS (HGDS) ACQUISES EN SOINS INTENSIFS PEDIATRIQUES Feuille de prescription¹¹

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

Nursing

- Noter la présence d'une sonde gastrique à toutes les 8 heures sur feuille de signes vitaux.
- Irriguer sonde nasogastrique au moins toutes les 2 heures; avertir résident de garde si retour de sang rouge clair ou rouge foncé (il est déconseillé de faire un Hémocult ou un Hématest sur le liquide gastrique).
- Si une sonde gastrique est en place, faire pH gastrique toutes les 8 heures avec papier "Hydrion Paper" calibré pour évaluer pH de 1 à 6. Prendre note sur feuilles de signes vitaux. Cesser cette surveillance après 14 jours de séjour aux soins intensifs.
- Si tube endotrachéal en place, faire Dexstrotix die et noter sur feuille des signes vitaux.
- Faire un Hémocult ou un Hématest sur une selle si méléna ou rectorragie visible à l'oeil nu afin de vérifier si la couleur est bien due à la présence de sang. Si positif, mettre une sonde gastrique et irriguer l'estomac afin de vérifier s'il n'y a pas une hémorragie gastroduodénale de stress.
- Avertir le résident des soins intensifs (téléchasseur no°7426) ou le pédiatre de garde aux soins intensifs dans les 24 heures si un patient présente une hémorragie gastroduodénale...
 - 1) pendant son séjour aux soins intensifs et
 - 2) jusqu'à 5 jours après son congé des soins intensifs.

Laboratoire

- FSC et plaquettes dans tous les cas à l'admission.
- Culture des sécrétions bronchiques 3 fois par semaine chez les patients intubés.
- Radiographie pulmonaire à l'admission, puis tous les jours pendant au moins 7 jours si patient intubé, ou au moins à l'admission et le jour de la sortie des soins intensifs si patient non intubé (ne pas faire deux films si le patient reste aux soins intensifs pendant moins de 24 h).
- Si hémorragie gastroduodénale de stress, FSC, plaquettes, coagulogramme et produits de dégradation de la fibrine (répéter ces tests si apparition d'une nouvelle hémorragie digestive).

Traitement¹²

- Selon l'avis du médecin traitant.

¹¹ * On peut joindre cette feuille d'ordonnance telle quelle au dossier hospitalier du patient ou simplement annoter les prescriptions pertinentes sur les feuilles d'ordonnance du dossier hospitalier. Les prescriptions précédées d'un signe ± sont facultatives.

¹² NB: les radiographies pulmonaires seront prescrites selon le jugement du médecin traitant. C'est aussi celui-ci qui décide de prescrire ou non une thérapie pour prévenir ou traiter les HGDS. Finalement, le traitement des pneumopathies nosocomiales sera fait selon l'idée du médecin traitant. Toutes les prescriptions requises pour cette étude doivent être faites de toutes façons en soins intensifs. C'est donc dire que cette étude ne changera en rien la conduite diagnostique des médecins traitants ni leur décision thérapeutique.

ANNEXE VI

Montréal, le Vend 05 déce 1997

De: Jacques Lacroix
Département de pédiatrie
Hôpital Sainte-Justine

A: Drs Mahamadou Chaïbou, Marc-André Dugas, Marisa Tucci

Re: évaluation d'un cas possible d'hémorragie digestive haute acquise en soins intensifs.

Cher Docteur,

vous avez accepté de collaborer à l'étude présentement en cours portant sur l'incidence des hémorragies digestives hautes cliniquement significatives (HGDS-CS) acquises en soins intensifs pédiatriques.

Je vous demande donc d'étudier le dossier qui accompagne cette lettre. Les pièces du dossier en question incluent les éléments suivants:

- 1°) **notes d'évolution écrites par les médecins** la veille, le jour même et les 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 2°) feuilles de **prescription** écrites la veille, le jour même et les 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 3°) feuille-résumé des résultats de **laboratoire** de la veille, du jour même et des 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 4°) **notes d'évolution écrites par les infirmières** la veille, le jour même et des 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 5°) feuille des **signes vitaux** de la veille, du jour même et des 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 6°) bilan des **entrées et des sorties** de la veille, du jour même et des 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 7°) **notes opératoires** (s'il y a lieu) de la veille, du jour même et des 2 jours suivant l'HGDS-CS;
- 8°) **feuille de départ** de l'hôpital.

Le patient en question a fait une hémorragie gastroduodénale de stress (HGDS) telle que définie dans notre étude:

Hémorragie gastroduodénale de stress: il y a HGDS si un patient présente après son arrivée aux soins intensifs et pendant son séjour en réanimation 1) une hématémèse, 2) un retour quelconque de sang par une sonde de Levin.

L'objectif de la présente étude est de vérifier si l'HGDS de ce patient était cliniquement significative. Les hémorragies gastroduodénales de stress cliniquement significatives (HGDS-CS) sont définies de la façon suivante:

Hémorragie gastroduodénale de stress cliniquement significative (HGDS-CS): il y a HGDS-CS lorsqu'un patient présente une complication vraisemblablement causée par une HGDS; six complications sont considérées: 1) chute du taux d'hémoglobine; 2) transfusion causée par l'HGDS; 3) hypotension; 4) insuffisance polyviscérale; 5) chirurgie; 6) décès.

Nous vous demandons d'étudier le dossier du patient afin de nous donner votre opinion sur la relation de cause à effet qu'il pourrait y avoir entre cet événement et l'HGDS. Nous apprécierions recevoir votre réponse d'ici deux semaines. En guise de rappel, voici les critères retenus pour attribuer une complication à une HGDS:

Définition d'une complication attribuée à une HGDS-CS: on devrait attribuer une complication à une HGDS si la complication s'est produite après l'HGDS, si elle est attribuée à l'HGDS par un comité d'experts et si les circonstances satisfont aux critères suivants.

- 1- **Chute du taux d'hémoglobine:** chute de plus de 20 g/L attribuée à une HGDS-CS.
- 2- **Besoin accru en transfusion:** culot globulaire administrée à cause d'une HGDS-CS.
- 3- Une hypotension peut causer une HGDS-CS tout comme elle peut résulter d'une hémorragie digestive. Nous considérerons qu'une hypotension a causée une hémorragie digestive si elle s'est révélée plus de 4 heures avant l'hémorragie digestive; au contraire, nous considérerons que c'est une HGDS-CS qui a provoqué l'hypotension si l'hypotension s'est révélée après l'hémorragie digestive. Les autres cas seront considérés comme douteux.

Hypotension: il y a hypotension si la TA systolique ou diastolique mesurée au bras par un brassard de taille adéquate est < 2 DS pour l'âge ou si la TA baisse de 20 mmHg sans que cela puisse être expliqué par l'administration de médicaments comme des narcotiques pour le traitement de la douleur ou des hypotenseurs pour le traitement d'une crise hypertensive.

PRESSION ARTÉRIELLE NORMALE EN FONCTION DE L'ÂGE [Lowrey]

Age	Systolique $\pm 2 DS$	Diastolique $\pm 2 DS^*$
0-1 ans	96 \pm 30	65 \pm 25
2 ans	99 \pm 25	65 \pm 25
4 ans	99 \pm 20	65 \pm 20
6 ans	100 \pm 15	60 \pm 10
8 ans	105 \pm 15	60 \pm 10
10 ans	110 \pm 17	60 \pm 10
12 ans	115 \pm 19	60 \pm 10
14 ans	118 \pm 20	60 \pm 10
16 ans	120 \pm 16	65 \pm 10

* Diastolique appréciée par le premier bruit de Korotkof.

- 4- **Insuffisance polyviscérale (multiple organ system failure)** (modifié de Wilkinson Crit Care Med 1986;14:271): il y a insuffisance polyviscérale si l'on observe la défaillance *simultanée* d'au moins 2 systèmes selon les critères suivants.
 - Respiratoire:** 1) fréquence respiratoire >90/min (<1 an) ou >70/min (\geq 1 an); 2) PaCO₂ >65 torr; 3) PaO₂ <40 torr quel que soit la FiO₂ (en autant qu'il n'y a pas de cardiopathie congénitale cyanogène); 4) besoin post-opératoire d'une ventilation mécanique pendant plus de 24 heures ou 5) PaO₂/FiO₂ <200 en l'absence de cardiopathie congénitale.
 - Cardiovasculaire:** 1) PA systolique <40 mmHg (<1 an) ou <50 mmHg (\geq 1 an); 2) fréquence cardiaque <50 ou >220/min (<1an) ou <40 ou >200/min (\geq 1an); 3) arrêt cardiaque; 4) pH sérique <7.20 avec une PaCO₂ normale ou 5) besoin d'un médicament inotropique en perfusion continue.
 - Neurologique:** 1) score de Glasgow <5; 2) pupilles dilatées et fixes.
 - Hématologique:** 1) hémoglobine <50 g/L; 2) globules blancs <3,000 mm³; 3) compte de plaquettes <20,000/mm³.
 - Rénale aiguë:** 1) BUN >5.55mmol/L (>100 mg/dL); 2) créatinine sérique >200 mmol/L (>2.0 mg/dL) en l'absence d'une insuffisance rénale chronique; 3) dialyse.
- 5- **Chirurgie:** pyloroplastie, antrectomie, vagotomie ou gastrectomie attribuée à une HGDS-CS.
- 6- **Décès:** mort attribuée à une HGDS-CS.

La relation de cause à effet entre l'HGDS-CS et les complications observées seront jugées par trois consultants qui n'ont pas participé aux soins du patient. Il est crucial que les experts ne s'entrelient pas des cas pendant qu'ils

évaluent les dossiers; autrement dit, le processus d'attribution des complications doit être fait de façon *indépendante* par les trois experts. Chacun des experts devrait attribuer une complication à une HGDS s'il considère que c'est l'HGDS qui a causé la complication; une complication simplement associée dans le temps à une HGDS ne signifie pas nécessairement que la complication doit être attribuée à l'HGDS: il faut que la relation de cause à effet soit considérée comme "probable" pour l'expert.

Il est fondamental, pour que cet exercice soit valable, que les experts ne se consultent pas entre eux.

Nous vous remercions de votre collaboration,

Jacques Lacroix

P.S.: téléchasseur de Marie-France Gagnon: 6712
téléchasseur de Catherine Guimond: 6464

ETUDE SUR LES HEMORRAGIES GASTRODUODÉNALES DE STRESS.

FORMULAIRE DE RÉPONSE D'UN EXPERT

----- Les questions 1 à 4 sont remplies par Mme Marie-France Gagnon ou Mme Catherine Guimond -----

- Nom de l'expert:
- 1- Numéro attribué à l'expert:
- Nom du patient:
- 2- Numéro du dossier du patient:
- 3- Date et heure de l'HGDS: le (jour/mois/an)/...../199..... àh.....min.
- 4- Poids de l'enfant: kg

----- Les questions 5 à 12 sont remplies par l'expert -----

- 5- Patient inclus ou non oui non
 O O
- 6- Date et heure de l'HGDS: le (jour/mois/an)/...../199..... àh.....min.
- 7- Quelle était le taux d'hémoglobine avant l'HGDS? g/L
- 8- Quel fut le taux d'Hb la plus bas dans les 48 heures après l'HGDS? g/L
- 9- Combien de culot(s) furent transfusés dans les 48 heures après l'HGDS? mL/kg
- 10- Taux d'hémoglobine après la transfusion (mettre 0 si pas de culot)? g/L
- 11- D'après vous, le patient a-t-il réellement présenter ou vécu les complications suivantes après l'HGDS (N.B.: cette question porte sur l'**association** entre l'HGDS et les complications énumérées, non sur la relation de cause à effet qui pourrait les relier)?

(Cocher oui ou non pour toutes les questions)

- | | oui | non |
|--|-----|-----|
| 11.1- Chute du taux d'hémoglobine > 20 g/L durant les 48 h après l'HGDS ... | O | O |
| 11.2- Transfusion durant les 48 h après l'HGDS | O | O |
| 11.3- Hypotension durant les 48 h après l'HGDS..... | O | O |
| 11.4- Chirurgie après l'HGDS, pendant le séjour aux soins intensifs | O | O |
| 11.5- Insuffisance polyviscérale après l'HGDS, pendant le séjour aux soins ... | O | O |
| 11.6- Décès après l'HGDS pendant le séjour aux soins intensifs | O | O |

12- D'après vous, peut-on attribuer l'une ou l'autre des complications suivantes à l'HGDS observée (N.B.: cette question porte sur la relation de cause à effet entre l'HGDS et les complications énumérées)? (Cocher oui ou non pour toutes les questions)

- | | oui | non |
|---|-----|-----|
| 12.1- Chute du taux d'hémoglobine | O | O |
| 12.2- Transfusion | O | O |
| 12.3- Hypotension | O | O |
| 12.4- Chirurgie | O | O |
| 12.5- Insuffisance polyviscérale | O | O |
| 12.6- Décès | O | O |

Quelle que soit votre réponse, vous pouvez justifier votre décision par quelques commentaires si vous le jugez à propos:

(votre signature s.v.p.)

Veuillez retourner ce formulaire à Mahamadou Chaïbou au 7^o étage bloc 9. Merci!