

Université de Montréal

**Facteurs de risque de mortalité des enfants à l'initiation de la
thérapie de remplacement rénal aux soins intensifs**

Par Geneviève Morissette

Programme de Sciences biomédicales
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade
de Maîtrise en Sciences (M.Sc.)
en Sciences biomédicales
option recherche clinique

Août 2016

©Geneviève Morissette, 2016

Université de Montréal
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé

**Facteurs de risque de mortalité des enfants à l'initiation de la
thérapie de remplacement rénal aux soins intensifs**

Présenté par
Geneviève Morissette

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Dre Macha Bourdages, président-rapporteur

Dr Philippe Jovet, directeur de recherche

Dre Josée Bouchard, co-directrice de recherche

Dre Catherine Litalien, co-directrice de recherche

Dr François Proulx, membre du jury

Résumé

Introduction : La mortalité associée à l'insuffisance rénale aiguë (*acute kidney injury* "AKI") aux soins intensifs pédiatriques (SIP) dépasse les 50%. Des études antérieures sur la thérapie de remplacement rénal (TRR) ont fait ressortir plusieurs facteurs de risque de mortalité dont le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) et la surcharge liquidienne ≥ 10 à 20% avant l'initiation de la TRR. L'objectif de cette étude était d'identifier les principaux facteurs de risque de mortalité à 28 jours après l'initiation de la TRR chez les patients atteints d'AKI aux SIP.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective aux SIP d'un centre tertiaire. Tous les enfants ayant reçus de la TRR continue ou de l'hémodialyse intermittente pour AKI, entre janvier 1998 et décembre 2014, ont été inclus. Les facteurs de risque de mortalité ont été préalablement identifiés par quatre intensivistes et deux néphrologues pédiatres et analysés à l'aide d'une régression logistique multivariée.

Résultats : Quarante-vingt-dix patients ont été inclus. L'âge médian était de 9 [2-14] ans. La principale indication d'initiation de la TRR était la surcharge liquidienne (64,2%). La durée médiane d'hospitalisation aux SIP était de 18,5 [8,0-31,0] jours. Quarante patients (44,4%) sont décédés dans les 28 jours suivant l'initiation de la TRR et quarante-cinq (50,0%) avant la sortie des SIP. Le score de PELOD ≥ 20 (OR 4,66 ; 95%CI 1,68-12,92) et la surcharge liquidienne $\geq 15\%$ (OR 9,31; 95%CI 2,16-40,11) à l'initiation de la TRR étaient associés de façon indépendante à la mortalité.

Conclusion : Cette étude a permis de faire ressortir deux facteurs de risque de mortalité à 28 jours à l'initiation de la TRR : la surcharge liquidienne et la sévérité du SDMV mesurée par le score de PELOD.

MOTS CLÉS : insuffisance rénale aiguë (AKI), surcharge liquidienne, hémodialyse intermittente (HDI), PELOD, thérapie de remplacement rénal (TRR), syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), soins intensifs pédiatriques (SIP), mortalité, facteurs de risque

Abstract

Introduction: Mortality rate associated with acute kidney injury (AKI) in pediatric intensive care units (PICU) exceeds 50%. Prior studies on renal replacement therapy (RRT) have highlighted different mortality risk factors including the presence of a multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and fluid overload ≥ 10 to 20% before starting RRT. The aim of this study was to identify most important risk factors of 28-day mortality in patients with AKI at RRT initiation in PICU.

Methods: We conducted a retrospective cohort study in a tertiary care pediatric center. All critically ill children who underwent acute continuous RRT or intermittent hemodialysis for AKI between January 1998 and December 2014 were included. A case report form was developed and specific risk factors were identified by a panel of four pediatric intensivists and two nephrologists. Risk factors analysis was made using logistic regression in SPSS and SAS software.

Results: Ninety patients were included. The median age was 9 [2-14] years. The most common indication for RRT initiation was fluid overload (FO) (64.2%). The median PICU length of stay was 18.5 [8.0-31.0] days. Forty of the 90 patients (44.4%) died within 28 days after RRT initiation and forty-five (50.0%) died before PICU discharge. In a multivariate logistic regression analysis, a PELOD score ≥ 20 (OR 4.66; 95%CI 1.68-12.92) and percentage of FO $\geq 15\%$ (OR 9.31; 95%CI 2.16-40.11) at RRT initiation were independently associated with mortality.

Conclusion: This study suggests that fluid overload and severity of MODS measured by PELOD score are two risk factors of 28-day mortality in PICU patients on RRT.

KEY WORDS: acute kidney injury (AKI), fluid overload, intermittent hemodialysis (IHD), multiorgan dysfunction syndrome (MODS), PELOD, pediatric intensive care unit (PICU), renal replacement therapy (RRT), risk factor, mortality

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN FRANÇAIS (MÉMOIRE)	IX
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS EN ANGLAIS (ARTICLE)	X
REMERCIEMENTS	XI
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	1
1.1 L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË AUX SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES, DÉFINITION	1
1.2 INCIDENCE.....	6
1.3 PHYSIOPATHOLOGIE DE L'AKI	6
1.3.1 <i>La surcharge liquidienne</i>	8
1.4 TRAITEMENTS	9
1.4.1 <i>La thérapie de remplacement rénal</i>	10
1.4.1.1 Indications	11
1.4.1.2 Méthodes d'épuration rénale utilisées en pédiatrie	12
1.5 LES FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITÉ.....	15
1.5.1 <i>La surcharge liquidienne</i>	16
1.5.2 <i>Le syndrome de défaillance multiviscérale</i>	17
1.5.3 <i>La sévérité de la maladie et le diagnostic de base</i>	18
1.5.4 <i>L'instabilité hémodynamique et l'utilisation de vasopresseurs</i>	19
1.5.5 <i>Le poids et l'âge</i>	20
1.5.6 <i>Autres facteurs de risque</i>	20
CHAPITRE 2 : PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	22
2.1 PROBLÉMATIQUE	22
2.2 OBJECTIFS.....	22
2.3 HYPOTHÈSE.....	22
CHAPITRE 3 : ARTICLE	23
3.1. ABSTRACT	24
3.1.1. <i>Background</i>	24
3.1.2. <i>Methods</i>	24
3.1.3. <i>Results</i>	24
3.1.4. <i>Conclusion</i>	25
3.2 ARTICLE	26
3.2.1. <i>Introduction</i>	26
3.2.2. <i>Material and methods</i>	26
3.2.2.1. Patient population.....	26
3.2.2.2. Risk factors	27
3.2.2.3. Data collection	27
3.2.2.4. RRT management	28
3.2.2.5. Definitions	28
3.2.2.6. Statistical analysis	29
3.2.3. <i>Results</i>	30
3.2.3.1. Demographics data	30

3.2.3.2. Outcomes.....	31
3.2.4. Discussion.....	32
3.2.4.1. Fluid overload	32
3.2.4.2. PELOD score	33
3.2.4.3. Other outcomes	34
3.2.4.4. Limitations.....	35
3.2.5. Conclusion.....	36
3.3. TABLES AND FIGURES.....	37
CHAPITRE 4 : DISCUSSION	43
4.1 PARTICULARITÉS MÉTHODOLOGIQUES	43
4.1.1 <i>Choix du type d'étude</i>	43
4.1.2 <i>Collecte de données</i>	44
4.1.3 <i>Utilisation des scores cliniques</i>	44
4.1.3.1 Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)	44
4.1.3.2 Score de prédiction de mortalité.....	46
4.1.3.3 Vasoactive Inotropic Score (VIS)	47
4.1.4 <i>Analyses statistiques</i>	48
4.1.4.1 Statistiques descriptives.....	48
4.1.4.2 Dichotomisation des données	49
4.1.4.3 Régression logistique.....	52
4.1.4.4 Courbes de survie	55
4.2 FORCES DE L'ÉTUDE	56
4.3 LIMITATIONS DE L'ÉTUDE	58
4.4 RECHERCHES FUTURES	61
CHAPITRE 5 : CONCLUSION	62
BIBLIOGRAPHIE	63
ANNEXE 1 : SCORE DE PELOD.....	XII

Liste des tableaux

Tableau I : Critères RIFLE de l'AKI

Tableau II : Critères de RIFLE pédiatriques (pRIFLE) de l'AKI

Tableau III : Classification AKIN de l'AKI

Tableau IV : Classification de l'AKI selon les critères KDIGO

Tableau V : Classification des principales étiologies d'AKI

Tableau VI : Critères d'initiation de la thérapie de remplacement rénal

Tableau VII : Caractéristiques générales des patients à l'admission aux soins intensifs (*General characteristics of patients at PICU admission*, Table 1 de l'article)

Tableau VIII : Caractéristiques des patients à l'initiation de la TRR (*Characteristics of patients at RRT initiation*, Table 2 de l'article)

Tableau IX : Résultats cliniques (*Clinical outcomes*, Table 3 de l'article)

Tableau X : Facteurs de risque de mortalité selon la régression logistique simple (*Risk factors of 28-day mortality with simple logistic regression*, Table 4 de l'article)

Tableau XI : Facteurs de risque de mortalité selon la régression logistique multivariée (*Multivariate logistic regression*, Table 5 de l'article)

Tableau XII : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 50%

Tableau XIII: Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 60%

Tableau XIV: Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 70%

Tableau XV : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec spécificité maximale pour une spécificité minimale de 80%

Tableau XVI : Comparaison années 1998-2005 avec 2006-2014

Liste des figures

Figure 1 : Courbe de survie à 28 jours pour surcharge liquidienne $\geq 15\%$ (*Survival curve 28-day depending on FO $\geq 15\%$* , Figure 1 de l'article)

Figure 2 : Courbe de survie à 28 jours pour PELOD ≥ 20 (*Survival curve 28-day depending on the PELOD ≥ 20* , Figure 2 de l'article)

Figure 3 : Courbe ROC de la surcharge liquidienne

Figure 4 : Courbe ROC des 2 modèles finaux en comparaison avec le score de PELOD seul et la surcharge liquidienne seule

Liste des sigles et abréviations en français (mémoire)

AKI : *acute kidney injury*, insuffisance rénale aiguë

AKIN : *Acute Kidney Injury Network*

AUC : *area under the curve*, aire sous la courbe

CVVH : *continuous veno-venous hemofiltration*, hémofiltration veino-veineuse continue

DFG : débit de filtration glomérulaire

eCCI : clairance de la créatinine estimée

IO : index d'oxygénation

KDIGO : *Kidney Disease : Improving Global Outcome*

Kg : kilogrammes

PAM : pression aérienne moyenne

PaO₂ : pression partielle en oxygène

PELOD : *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*

PIM 2 : *Pediatric Index of Mortality 2*

ppCRRT : *prospective pediatric Continuous Renal Replacement Therapy registry*

pRIFLE : critères de RIFLE pédiatriques

PRISM : *Pediatric Risk of Mortality*

RIFLE : *Risk, Injury, Failure, Loss and End stage* ou risque, injure, défaillance, défaillance persistante et défaillance terminale

ROC : *receiver operating characteristics*, "caractéristique de performance"

SDMV : syndrome de défaillance multiviscérale

SIP : soins intensifs pédiatriques

TRR : thérapie de remplacement rénal

VIS : *Vasoactive Inotropic Score*

Liste des sigles et abréviations en Anglais (article)

%FO: percentage fluid overload

AKI: acute kidney injury

AKIN: Acute Kidney Injury Network

AUC: area under the curve

BUN: blood urea nitrogen

CRRT: continuous renal replacement therapy

FO: fluid overload

IHD: intermittent hemodialysis

IQR: interquartile range

KDIGO: Kidney Disease : Improving Global Outcome

LOS: length of stay

MODS: multiple organ dysfunction syndrome

OI: oxygenation index

OR: odds ratio

Paw: mean airway pressure

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction

PICU: pediatric intensive care unit

PIM 2: Pediatric Index of Mortality 2

ppCRRT: prospective pediatric Continuous Renal Replacement Therapy registry

pRIFLE: pediatric RIFLE criteria

PRISM: Pediatric Risk of Mortality

ROC: receiver operating characteristics

RRT: renal replacement therapy

SCr: serum creatinine level

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

VIS: Vasoactive Inotropic Score

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier Dr Philippe Juvet, mon directeur de recherche, pour son support, sa disponibilité et ses grandes connaissances en recherche.

Je voudrais aussi spécialement remercier mes deux co-directrices : Dre Josée Bouchard et Dre Catherine Litalien qui ont été d'un soutien sans faille. Josée, tu m'as permis de voir le positif quand j'étais découragée, de comprendre les notions statistiques autrement et surtout d'arriver à temps à la ligne d'arrivée! Catherine, ton amitié, ton humanité et ton souci du détail sont un exemple à suivre.

Un merci spécial à toute l'équipe du CHU Sainte-Justine qui m'a accueilli les bras ouverts à mon arrivée et permis de partager trois merveilleuses années avec eux. Vous avez fait ressortir le meilleur de moi-même et le médecin que je suis aujourd'hui vous doit beaucoup. Un merci tout particulier à mes collègues fellows (Laurence, Geneviève, Nadia, Jean-Sébastien, Céline, Maryline, Sandrine, Pierre, Gauthier, Jessy, David et Fahad); l'amitié développée nous fait ressortir plus fort et avec pleins de beaux souvenirs au travers des plus tristes du quotidien des soins intensifs.

Merci à toute ma nouvelle équipe du CHUL qui m'a inclus dans son équipe comme si j'y avais toujours été et encouragée à terminer ce projet afin de mieux plonger dans les suivants.

Finalement un immense merci à mon conjoint Benjamin qui a fait beaucoup de sacrifices tout au long de ma formation aux soins intensifs et surtout pour la fin de la rédaction de ce mémoire. Ton soutien et ta confiance en moi me permettent de garder la tête hors de l'eau lorsque c'est plus difficile, me permettant de réaliser mes projets avec succès.

Chapitre 1 : Introduction

1.1 L'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs pédiatriques, définition

L'insuffisance rénale aiguë aux soins intensifs est étudiée depuis de nombreuses années. Avec le temps, afin de mieux présenter la véritable physiopathologie sous-jacente, le terme *insuffisance rénale aiguë* a été remplacé par l'anglicisme *acute kidney injury* (AKI) dans la littérature. Par souci de précision, nous emploierons ce terme anglophone puisqu'aucune traduction francophone ne réfère exactement à la même définition.

L'AKI est définie, la majorité du temps, par une détérioration rapide de la fonction du rein. Celle-ci l'empêche d'assurer son rôle d'épuration de l'organisme, ce qui entraîne une accumulation des déchets azotés ainsi qu'une anomalie de la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique du corps [1]. Cependant, la définition précise à utiliser, autant au point de vue de la recherche que de la clinique, est encore très controversée. Ainsi, plus d'une trentaine de définitions ont été proposées dans la littérature avant les années 2000. Voulant remédier à cette situation, une conférence de consensus a eu lieu à Vicenza (Italie) en 2002, qui a permis au « Acute Dialysis Quality Initiative Group » de publier les critères de RIFLE en 2004 (voir tableau I, page 2) [2]. Ces critères ont été créés pour la population adulte. Ils classent les patients en cinq différentes catégories d'AKI selon un critère de débit de filtration glomérulaire ou un critère de débit urinaire. Il est important de noter, pour une utilisation adéquate, que le niveau de sévérité le plus élevé doit être retenu. Les deux critères ne doivent pas nécessairement survenir simultanément chez un individu donné.

Tableau I : Critères RIFLE de l'AKI

	Débit de filtration glomérulaire	Critère de débit urinaire
Risk (risque)	Augmentation de 1,5 x la créatinine sérique ou DFG diminué de > 25%	< 0,5 mL/kg/h pendant 6 heures
Injury (injure)	Augmentation de 2 x la créatinine sérique ou DFG diminué de > 50%	< 0,5 mL/kg/h pendant 12 heures
Failure (défaillance)	Augmentation de 3 x la créatinine sérique ou DFG diminué de > 75% ou créatinine sérique ≥ 4 mg/dL (350 μ mol/L) (ou augmentation $\geq 0,5$ mg/dL soit 44 μ mol/L)	< 0,3 mL/kg/h pendant 24 heures ou anurie x 12 heures
Loss (défaillance persistante)	Persistance d'une défaillance > 4 semaines	
End stage (défaillance terminale)	Phase terminale de la maladie rénale (persistance de la défaillance > 3 mois)	

Traduit et adapté de Bellomo, R. et al, 2004 [2]

Ces critères ayant été établis pour des adultes, Akcan-Arikan et al. [3] ont publié, en 2007, une modification de ceux-ci pour les enfants nommés les critères de RIFLE pédiatriques (pRIFLE) (voir tableau II ci-dessous).

Tableau II : Critères de RIFLE pédiatriques (pRIFLE) de l'AKI

	Clairance de la créatinine estimée (eCCI)	Diurèse
Risk (risque)	eCCI diminuée de 25%	< 0,5 mL/kg/h pendant 8 heures
Injury (injure)	eCCI diminuée de 50%	< 0,5 mL/kg/h pendant 16 heures
Failure (défaillance)	eCCI diminuée de 75% ou eCCI < 35 mL/min/1,73m ²	< 0,5 mL/kg/h pendant 24 heures ou anurie pendant 12 heures
Loss (défaillance persistante)	Persistance d'une défaillance > 4 semaines	
End stage (défaillance terminale)	Phase terminale de la maladie rénale (persistance de la défaillance > 3 mois)	

Tableau traduit et adapté de Akcan-Arikan, A. et al, 2007 [3]

Ces critères ont été développés suite à l'étude prospective de 150 enfants admis aux soins intensifs dont plus de 80% ont présenté une AKI. Ils utilisent les mêmes catégories que les critères de RIFLE mais sont basés sur la variation de la clairance de la créatinine estimée plutôt que la proportion d'augmentation de la créatinine sérique ou la variation du débit de filtration glomérulaire. Tout comme dans les critères de RIFLE, il faut utiliser le critère de sévérité le plus élevé. Ces critères ont été utilisés et validés par Plötz et *al.* en 2008 chez les patients admis aux soins intensifs pédiatriques [4] et par Ricci et *al.* en 2013 pour les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique [5].

Au même moment, le *Acute Kidney Injury Network* (AKIN) a modifié légèrement les critères de RIFLE et publié en 2007 les critères AKIN[6]. Ces critères proposent une définition formelle de l'AKI ainsi qu'une classification en trois stades (voir tableau III). L'AKI, selon une traduction libre de l'anglais, se définit comme suit : une réduction abrupte (en 48 heures) de la fonction rénale définie par une augmentation absolue de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,4$ $\mu\text{mol/L}$), une augmentation de la créatinine sérique $\geq 50\%$ (1,5 fois la valeur de base) ou une réduction de la diurèse (une oligurie documentée $\leq 0,5$ mL/kg/h pour plus de six heures). La classification en trois stades utilise le même principe où le patient est inscrit dans la catégorie d'atteinte de la créatinine sérique ou de la diurèse la plus sévère. Comparativement aux critères de pRIFLE, ceux-ci comportent l'avantage de ne pas requérir de mesure préalable de la créatinine sérique, mais plutôt deux valeurs en quarante-huit heures. De plus, cette définition ajoute un seuil minimal de modification absolue de la créatinine plutôt qu'une variation relative en proportion seulement.

Tableau III : Classification AKIN de l'AKI

Stade	Créatinine sérique	Diurèse
1	Augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,4$ μ mol/L) ou augmentation ≥ 150 - 200% ($1,5$ - $2x$) la valeur de base	$< 0,5$ mL/kg/h pendant > 6 heures
2	Augmentation de la créatinine sérique > 200 - 300% (>2 - $3x$) la valeur de base	$< 0,5$ mL/kg/h pendant > 12 heures
3	Augmentation de la créatinine sérique $> 300\%$ ($>3x$) la valeur de base (ou créatinine sérique $\geq 4,0$ mg/dL [354 μ mol/L] avec une augmentation aigue d'au moins $0,5$ mg/dL [44 μ mol/L]) ou Initiation de la TRR	$< 0,3$ mL/kg/h pendant ≥ 24 heures ou anurie pendant 12 heures

Traduit et adapté de Mehta, R.L et al, 2007 [6]

Finalement, la société internationale de néphrologie (*International Society of Nephrology*) a publié en mars 2012 un guide de pratique clinique sur l'AKI dans lequel ils ont fourni une nouvelle définition. Celle-ci est maintenant connue sous le nom de critères KDIGO (*Kidney Disease : Improving Global Outcome*). Ces critères sont utilisés chez l'adulte et l'enfant, mais n'ont pas encore été validés de façon extensive en pédiatrie pour le moment. La définition utilisée de l'AKI dans ces critères ressemble beaucoup à celle décrite dans les critères AKIN : augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) en quarante-huit heures ou augmentation de la créatinine sérique $\geq 1,5$ fois la valeur de base connue ou présumée dans les sept jours précédents ou diurèse $< 0,5$ mL/kg/h pour six heures. Une classification en trois stades a aussi été développée (voir tableau IV, page 5) selon le même principe de catégorisation en fonction de la valeur la plus sévère [7]. Cette définition conserve les avantages de la définition AKIN tout en étant moins limitante dans le temps pour caractériser la détérioration de la fonction rénale comparativement aux valeurs de base.

Tableau IV : Classifications de l'AKI selon les critères KDIGO

Stade	Critère de créatinine sérique	Critère de diurèse
1	1,5-1,9 x la valeur de base ou augmentation de la créatinine sérique $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L)	< 0,5 mL/kg/h pendant 6-12 heures
2	2,0-2,9 x la valeur de base	< 0,5 mL/kg/h pendant ≥ 12 heures
3	3,0 x la valeur de base ou Augmentation de la créatinine sérique $\geq 4,0$ mg/dL (353,6 μ mol/L) ou Initiation de la thérapie de remplacement rénal ou Chez un enfant < 18 ans, diminution du taux de filtration glomérulaire estimé < 35 mL/min/1,73m ²	< 0,3 mL/kg/h pendant ≥ 24 heures ou anurie pendant 12 heures

Traduit et adapté de Kidney Disease : Improving global outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, 2012 [7]

Cependant, il est important de noter qu'il n'y a toujours pas de consensus sur la définition à utiliser. Les critères KDIGO sont de plus en plus utilisés, mais certains doutes persistent quant à leur validité chez l'enfant.

Sutherland et *al.* en 2015 [8] ont comparé les trois définitions (pRIFLE, AKIN, KDIGO) sur plus de 14 000 hospitalisations dont 1759 aux soins intensifs pédiatriques. Selon leur comparaison, dans chacune des trois définitions les patients avec un stade plus avancé d'AKI étaient plus à risque de décès et avaient des séjours prolongés à l'hôpital. Les critères pRIFLE seraient plus sensibles pour identifier les cas plus légers d'AKI. Ces résultats sont en accord avec ceux de Lex et *al.* [9] qui avaient démontré que la classification de pRIFLE semblait plus sensible dans le diagnostic de l'AKI, particulièrement chez les nouveau-nés et les jeunes enfants. Dans les deux études, les critères AKIN semblaient plus spécifiques cependant. De plus, aucune mesure de taille ou de créatinine antérieure n'est nécessaire dans l'utilisation des critères AKIN ce qui facilite beaucoup la recherche rétrospective, surtout aux soins intensifs. Les critères

KDIGO quant à eux sont utilisables autant en pédiatrie qu'en médecine adulte et sont moins restrictifs sur la période de temps requise pour la détérioration. Ils semblent être un peu plus sensibles que les critères AKIN et un peu moins que les pRIFLE par rapport à la détection des cas d'AKI. Finalement, contrairement aux critères KDIGO et AKIN, les pRIFLE ne classent pas d'emblée le patient chez qui l'on initie de la TRR dans la catégorie la plus sévère [10].

1.2 Incidence

L'insuffisance rénale aiguë est fréquente chez les enfants hospitalisés. Compte tenu de la variabilité des définitions utilisées pour l'AKI, il y a une grande variabilité dans les chiffres rapportés dans les études. Ainsi on retrouvait une incidence entre 1 et 82% selon la revue de Basu et *al.* publiée en 2011 qui regroupait 20 études entre 1992 et 2010 [11]. L'écart, bien que moins grand dans les dernières années avec les tentatives d'harmonisation des définitions, est toujours important puisque les études rapportent encore une incidence variant entre 5,7% et 51,1% [8, 12-14]. Selon le « *prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry* » (ppCRRT), un registre en place depuis 2001 regroupant 13 centres hospitaliers pédiatriques aux États-Unis, 5% des patients aux soins intensifs pédiatriques requièrent une thérapie de remplacement rénal continue. Celle-ci est associée à un taux de mortalité de 60%[15]. La majorité des études en réanimation pédiatrique rapportent également un taux de mortalité variant entre 15,5% et 60% chez les patients avec AKI. Celui-ci semble comparable dans les pays en voie de développement et dans les pays industrialisés [12, 13, 16-20].

1.3 Physiopathologie de l'AKI

Traditionnellement, on classe l'AKI en trois catégories selon la localisation anatomique de la lésion : pré-rénale, rénale intrinsèque et post-rénale. Le tableau V de la page 7 résume les principales étiologies en fonction de ces catégories.

Tableau V : Classification des principales étiologies d'AKI

<p><u>Pré-rénale</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Déplétion volémique<ul style="list-style-type: none">○ Pertes gastro-intestinales (vomissements, diarrhées)○ Hémorragie○ Pertes cutanées augmentées (brûlures, maladies cutanées)○ Diurétiques○ Diurèse osmotique (mannitol, glycosurie)• Diminution du volume circulant efficace<ul style="list-style-type: none">○ Choc septique○ Syndrome néphrotique○ Anaphylaxie○ Insuffisance cardiaque/bas débit cardiaque○ Cirrhose• Médication (anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine)
<p><u>Rénale intrinsèque</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Glomérulaire<ul style="list-style-type: none">○ Néphropathie à IgA○ Glomérulonéphrite post-infectieuse○ Purpura de Henoch-Schonlein○ Glomérulonéphrite membranoproliférative○ Lupus érythémateux disséminé○ Vasculites à ANCA○ Maladie des anticorps anti-membrane basale• Tubulaire (nécrose tubulaire aiguë)<ul style="list-style-type: none">○ Anoxo-ischémie○ Sepsis/associé aux toxines○ Médication○ Néphropathies associées à des toxines endogènes (rhabdomyolyse, hémolyse)○ Tubulopathie obstructive par cristaux (acide urique, syndrome de lyse tumorale, acyclovir)• Interstitiel (néphrite interstitielle)<ul style="list-style-type: none">○ Infections, pyélonéphrite○ Infiltration néoplasique○ Médication• Vasculaire/hémodynamique<ul style="list-style-type: none">○ Syndrome hémolytique urémique○ Thrombose vasculaire○ Polyartérite noueuse
<p><u>Post-rénal</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Valves urétérales postérieures• Obstructions bilatérales des voies supérieures (jonction urétéro-pelvienne, jonction urétéro-vésicale)• Néphrolithiases bilatérales• Néoplasie• Syndrome de Prune-Belly• Vessie neurogène• Traumatisme des voies urinaires

Traduit et adapté de [11] et [21]

Bien qu'utilisée couramment, cette classification ne reflète pas la complexité de la physiopathologie de l'AKI aux soins intensifs qui est souvent multifactorielle. Par exemple, les causes non-rénales d'AKI comme le sepsis sont très fréquentes en réanimation, l'incidence variant de 9 à 34% chez l'enfant [3, 22, 23] et pouvant atteindre 50% chez la population adulte [24]. La physiopathologie serait multifactorielle mais souvent associée à une combinaison de lésions ischémiques et inflammatoires [23] ainsi qu'une stimulation neuroendocrine (activation système rénine-angiotensine-aldostérone) [25]. Il en est de même pour les patients avec un bas débit cardiaque sévère ou les patients mis sous circulation extra-corporelle [23].

1.3.1 La surcharge liquidienne

Le remplissage liquidien serait le deuxième traitement le plus utilisé chez les patients gravement malades, après l'oxygène [26]. Chez ceux en choc, la réanimation liquidienne est essentielle pour l'amélioration du débit cardiaque, de la pression artérielle ainsi que le maintien d'une pression de perfusion rénale adéquate [27]. Bien que pas clairement démontré dans la littérature, plusieurs scientifiques croient aussi que le fluide supplémentaire dilue les toxines accumulées au niveau du rein permettant une renverse de la nécrose tubulaire aiguë et protégeant le rein d'insultes futures [28]. La surcharge liquidienne qui peut en découler est un sujet qui a retenu l'attention de plusieurs auteurs dans les dernières années [16, 19, 26-36]. En effet, elle a d'abord été décrite comme une conséquence de l'AKI chez le patient gravement malade avant que son activité pathogène intrinsèque soit évoquée [26, 37]. D'abord, le surplus de fluide de même que la perméabilité capillaire augmentée suite à l'inflammation chez ces patients entraîne de l'œdème au niveau de tous les organes, entre autres les reins [36, 38]. L'augmentation de la pression intracapsulaire par l'enflure du rein favoriserait une diminution du débit de filtration glomérulaire et une majoration de la surcharge [28]. Celle-ci favorise alors l'œdème pulmonaire qui à son tour obligera l'utilisation de pressions de ventilation plus élevées afin d'améliorer l'oxygénation. Cette ventilation agressive diminue le retour veineux au cœur, ce qui demande encore plus de remplissage liquidien et augmente la pression veineuse centrale qui pourrait, elle aussi,

être nuisible à la fonction du rein puisqu'elle fait augmenter les pressions interstitielles et intra-tubulaires [39]. Le syndrome de compartiment abdominal qui découle de cette surcharge est aussi responsable d'une détérioration de la fonction rénale par une augmentation de la pression veineuse rénale et une compression directe sur le parenchyme rénal [40, 41]. Le patient se retrouve donc dans un cercle vicieux à travers lequel la surcharge liquidienne occupe une place de prédilection.

1.4 Traitements

Le traitement de l'AKI est d'abord et avant tout préventif. En effet, il est important de bien connaître la physiopathologie et les facteurs de risque afin d'anticiper et de prévenir la défaillance rénale. Cependant, une fois l'atteinte rénale installée, plusieurs traitements peuvent être mis en place afin d'éviter une aggravation secondaire [7]. Il n'y a aucune évidence concernant la plupart de ces traitements par rapport à une modification significative de la survie, à l'exception de la thérapie de remplacement rénal (TRR). De plus, peu d'évidences sont disponibles en pédiatrie donc beaucoup de traitements sont extrapolés des données chez l'adulte [23].

Compte tenu du rôle potentiel de l'ischémie dans la physiopathologie, l'emphase est d'abord mise sur le monitoring et le maintien d'un état hémodynamique satisfaisant [42]. Il faut assurer une bonne pression de perfusion rénale avec un remplissage liquidien adéquat et l'utilisation d'agents vasoactifs au besoin pour maintenir une pression artérielle appropriée selon l'âge [7, 43]. Une fois l'hémodynamie corrigée et la phase aiguë de la condition critique stabilisée, la balance liquidienne semble très importante ; une restriction liquidienne et l'utilisation de diurétiques peuvent être nécessaire [44]. L'emploi de diurétiques devrait se faire avec précaution cependant car leur utilisation n'a pas démontré d'amélioration de la survie dans plusieurs études [45, 46]. Il est aussi important d'assurer une gestion adéquate des électrolytes à l'aide du choix des solutions intraveineuses, de l'utilisation de médicaments chélateurs ou de la restriction alimentaire en phosphore et en potassium particulièrement [47]. La nutrition

est un sujet peu étudié chez les enfants avec AKI [7]. Cependant, il semble qu'elle doive être débutée dans les premières 24-48 heures après l'admission aux soins intensifs. Elle devrait idéalement être administrée de façon entérale mais un complément parentéral devrait être ajouté si les apports ne sont pas comblés dans les trois à cinq premiers jours [48]. Les apports caloriques devraient être 20 à 30% au-dessus des besoins de base dont 40 à 50% proviendraient des protéines. Les patients hypercataboliques sous TRR continue pourraient tolérer jusqu'à 2-3 g/kg/jour de protéines [49]. Il faut aussi éviter tous les médicaments néphrotoxiques tels que les aminoglycosides et l'amphotéricine B entre autres, de même que les produits de contrastes iodés [7].

Plusieurs autres traitements de l'AKI ont été étudiés et tentés mais n'ont pas démontré de bénéfices: le maintien strict de la normoglycémie [50-53], l'utilisation de thérapies vasodilatatrices telles que la dopamine à dose rénale [54], l'utilisation d'hormone de croissance (IGF-1) [55-57] ou l'utilisation des antagonistes aux récepteurs de l'adénosine [58] (à l'exception de la théophylline pour les asphyxies périnatales sévères qui pourrait potentiellement apporter un bénéfice [59, 60]). Ces traitements ne sont donc pas recommandés actuellement. D'autres traitements ont été tentés chez des patients adultes mais n'ont pas été décrits en pédiatrie [7]. Dans les dernières années, beaucoup d'espoir est fondé sur la médecine régénérative, particulièrement sur les cellules souches [61].

1.4.1 La thérapie de remplacement rénal

Mis à part les traitements préventifs et les quelques thérapies mentionnées précédemment, le seul traitement de support pour l'AKI sévère est la TRR. Les premières descriptions de son utilisation remontent à de nombreuses années déjà. En 1914, Abel, Rowntree et Turner introduisaient l'idée du premier "rein artificiel" [62]. Les premières descriptions de traitement efficace semblent remonter à la fin des années 1940 avec la dialyse péritonéale [63], puis en 1947 on retrouve les premières

descriptions d'hémofiltrations continues artério-veineuses chez des adultes anuriques avec surcharge liquidienne [64, 65]. Par la suite, les machines ont évolué et l'adaptation pour les patients pédiatriques s'est faite progressivement avec la dialyse péritonéale dans les années 1960 puis l'apparition aux soins intensifs pédiatriques de la thérapie continue en 1985 [66], avec un essor plutôt au début des années 1990 [67].

1.4.1.1 Indications

Les indications pour débiter la TRR sont variées [68, 69]. Il est cependant assez facile d'avoir un consensus sur les indications urgentes (voir tableau VI ci-dessous).

Tableau VI : Critères d'initiation de la thérapie de remplacement rénal généralement acceptés

Indications rénales urgentes	Hyperkaliémie	K ⁺ ≥ 6 mmol/L et/ou anomalies à l'ECG
	Acidose métabolique réfractaire	pH ≤ 7,15, selon le contexte clinique
	Complications urémiques	Péricardite, saignement, encéphalopathie
	Œdème pulmonaire	
Indications rénales non-urgentes	Azotémie	Urée sanguine ≥ 36 mmol/L
	Oligo-anurie avec surcharge liquidienne	Seuil indéterminé
Indications "non-rénales"	Permettre une alimentation adéquate	
	Hyperammoniémie	Dans contexte maladie métabolique, seuil ≥ 400 µmol/L [70]
	Syndrome de lyse tumorale Intoxications	Lithium, méthanol, éthylène glycol*

Traduit et adapté de KDIGO [7], Nichols et al. [21] et Bagshaw et al. [71]

* Liste non exhaustive

Le moment optimal d'initiation de la TRR est quant à lui largement débattu dans la littérature actuellement. Les experts ayant participé à l'élaboration du *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury* ont établi qu'il fallait débiter la TRR de façon urgente quand la vie du patient est en danger suite à des problèmes de gestion

liquidienne, de déséquilibres électrolytiques ou acido-basiques. Pour les autres indications, le contexte clinique et la présence d'éléments qui pourraient être modifiés par la TRR seront à considérer [7]. La surcharge liquidienne, par exemple, est fréquemment mise de l'avant dans les études comme étant le principal critère d'initiation de la TRR [72, 73], il n'y a cependant pas de consensus sur le seuil de surcharge liquidienne à utiliser actuellement.

1.4.1.2 Méthodes d'épuration rénale utilisées en pédiatrie

1.4.1.2.1 Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale est la plus ancienne technique de dialyse utilisée. Elle consiste en l'utilisation du péritoine comme membrane d'échange entre le sang contenu dans les nombreux vaisseaux de celui-ci et le liquide de dialyse choisi. Elle permet l'ultrafiltration de liquide et l'épuration des petites et moyennes molécules. C'est une méthode diffusivo-convective [74]. Bien qu'elle ne soit pas reconnue comme une méthode de filtration très efficace en adulte, c'est une des techniques les plus utilisées chez les enfants de petit poids et dans les unités de soins intensifs dans les pays en voie de développement [7]. En effet elle ne requiert que très peu de matériel, permet une TRR chez les patients sans accès vasculaire disponible ou chez des patients ayant une contre-indication absolue à toute forme d'anticoagulation de même que chez des patients avec une certaine instabilité hémodynamique. Elle est d'ailleurs fréquemment utilisée chez les patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque néonatale [15, 75]. Cependant, elle est relativement contre-indiquée chez les patients ayant eu une chirurgie abdominale récente, ayant une communication pleuro-péritonéale, chez les patients ayant une péritonite active, une entérocolite nécrosante ou une cellulite de la paroi abdominale [76, 77]. Elle n'est pas recommandée non plus chez les patients ayant une hyperkaliémie sévère ou une surcharge pulmonaire importante qui demandent une prise en charge urgente [78, 79]. Elle serait moins efficace chez les patients ayant une diminution de la perfusion abdominale, par exemple ceux en iléus ou en cas de choc réfractaire [76]. Plusieurs modalités de filtration différentes avec des temps d'infusion et des types de solutions de dialysat variés existent mais ne seront

pas abordées dans ce mémoire car les patients sous dialyse péritonéale ont été exclus de notre étude.

1.4.1.2.2 Hémodialyse intermittente

L'hémodialyse intermittente est la TRR la plus utilisée chez les patients avec insuffisance rénale chronique en attente de greffe rénale [80]. Elle utilise une membrane artificielle et un dialysat qui circule à contre-sens du sang par un cathéter veineux de gros calibre. C'est une technique majoritairement diffusivo-diffusive, ce qui signifie que le transfert se fait passivement entre le sang et le dialysat en fonction du gradient de concentration de chaque côté de la membrane semi-perméable [47]. En soins intensifs, l'hémodialyse intermittente est prescrite en l'absence de grande instabilité hémodynamique. Elle est également reconnue comme premier choix chez les patients avec erreurs innées du métabolisme et hyperammoniémie de même que dans la plupart des intoxications qui nécessitent une clairance instantanée élevée [81]. De plus, elle est souvent utilisée en relais à une TRR continue lorsque le patient est stabilisé puisqu'elle permet une plus grande mobilité chez le patient, étant de courte durée (3 à 4 heures en général). Elle nécessite habituellement une anticoagulation à l'héparine ce qui peut en limiter l'utilisation chez certains patients aux soins intensifs pédiatriques. C'est une technique qui requiert un personnel hautement qualifié et un circuit de traitement de l'eau adapté, ce qui n'est pas disponible dans toutes les unités de soins intensifs [74]. Finalement, son utilisation est limitée chez les patients de petit poids en raison du calibre du cathéter veineux requis et à la grande quantité de sang nécessaire au remplissage du circuit de la machine. Des transfusions sanguines sont alors nécessaires entraînant un risque de surcharge de citrate et de potassium chez des enfants déjà à risque d'arythmies malignes. Cela les expose aussi aux risques de réactions transfusionnelles inhérents à toute transfusion sanguine tout en les exposant à un risque de développer des anticorps qui pourraient limiter les possibilités de greffe chez ceux qui développeront une insuffisance rénale terminale [80, 82].

1.4.1.2.3 La thérapie de remplacement rénal continue

La TRR continue est maintenant considérée comme la thérapie de choix chez les enfants avec une hémodynamie instable [15]. C'est une technique qui peut allier la méthode diffusives et convective selon le mode utilisé. En effet, l'ultrafiltration lente continue (*slow continuous ultrafiltration : SCUF*) et l'hémofiltration continue (*continuous veno-venous hemofiltration : CVVH*) sont des méthodes purement convectives, c'est-à-dire que le transfert de solvant et d'une partie de son contenu (soluté) se fait au travers d'une membrane semi-perméable selon un gradient de pression. Il n'y a pas de dialysat utilisé mais un soluté de réinjection est nécessaire pour la CVVH. À l'inverse, l'hémodialyse continue (*continuous veno-venous hemodialysis : CVVHD*) se fait majoritairement par diffusion tel que décrit dans la section précédente avec un dialysat qui circule à contre-sens. Finalement, l'hémodiafiltration continue (*continuous veno-venous hemo-diafiltration : CVVHDF*) combine les deux méthodes, elle requiert donc l'utilisation d'un dialysat et d'un soluté de réinjection [68, 74]. Évidemment, cette technique nécessite, comme l'hémodialyse intermittente, l'installation d'un cathéter vasculaire de bon calibre, ce qui peut s'avérer difficile chez certains patients. De plus, une anticoagulation doit en général être utilisée. Il est possible de faire une anticoagulation systémique à l'héparine ou une anticoagulation régionale au citrate, méthode de plus en plus utilisée chez les patients de soins intensifs pédiatriques [83]. Un problème majeur persiste pour les patients de moins de huit kilogrammes puisque les machines actuellement disponibles n'ont pas été conçues en fonction de leurs besoins spécifiques. En effet, les plus petits circuits actuellement commercialisés contiennent un volume de 50 à 60 mL ce qui représente l'équivalent de plus de 10 à 15% de leur volume circulant. L'utilisation de produits sanguins afin de ne pas trop les hémodiluer devient alors nécessaire, les exposant alors aux risques transfusionnels mentionnés précédemment [74]. Bien qu'il existe maintenant quelques machines spécialement conçues pour les nouveau-nés offrant des circuits de 10 à 41 mL seulement (CARPEDIEM™ et NIDUS™), elles ne sont pas encore disponibles à des fins thérapeutiques au Canada et aux États-Unis [82, 84].

De nombreux avantages sont associés à cette technique, soit d'abord et avant tout la possibilité de l'utiliser chez les patients avec une instabilité hémodynamique. La TRR

continue permet de retirer très progressivement une quantité importante de liquide puisqu'elle est effectuée sur plusieurs jours. L'ajustement des débits au fur et à mesure avec les apports du patient permet de ne pas restreindre la nutrition et les apports liquidiens parfois nécessaires à l'administration de médicaments chez ces patients [73]. La durée de chaque épisode de traitement varie souvent en fonction de la durée de vie d'un filtre. Celle-ci dépend de plusieurs facteurs tels que le site d'insertion du cathéter, l'anticoagulation utilisée, le débit et le site (pré ou post-membrane) de réinjection utilisé et la pathologie de base du malade.

Ces patients nécessitent un monitoring hémodynamique rapproché en tout temps, particulièrement en début de traitement puisqu'environ 30% des patients développent un épisode d'hypotension au départ de la machine [68]. De plus, le bilan ingesta-excreta du patient et la quantité réelle de liquide prélevé par la machine doivent être étroitement surveillés puisque la différence de liquide à prélever prescrit et l'ultrafiltrat réel peut être aussi grande que 60 mL/h. Ce phénomène entraîne un risque d'hypovolémie chez les patients de petit poids [82]. Les ions plasmatiques, la formule sanguine, la coagulation et la température doivent aussi faire l'objet d'une surveillance rapprochée afin de pouvoir maintenir le traitement sur une période prolongée. De plus en plus d'unités de soins intensifs pédiatriques dans le monde utilisent cette méthode de filtration même si bien des questions sur l'utilisation optimale de cette technologie persistent.

1.5 Les facteurs de risque de mortalité

Il a été bien démontré depuis plusieurs années que l'AKI chez les patients hospitalisés aux soins intensifs nécessitant une TRR est associée à un risque de mortalité plus élevé, autant dans la population adulte [85, 86] que pédiatrique [87-91]. Bien entendu, l'importance de ce taux de mortalité a amené beaucoup de chercheurs à vouloir identifier les facteurs de risque. Les premières études pédiatriques à ce sujet remontent à la fin des années 1980 [92]. Voici un portrait des facteurs de risque les plus fréquemment identifiés.

1.5.1 La surcharge liquidienne

Le phénomène de surcharge liquidienne est de plus en plus associé à un mauvais pronostic aux soins intensifs, autant chez les adultes que chez les enfants, même ceux qui n'ont pas développé d'AKI [36-38].

Si on se penche plus spécifiquement sur les patients avec AKI, dès 1994, Lane et *al.* [93] avaient trouvé que la surcharge liquidienne $\geq 10\%$ (par rapport au poids de départ) pouvait être à l'origine du haut taux de décès chez les patients après une greffe de moelle osseuse. Ils avaient étudié rétrospectivement l'évolution clinique de 30 greffés ayant eu besoin de dialyse pour AKI. Quelques années plus tard, Goldstein et *al.* [94] ont étudié rétrospectivement 21 patients traités par hémofiltration ou hémodiafiltration continue aux soins intensifs. Ils ont observé que l'importance de la surcharge liquidienne était nettement plus basse chez les survivants ($16,4\% \pm 13,8\%$) que chez les non-survivants ($34,0\% \pm 21,0\%$), contrôlée pour le risque de mortalité mesuré durant le premier 24 heures par le *Pediatric Risk of Mortality score* (PRISM). Par la suite plusieurs études rétrospectives unicentriques ont démontré les mêmes résultats [16, 29, 30, 95]. Dans une étude rétrospective de 76 patients, Hayes et *al.* [96] ont aussi rapporté que la surcharge liquidienne était associée à une mortalité plus élevée mais aussi à une plus longue durée de séjour aux soins intensifs et à l'hôpital, une plus longue durée de ventilation et une plus longue période avant la récupération rénale.

La première étude prospective multicentrique pédiatrique à ce sujet a été publiée en 2005 par Goldstein et *al.* [97] en utilisant les premières données disponibles du *ppCRRT Registry Group*. La survie était de 51,7% chez ces 157 premiers patients. L'analyse multivariée, contrôlée pour la sévérité de la maladie calculée par le PRISM II, a démontré que la surcharge liquidienne était significativement plus petite chez les survivants que chez les non-survivants ($p < 0,05$). Plusieurs autres études prospectives ont été faites à partir des données du *ppCRRT Registry* dans les années suivantes avec de plus en plus de patients et ont montré la même association [32, 98, 99].

De Galasso et *al.* [19] cependant n'ont pas retrouvé la même association. En séparant les patients selon l'origine de la défaillance rénale (rénale intrinsèque vs. pré-rénale), ils ont fait ressortir que la surcharge liquidienne > 10% était associée à une mortalité plus élevée seulement chez les patients avec une AKI d'origine rénale, soit les patients qui étaient moins malades au niveau systémique. Ces résultats sont aussi en accord avec ceux de Flores et *al.* [100] qui n'ont pas démontré d'association entre la surcharge liquidienne et le décès. Par contre, la surcharge liquidienne chez les non-survivants était réduite comparativement aux études antérieures avec une moyenne de 13,9%. Leur population cependant n'était composée que des patients ayant reçu une greffe de moelle osseuse dans le *ppCRRT Registry*.

Dans les dernières années, d'autres études ont soulevé un questionnement quant aux patients avec AKI : est-ce la surcharge liquidienne qui favorise l'insuffisance rénale ou si le phénomène s'explique plutôt à l'inverse, c'est-à-dire que le malade avec un rein déjà dysfonctionnel serait plus à risque de surcharge vu son incapacité à éliminer le surplus de liquide administré [26, 33]?

1.5.2 Le syndrome de défaillance multiviscérale

Le syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) en pédiatrie a d'abord été décrit par Wilkinson et *al.* en 1986. La définition du SDMV était celle décrite en adulte, soit la défaillance de deux organes et plus. Ils ont dès lors démontré que le SDMV était associé à un plus haut taux de mortalité chez les enfants aux soins intensifs [101]. Le SDMV est très prévalent chez les patients aux soins intensifs pédiatriques et a été associé avec une mortalité plus élevée dans la plupart des études depuis le milieu des années 2000 [19, 72, 96, 99, 102]. La définition utilisée du SDMV est toutefois variable puisqu'on retrouve dans la littérature deux classifications du SDMV [103]. D'abord, Proulx et *al.* ont modifié quelque peu les critères de défaillance d'organes établis par Wilkinson et démontré que le SDMV secondaire était le plus fréquent en pédiatrie et aussi celui qui avait un plus haut taux de mortalité [104]. Ensuite, dans une conférence

de consensus internationale sur le sepsis pédiatrique, les critères de dysfonction d'organes ont été légèrement modifiés [105] et utilisé par Goldstein pour évaluer les patients du *ppCRRRT Registry* [97]. Récemment, Villeneuve et *al.* ont comparé les deux listes de critères diagnostiques et conclu que celles-ci n'étaient pas équivalentes. Selon Proulx, 21,4% des patients ont développé les critères de SDMV pendant leur séjour aux soins intensifs alors que 37,3% des patients avaient un diagnostic de SDMV en accord avec Goldstein [103]. Selon l'étude de Typpo et *al.* cependant, seulement les enfants avec une défaillance de plus de trois organes seraient à risque augmenté de décès (OR 2,1 ; [95% CI 1,5-3,1]) [106]. Cela complique les comparaisons entre les différentes études.

1.5.3 La sévérité de la maladie et le diagnostic de base

Deux scores de prédiction de mortalité en fonction de la sévérité de la maladie à l'admission sont utilisés aux soins intensifs pédiatriques : le Pediatric Risk of Mortality (PRISM) et le Pediatric Index of Mortality (PIM) [107]. Dans les dernières années, plusieurs études ont utilisé ces différents scores et ont observé que la sévérité de la maladie semblait associée avec la mortalité chez les patients admis aux SIP nécessitant de la TRR, qu'elles utilisent le PRISM II ou le PIM 2 [16, 19, 95, 108]. Santiago et *al.* ont ajouté le *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD) score dans leurs analyses [102]. Celui-ci mesure la sévérité du SDMV chez les enfants admis en réanimation afin de prédire lui aussi la mortalité. Ils ont donc comparé la capacité du PRISM II avec le PIM 2 et le PELOD pour évaluer leur capacité à prédire la mortalité chez les patients souffrant d'AKI nécessitant de la TRR. Ils ont conclu qu'aucun des scores n'était excellent. Le PRISM II était celui qui avait la meilleure AUC avec 0,727 ($p=0,001$), suivi du PELOD à 0,696 ($p= 0,002$) et finalement du PIM 2 à 0,590 ($p=0,071$).

En plus de la sévérité de la maladie, le diagnostic de base du patient ressort fréquemment comme facteur de risque de mortalité [19, 89, 99]. Le diagnostic le plus

souvent démontré comme facteur de risque est celui d'atteinte hémato-oncologique incluant généralement les patients atteints de cancers et ceux ayant reçu une greffe de moelle osseuse [16, 19]. Certains ont aussi divisé les patients selon une atteinte primaire rénale et une atteinte non-rénale, généralement d'origine systémique comme le sepsis. Dans ces cas, les patients avec atteinte rénale primaire auraient un moins haut taux de mortalité que les autres [109, 110]. S'ajoute à la pathologie de base toutes les maladies chroniques du patient, tel que démontré par Typpo *et al* [106]. Cette étude a montré que 52,1% des enfants hospitalisés aux soins intensifs ont une maladie chronique qui double le risque de SDMV (24,6% vs 12% ; $p < 0,001$) et la mortalité (3,7% vs 1,9% ; $p < 0,001$). Parmi ces pathologies, il est important de noter que la mortalité est particulièrement élevée ($OR > 2$) chez les patients avec des maladies cardiaques non congénitales, des maladies neurologiques, des problèmes hémato-oncologiques, des greffes de moelle osseuse (OR le plus élevé à 9,5) et des transplantations d'organes solides. Les patients avec pathologie rénale semblaient avoir un risque accru de développer un SDMV (OR 1,2) mais moindre de mortalité (OR 0,8).

1.5.4 L'instabilité hémodynamique et l'utilisation de vasopresseurs

La stabilité hémodynamique et l'utilisation de vasopresseurs est au cœur de toute discussion concernant les patients critiqueusement malades. Elles sont d'autant plus importantes lorsqu'il s'agit de mettre le patient sous TRR. Avant les années 2000, plusieurs études ont fait ressortir l'utilisation de vasopresseurs comme étant un facteur de risque de mortalité chez ces patients [89, 93, 109, 110]. Par la suite, la plupart des études ont plutôt fait ressortir l'instabilité hémodynamique avant l'initiation ou à l'initiation elle-même de la TRR comme un facteur de risque de mortalité très important [19, 72, 102, 108, 109, 111]. La définition de la stabilité hémodynamique est variable d'une étude à l'autre. Certains calculent le nombre d'épisodes d'hypotension répertoriés alors que d'autres calculent un score vasoactif qui tient compte de la dose de chaque médicament vasopresseur utilisé.

1.5.5 Le poids et l'âge

La grande variation de poids et de calibre des vaisseaux fait partie des difficultés rencontrées avec l'utilisation la TRR en pédiatrie. Certaines études ont d'ailleurs démontré une meilleure survie selon le poids du patient. Dans plusieurs études, les patients avec un poids inférieur à dix kilogrammes (kg) seraient plus à risque de décès que les patients avec un poids plus élevé [98, 99, 108]. Dans la série de Symons et *al.* [112], les moins de trois kilogrammes avaient une survie de 25% comparativement à 41% pour les 3 à 10 kg. Il semble donc que le poids ne fasse une différence que pour les très petits patients. Certaines de ces études ont aussi démontré que l'âge en bas de un an pouvait être un facteur de risque de décès [99, 108]. Il est toujours difficile cependant de dissocier l'âge et le poids chez les jeunes patients.

Castillo et *al.* [113] ont par ailleurs étudié le côté nutritionnel de ces malades et ont démontré que les patients de petit poids pour leur âge (< 3^e percentile) sont plus à risque de décès (51% vs. 33% ; p= 0,037) que ceux ayant un poids ≥ 3^e percentile. Le seul critère vraiment déterminant à l'analyse multivariée était la présence de malnutrition.

1.5.6 Autres facteurs de risque

Plusieurs études ont aussi mis en évidence des facteurs de risque qui n'ont toutefois pas été retrouvés par d'autres auteurs. Par exemple, Maxvold et *al.* [110] avaient comparé 122 enfants sous hémodialyse intermittente et hémofiltration continue. Ils avaient constaté que ceux avec une HDI avaient une meilleure survie (83% vs. 48%), mais avaient aussi mis en évidence le fait que les patients sous HDI avaient surtout des pathologies rénales primaires alors que ceux mis sous thérapie continue souffraient surtout de sepsis nécessitant l'utilisation de plus de vasopresseurs

($p < 0,01$). Ils avaient donc attribué ces résultats à une possibilité de biais de sélection de la méthode de TRR plutôt que de l'attribuer à la thérapie elle-même.

Dans l'étude de Flores et al. [100] avec 51 patients en post greffe de moelle osseuse, les facteurs principalement associés à la survie étaient un mode de filtration convectif (plutôt que diffusif) et l'absence de ventilation mécanique. Une meilleure survie était associée à une pression aérienne moyenne plus basse à la fin de la filtration. Les auteurs mentionnaient cependant que les infections pulmonaires de même que la chimiothérapie ou la radiothérapie chez ces patients pourraient modifier les facteurs de risque de mortalité par rapport aux autres patients des soins intensifs pédiatriques.

Certaines études ont aussi fait mention de l'hyperbilirubinémie [93], de la diminution de la diurèse [98], du délai d'initiation de la TRR [16] et de l'utilisation d'un score appelé le score de SOFA extrarénal comme étant des facteurs de risque de mortalité.

Chapitre 2 : Problématique et objectifs de l'étude

2.1 Problématique

Malgré l'évolution de la TRR et l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie de l'AKI, la mortalité associée à l'AKI aux SIP dépasse les 50%. À la lumière de la littérature présentée dans le chapitre 1, nous remarquons que de nombreux facteurs de risque de mortalité chez ces patients ont été identifiés avec les années. Certains reviennent de façon récurrente tels que l'utilisation des vasopresseurs, le SDMV et la surcharge liquidienne alors que d'autres semblent avoir été présents dans une ou deux études seulement. Le taux de mortalité associé à l'AKI chez les patients nécessitant de la TRR étant encore très élevé, il semble nécessaire de continuer à mieux définir les facteurs de risques de cette population afin de bien cibler ceux qui sont modifiables et pourraient nous permettre d'améliorer la survie des patients.

2.2 Objectifs

L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs de risque de mortalité à 28 jours après l'initiation de la TRR chez les patients atteints d'AKI aux soins intensifs pédiatriques. L'objectif secondaire était de nous permettre de faire un portrait de notre pratique par rapport à la TRR au CHU Sainte-Justine et de pouvoir comparer notre pratique avec celle des autres centres à travers le monde.

2.3 Hypothèse

Notre hypothèse était que le principal facteur de risque de mortalité à 28 jours était la sévérité de la maladie mesurée à l'aide du score de PELOD.

Chapitre 3 : Article

Ce chapitre est constitué entièrement de l'article scientifique qui sera soumis pour publication sous peu. Il pourra être modifié selon les commentaires des réviseurs. Il résume les trouvailles principales de notre étude.

Risks factors of mortality of critically ill children with acute kidney injury requiring renal replacement therapy

Geneviève Morissette, MD¹, Wassim Kechaou², MD, Catherine Litalien³, MD, Aïcha Mérouani² MD, Véronique Phan² MD, Josée Bouchard MD⁴, Philippe Jovet³ MD

¹Division of Pediatric Critical Care, Department of Pediatrics, CHU de Québec, Université Laval, Québec, Canada.

²Division of Pediatrics, Department of Pediatrics, Pierre-Legardeur Hospital, Terrebonne, Canada

³Division of Nephrology, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada.

⁴Division of Nephrology, Department of Medicine, Sacré-Coeur Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada

This work was performed at the Paediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada.

Corresponding author: Philippe Jovet

Mail: philippe.jovet@umontreal.ca

Phone: +1 514 345 4927 Fax: + 1 514 345 7731

Adress: Pediatric Intensive Care

3165 Côte Sainte-Catherine – Montreal H3T 1C5 - Canada

3.1. Abstract

3.1.1. Background

The mortality rate associated with acute kidney injury (AKI) in pediatric intensive care units (PICUs) exceeds 50%. Prior studies on renal replacement therapy (RRT) have highlighted different mortality risk factors including the underlying diagnosis, the presence of a multiple organ dysfunction syndrome (MODS), the use of vasopressors and others covariates. Several clinical studies have demonstrated that fluid overload of more than 10-20% at RRT initiation was strongly correlated with mortality. The aim of this study was to identify the important risk factors of 28-day mortality in patients with AKI at RRT initiation.

3.1.2. Methods

We conducted a retrospective cohort study in a tertiary care pediatric center. All critically ill children (age <18 years old) who underwent acute continuous RRT or intermittent hemodialysis for AKI between January 1998 and December 2014 were eligible. Exclusion criteria included children with chronic kidney disease, and those receiving RRT to treat an inborn error of metabolism or poisoning. The primary outcome was 28-day mortality.

3.1.3. Results

We analyzed data from 90 patients. The median age was 9 [IQR 2-14] years and the median weight at PICU admission was 29 [IQR 6-54] kg. The most frequent underlying diseases were bone marrow transplant in 22.2% and solid organ transplant in 15.6% of patients. The most common indications for RRT initiation were fluid overload (FO) (64.2%), metabolic acidosis (10.1%) and hyperkalemia (9.2%). Almost all patients were mechanically ventilated (88.9%), for a median of 12 [IQR 3-25] days. The median time between PICU admission and RRT initiation was 3 [IQR 1.0-7.3] days and the median PICU length of stay was 18.5 [IQR 8.0-31.0] days. Forty patients (44.4%) died within 28 days after RRT initiation and forty-five (50.0%) died before PICU discharge.

In a multivariate logistic regression analysis, a PELOD score ≥ 20 (OR 4.66; 95%CI 1.68-12.92) and percentage of FO $\geq 15\%$ (OR 9.31; 95%CI 2.16-40.11) were the only factors independently associated with mortality (AUC 0,82).

3.1.4. Conclusion

Consistent with published literature, this study suggests that fluid overload ($\geq 15\%$) and severity of multi-organ dysfunction syndrome calculated with PELOD score (≥ 20) are independently associated with 28-day mortality in PICU patients on RRT. This study is the first to use the PELOD score to estimate the severity of MODS in patients receiving RRT for AKI.

3.2 Article

3.2.1. Introduction

The incidence of acute kidney injury (AKI) in hospitalized patients varies between 4.5% and 51.1%, depending on the definition of AKI and the population studied [8, 11, 12, 14, 87]. AKI is a well-known independent risk factor for mortality in patients admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) [87-90]. Currently, the management of AKI remains primarily supportive with renal replacement therapy (RRT) serving as the cornerstone of therapy in patients with severe AKI [114]. Despite major advances in RRT over the past few decades, the mortality rates associated with AKI remains above 50% [15, 94, 99, 114, 115]. Prior studies on RRT have highlighted different mortality risk factors including the underlying diagnosis [89, 109], the presence of a multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [29, 99, 102], use of different dialysis modalities (peritoneal dialysis, intermittent hemodialysis, continuous therapies) [89, 110], dose of RRT [116], use of vasopressors [109] and other risk factors. In 2001, Goldstein et al. [94] reported that fluid overload was a major risk factor, suggesting that starting RRT earlier to remove excess fluid could change the outcome of the PICU patients. Several clinical studies [29, 30, 32, 96, 97, 117] also demonstrated that fluid overload of more than 10-20% before starting RRT was strongly correlated with mortality. More recently, in 2016, de Galasso et al. [19] reported that fluid overload was a negative predictive factor only in patients with milder disease.

The aim of this study was to identify important risk factors of 28-day mortality in patients with AKI at RRT initiation.

3.2.2. Material and methods

3.2.2.1. Patient population

We conducted a retrospective cohort study at Sainte-Justine Hospital, a tertiary care pediatric center in Montreal, Canada. The Health Research Ethics Board at the CHU

Sainte-Justine waived parental consent and approved this study. All critically ill children (age <18 years old) who underwent acute continuous RRT (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) for AKI between January 1998 and December 2014 were eligible. Exclusion criteria included children with chronic kidney disease, those receiving RRT for an inborn error of metabolism or to treat poisoning and peritoneal dialysis. Patients were identified by chart review.

3.2.2.2. Risk factors

A case report form was developed and specific risk factors were identified using an item generation – item selection modality with a panel of four pediatric intensivists (WK, FG, PJ and CL) and two pediatric nephrologists (VP and AM). This resulted in the identification of eight risk factors: pediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score at PICU admission and at RRT initiation, pediatric modified RIFLE (pRIFLE) criteria at PICU admission, worst vasoactive-inotropic score (VIS) [118] at RRT initiation, age and weight at PICU admission, fluid overload before RRT initiation, hemato-oncological diagnosis, worst oxygenation index (OI) and mean airway pressure (Paw) at RRT initiation.

3.2.2.3. Data collection

Two independent investigators (GM and WK) collected data from patients' charts and discordant results were validated by GM and PJ. Data collected included demographics, relevant comorbid illnesses, personal history of kidney disease or RRT at PICU admission, hospital and PICU admission weight, height, Pediatric Index of Mortality 2 (PIM 2) score, PICU admission diagnosis divided in 7 pre-determined categories (respiratory failure, AKI, post-operative care, infections, congenital heart disease, shock including septic, hemorrhagic, hypovolemic and cardiogenic and others), underlying disease classified in 9 pre-determined categories (bone marrow transplant, solid organ transplant, meningococemia, cancer/leukemia, uremic hemolytic syndrome, congenital heart disease, cardiac post-operative, other post-operative and others). Data collected at PICU admission and just before RRT initiation

included maximal PELOD score, maximal serum creatinine (SCr) level, maximal blood urea nitrogen (BUN) level, maximal Paw, maximal OI and maximal VIS. Data collected at RRT initiation also included: the fluid intake (liters) and the fluid output (liters) from PICU admission to RRT initiation; indications for RRT initiation (hyperkalemia, symptomatic hyperphosphoremia with hypocalcemia, fluid overload, metabolic acidosis, uremic symptoms or others); RRT modality (CRRT, IHD or both); PICU length of stay (LOS) in days; PICU LOS after RRT (days); survival to PICU discharge; survival to hospital discharge; survival to 28 days (date of death); duration of invasive mechanical ventilation (days); need to continue RRT after intensive care discharge and after hospital discharge; and serum creatinine level at hospital discharge. The primary outcome was 28-day mortality after RRT initiation.

3.2.2.4. RRT management

RRT management was under the supervision of both intensivists and nephrologists. The modality of RRT was decided based on patients' hemodynamic status. Vascular access was obtained with dual lumen catheters in jugular or femoral veins. CRRT was performed using Prisma© (1998-2005) or Prismaflex© (2006-2014) (Baxter International Inc., Deerfield, Illinois, USA) excepted for patients who received only filtration by extra-corporal membrane oxygenation using an in-line hemofilter. Blood flow rates ranged from 50-275 mL/min and were adjusted according to patients' weight. IHD was performed using Fresenius 2008 K machine (Fresenius, Bad Homburg, Germany). Hemodialysis sessions usually lasted 3 to 6 hours. Anticoagulation was either heparin, citrate (only for CRRT) or no anticoagulation.

3.2.2.5. Definitions

For the inclusion in the study, AKI was determined by the Acute Kidney Injury Network (AKIN) definition as an abrupt (within 48 hours) reduction in kidney function currently defined as an absolute increase in serum creatinine of more than or equal to 0.3 mg/dl ($\geq 26.4 \mu\text{mol/l}$), a percentage increase in serum creatinine of more than or equal to 50% (1.5-fold from baseline), or a reduction in urine output (documented oliguria of less than 0.5 ml/kg per hour for more than six hours) [6]. At PICU admission, AKI was classified

with the pRIFLE classification as proposed by Akcan-Arikan et al. in 2007 [3] which stratifies AKI into levels as Risk, Injury, Failure, Loss or End-stage. We used the PELOD score described by Leteurtre et al. [119] to measure the severity of cases of multiple organ dysfunction syndrome (MODS). The percentage of fluid overload (%FO) developed from PICU admission to RRT initiation was calculated using the method described by Goldstein et al. [94]: $([\text{fluid in} - \text{fluid out}]/\text{PICU admission weight}) \times 100$. We used the VIS [118]: $[\text{dopamine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + 10\,000 \times \text{vasopressine dose } (\text{U}/\text{kg}/\text{min}) + 100 \times \text{norepinephrine } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min})]$ to quantify the administration of vasopressors.

3.2.2.6. Statistical analysis

Continuous variables are presented as median and interquartile range [IQR] and were compared between survivors and non-survivors using a Mann–Whitney U test or a Wilcoxon signed-rank test, as appropriate. Categorical variables are presented as proportions and were compared using a chi-squared test. Univariate and multivariate regression logistic models were performed for risk factors of mortality *a priori* identified by the expert panel. Multicollinearity between independent variables was tested before performing all multivariate models. Discrimination of the model was assessed by the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). Goodness-of-fit of logistic models was assessed by the Hosmer-Lemeshow test. Finally, Kaplan-Meier curves were used for survival analysis. Statistical tests were two sided and $p < 0.05$ was considered to represent a statistically significant difference. Analyses were conducted using IBM SPSS[®] statistics 21 software (Armonk, NY, USA) and SAS/STAT[®]9.4 software (Cary, NC, USA).

3.2.3. Results

3.2.3.1. Demographics data

Between 1998 and 2014, we identified 105 patients who had AKI and received RRT in our unit. Of those patients, 15 were excluded: two were older than 18 years old, eight had chronic kidney disease under AKI, three for receiving RRT for metabolic diseases with hyperammonemia and two were treated with RRT for intoxication. Data from the remaining 90 patients were analyzed. Clinical characteristics of the patients at PICU admission are presented in Table 1 and those just before initiating RRT in Table 2. The median age was 9 [IQR 2-14] years and the median weight at PICU admission was 29 [IQR 6-54] kg. Forty-four (48.9%) patients were male. The main reasons for PICU admission were shock (23.8%), respiratory failure (21.9%), post-operative care (17.9%) and AKI (16.6%). The most frequent underlying diseases were bone marrow transplant in 22.2% and solid organ transplant in 15,6% of patients. The most common indications for RRT initiation were fluid overload (64.2%), metabolic acidosis (10.1%) and hyperkalemia (9.2%). Half of patients received continuous RRT only, 25% received intermittent hemodialysis only and the remaining received both therapies during their PICU stay.

At PICU admission, most of the characteristics were similar between survivors and non-survivors excepted for the renal component. Survivors had lower BUN and SCr level with more patients in "Failure" category of pRIFLE classification (see Table 1). The proportion of patients on inotropes/vasopressors was higher in non-survivors ((67.5%, n= 27 vs 40%, n=20; p=0.009) but the VIS was not statistically different (p= 0.13). The underlying diseases also were different with more transplants in non-survivors and more uremic hemolytic syndrome in survivors.

At RRT initiation, non-survivor patients had higher PELOD score, OI, Paw, VIS and FO. Only median BUN and the number of patients on inotropes/vasopressors were similar between the two groups. The serum creatinine level again was lower in non-survivors (see Table 2). The median number of PICU days before RRT initiation was 3 [IQR 1-7]

days, similar in survivors and non-survivors if we excluded one non-survivor patient admitted to PICU one year before developing AKI after organ transplant ($p=0.05$) (table 3). The other data from this patient were not excluded.

3.2.3.2. Outcomes

Most patients were mechanically ventilated (88.9%) for a median of 12 [IQR 3-25] days (Table 3). The median PICU length of stay was 18.5 [IQR 8.0-31.0] days. Forty patients (44.4%) died within 28 days after RRT initiation, forty-five (50%) died before PICU discharge and fifty (55.6%) died before hospital discharge. After PICU discharge, 15 out of 45 (33.3%) survivors needed RRT and 3 out of 40 (7.5%) needed RRT at hospital discharge. For survivors independent from RRT at hospital discharge, the median serum creatinine level was 53 $\mu\text{mol/L}$ [IQR 38-117] which was comparable to their pre-hospital admission values (median 44 $\mu\text{mol/L}$ [IQR 29-59]; $p= 0.06$).

In univariate logistic regression (Table 4), many factors at RRT initiation were identified as risks factors for 28-day mortality, including the percentage of FO (continuous or dichotomized as $<$ or \geq 10%, 15% and 20%), the PELOD score (continuous or dichotomized $<$ or \geq 20), the mean airway pressure and being on inotropes/pressors. A higher serum creatinine level seemed to be a protective factor. VIS and hematological diagnosis were not statistically significant. A multivariate logistic regression model was used to identify independent risk factors for 28-day mortality at RRT initiation. Since the PELOD score was highly significant and due to the limited number of variables that we could include in our model, we excluded variables already included in the calculation of this score (Paw, SCr and use of vasopressors as a surrogate of hypotension) from the multivariate analysis. We first performed a model containing PELOD score and fluid overload as continuous variables, including initially hematological diagnosis adjusted for weight and for PIM2 score. This model showed that a higher PELOD score (OR 1.07; 95%CI 1.02-1.13) and a higher percentage of fluid overload (OR 1.03; 95%CI 1.01-1.06) at RRT initiation were associated with higher mortality. Because MODS and percentage fluid overload are usually dichotomized in

studies, we performed the same model (see Table 5) with dichotomous PELOD score ≥ 20 and dichotomous percentage of FO $\geq 15\%$. We chose to dichotomize PELOD score ≥ 20 , since this level represents a failure of three or more organs, which corresponds to the definition of MODS in other RRT studies [72, 96, 102, 119]. For the percentage of fluid overload, we checked the median value of fluid overload (14.6%) and we used the inflection point of the ROC curve performed with continuous values (13.5%) and rounded the value. In the final adjusted model, a PELOD score ≥ 20 (OR 4.66; 95%CI 1.68-12.92) and %FO ≥ 15 (OR 9.31; 95%CI 2.16-40.11) were independently associated with mortality (area under the curve 0.82; Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test suggesting good model fit, $p=0.74$). Onco-hematologic diagnosis was not significant when adjusted for weight and for PIM 2. Figure 1 and 2 show the Kaplan-Meier survival 28-day curve for PELOD score ≥ 20 and percentage of fluid overload $\geq 15\%$.

3.2.4. Discussion

In our study, the mortality rate in critically ill children with AKI requiring RRT remains high (44.4% at 28 days). Two independent risk factors of mortality were identified, the PELOD score ≥ 20 and a percentage of fluid overload above 15%.

3.2.4.1. Fluid overload

Many previous pediatrics studies have also reported that a higher percentage of FO is a risk factor for mortality, but many questions remain. First, the accuracy of the measure of FO in PICU patients is controversial. In our study, we used the method described by Goldstein et al, the most commonly used technique [94]. This measure does not consider insensible losses nor fluid balance before PICU admission. We could have used variations in weight between RRT initiation and hospital admission [117]. However, it is difficult to weigh patients every day in our PICU and the measure could be biased by the weight of the material used for CRRT or other treatments. Secondly, the target threshold value is unclear. Studies have used different thresholds of percentage of FO, such as 5% [120] or more commonly 10% [30, 32, 72] or 20% [32,

96]. Modem et al. [16] created three categories ($\leq 10\%$, 10-20% and $> 20\%$) and found an increased mortality of 1.5 times associated with each category. In our study, we found an odds ratio (OR) for mortality of 1.03 (95%CI 1.01-1.06) using continuous %FO, the exact same OR as Sutherland in 2010 [32] with 153 patients. This result suggests that for each increase of 1% of FO there is a 3% increase in mortality. To compare with other studies, we dichotomized FO as $<$ or $\geq 15\%$ and obtained an adjusted mortality OR of 9.31 (95%CI 2.16-40.11). This is consistent with Sutherland et al. [32] who found an OR of 8.5 to predict mortality with percentage of FO of $\geq 20\%$ and Gillespie and al. [30] who demonstrated an OR of 3.02 to predict mortality with a percentage of FO $\geq 10\%$. As previously shown, this suggests that fluid overload is a potential target to decrease mortality rate but it is an evolutionary phenomenon with a complex pathophysiology which makes it a difficult target for treatment [16, 32, 94, 99].

3.2.4.2. PELOD score

Our study also demonstrated the strong correlation of mortality with PELOD score at RRT initiation. The PELOD score is the only daily measured of MODS validated in pediatric patients. It was developed to be an outcome measure including data during the entire PICU stay in opposition to the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III score or the PIM 2 score which include data at PICU admission only. As we know, MODS is an evolving phenomenon, particularly in the first week after admission to the intensive care, hence the interest of being able to follow it on a day-to-day basis. A PELOD score ≥ 20 usually represents a failure of two or more organs which is used in other RRT studies [72, 96, 102, 119], and correspond to the most commonly used definition of MODS [97, 101, 104]. Patients with a PELOD score ≥ 20 were 4.66 times more likely to die than those with a PELOD score < 20 . Sutherland et al. also found an OR of 4.66 for patients with MODS [32] and deGalasso et al. found an OR of 5.1 [19]. One study compared an extra-renal pediatric modified sequential organ failure assessment (SOFA) score with the PELOD score, the PRISM III score and the SOFA score to predict mortality in critically ill children treated with CRRT at PICU admission and at CRRT initiation [121]. Like our findings, they did not find an association between those

scores and mortality at PICU admission but they found a positive correlation with all four scores at CRRT initiation. They found that the extra-renal SOFA score has a good predictive value for mortality in these patients, with an AUC of 0,77. We did not use the extra-renal SOFA score in our study, but we found a similar AUC for the PELOD score and a better AUC with our multivariate regression logistic model including a PELOD score ≥ 20 and percentage FO ≥ 15 adjusted for weight and PIM2 (AUC of extra-renal SOFA 0.77 and our model 0.82). In both studies, it seems that the PELOD score alone is not a very good predictor of mortality, but the correlation is strong, and it should probably be included in future models. Recently, Leteurtre et al. [122] developed the PELOD 2 score, and published the daily PELOD 2 score [123]. They recalibrated the score and transformed it into a truly continuous scale in response to one of the most frequent criticism of the score [124, 125]. While unavailable for our cohort, it may be very interesting to see if the daily PELOD 2 score would be a better mortality predictor in RRT patients.

3.2.4.3. Other outcomes

Survival to hospital discharge was similar to values observed in other pediatric studies [19, 94, 96, 100]. Boschee et al. [72], however, found a 67% survival rate for CRRT, and the *Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry* (ppCRRT) reported an overall survival of 58% [99]. These results could probably be explained by the fact that we excluded patients receiving RRT for intoxication and inborn errors of metabolism, and that these patients had the highest survival rates in the ppCRRT Registry (100% and 73% respectively). We also had a high percentage of patients with hemato-oncological diagnosis (22%) who seems to have the worse outcomes in one ppCRRT Registry study (survival around 31% for patients with liver disease/transplant and 45% for patients with bone marrow transplant) [99]. Askenazi et al. [98] also reported a survival rate of 43% with patients ≤ 10 kg, who represented 20% of our population. In our study, however, weight ≤ 10 kg was not a significant risk factor for mortality.

Consistent with previous data, we observed that the underlying disease (hemato-oncological disease) [19, 99], type of AKI (renal vs. systemic) [19, 29], MODS [19, 96, 121] severity calculated with the PELOD score, and %FO at RRT initiation [94-96] were associated with mortality in AKI PICU patients. However, only the PELOD score and %FO at RRT initiation were independently associated with higher 28-day mortality.

Surprisingly, higher serum creatinine and urea levels at PICU admission and higher SCr levels at RRT initiation seemed to be a protective factor in our study. This has been described in a few other reports [16, 111, 126]. In our univariate logistic regression, we found an OR of 0.996 which was no longer significant in the multivariate model after adjusting for weight. The SCr level depends in part on the volume of distribution [127], and FO may have a dilutional effect on SCr [128]. However, Prowle *et al.* [34] recently showed that this effect lasts less than 24 hours, and most of our patients were in PICU for more than three days before RRT initiation. Santiago *et al.* [111] described the same phenomenon and attributed it to the early initiation of RRT in their unit. The tendency toward a protective result from higher SCr may be a demonstration of the lack of precision of SCr level in the evaluation of AKI. It could also reflect that patients with a complex systemic pathology preceding or worsening AKI are sicker than patients that present in intensive care with acute renal pathologies.

Unlike other studies [16, 72, 129, 130], the number of days before RRT initiation between survivors and non-survivors were similar in our study, but there was a tendency toward an earlier initiation of RRT for survivors. Hemato-oncological disease had been identified as a mortality risk factors in many studies, as in our univariate analysis [16, 19]. However, this factor was no longer significant in our multivariate analysis, probably because we adjusted for the PIM 2 score. The same phenomenon occurred for the primary or secondary AKI.

3.2.4.4. Limitations

This study has some limitations, mainly resulting from its retrospective design. Our

single-center experience limited us to a relatively small sample size. To maximize the number of participants, we collected data from a 15-year period. This potentially added other biases, such as changes in treatment strategies over time. However, we compared our results between 1998-2005 and 2006-2014 and the survival rates were similar. Because of the small sample size, we had to select the potential risk factors to include in our model. However, the risk factors identified in our study are comparable with those in the literature. Also, as in other pediatric intensive care studies, we had multiple different underlying diseases that could affect our findings. Like other studies on AKI, we did not consider chronic diseases, limiting our ability to evaluate the “acute on chronic” component that appears to take an increasingly important place in intensive care today. This could, however, increase the generalizability of our results as many PICUs in North America also have a variety of underlying comorbidities. Finally, we decided to study CRRT and intermittent hemodialysis in the same study because many of our patients had both and we thought it would better represent the reality of our unit. Many similar pediatric studies, though, studied CRRT alone, making comparisons difficult.

3.2.5. Conclusion

Consistent with published literature, this study suggests that fluid overload ($\geq 15\%$) and severity of multi-organ dysfunction syndrome calculated with the PELOD score (≥ 20) are independently associated with 28-day mortality in PICU patients on RRT. The most frequent indication for RRT initiation in our study was fluid overload. Prospective pediatrics studies are necessary to confirm if a threshold of % FO at which RRT should be initiated could reduce mortality in PICU patients. Finally, this study is the first to use the PELOD score to estimate the severity of MODS in patients receiving RRT for AKI. Looking at the relationship in physiopathology of FO and MODS in the context of the results of our study, it is also interesting to ask whether fluid overload is not one of the missing elements of the severity of MODS score essential to a better prediction of mortality.

3.3. Tables and figures

Tableau VII : Caractéristiques générales des patients à l'admission aux soins intensifs pédiatriques
(Table 1 : *General characteristics of patients at pediatric intensive care unit admission*)

	All	Survivors at 28 days	Non-survivors at 28 days	p value
Patients	90	50 (56)	40 (44)	
Age (years)	9.0 [2.3-14.4]	7.9 [2.9-14.6]	9.6 [1.0-14.3]	0.724
Weight (kg)	28.8 [6.1-54.3]	28.0 [12.3-50.6]	29.8 [9.6-59.9]	0.532
Male	44 (49)	21 (42)	23 (58)	0.144
PELOD score	20.0 [10.8-23.0]	12.5 [10.0-23.0]	20.0 [11.0-22.0]	0.591
PIM 2 score	7.5 [3.4-20.3]	6.8 [1.5-19.9]	8.0 [6.4-21.5]	0.050
Urea (mmol/L)	10.8 [5.8-19.1]	13.7 [7.8-25.6]	8.0 [5.7-13.8]	0.012
Creatinine (μmol/L)	102 [70-174]	114 [80-282]	85 [63-153]	0.028
Oxygenation index (score)	7.4 [3.4-20.2]	7.9 [3.0-24.8]	7.0 [3.5-20.0]	0.991
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	14.9 [10.0-18.2]	15.5 [10.0-20.8]	14.4 [10.5-17.0]	0.360
Vasoactive inotropic score (score)	3 [0-21]	0 [0-24]	5 [0-22]	0.127
Patients on inotropes/pressors	47 (52)	20 (40)	27 (68)	0.009
pRIFLE classification				0.011
Risk	1 (1)	1 (2)	0 (0)	
Injury	12 (13)	2 (4)	10 (25)	
Failure	77 (86)	47 (94)	30 (75)	
Underlying disease				0.049
Bone marrow transplant	20 (22)	7 (14)	13 (33)	
Solid organ transplant	14 (16)	6 (12)	8 (20)	
Meningococemia	10 (11)	6 (12)	4 (10)	
Cancer, leukemia	12 (13)	7 (14)	5 (13)	
Uremic hemolytic syndrome	9 (10)	8 (16)	1 (3)	
Congenital heart disease	6 (7)	2 (4)	4 (10)	
Cardiac post-operative	1 (1)	0 (0)	1 (3)	
Other post-operative	4 (4)	4 (8)	0 (0)	
Others	14 (16)	10 (20)	4 (10)	

Values are given as number and (percentage), or median and [interquartile range]

PICU: Pediatric Intensive Care Unit; PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction; PIM: Pediatric Index of Mortality

Tableau VIII : Caractéristiques des patients à l'initiation de la thérapie de remplacement rénal

(Table 2 : *Characteristics of patients at renal replacement therapy initiation*)

	All n=90	Survivors at 28 days n= 50	Non-survivors at 28 days n=40	p value
PELOD (score)	14.5 [11.0-23.0]	12.0 [11.0-23.0]	22.0 [13.5-31.0]	<0.001
Urea (mmol/L)	24.7 [15.0-36.8]	28.2 [16.8-37.1]	23.0 [14.5-36.7]	0.332
Creatinine (µmol/L)	230 [146-387]	302 [171-440]	188 [123-278]	0.028
Oxygenation index (score)	15.0 [6.1-29.2]	10.1 [5.1-25.8]	16.1 [12.3-31.8]	0.048
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	20 [14-26]	16 [11-25]	23 [18-27]	0.024
Vasoactive inotropic score (score)	5 [0-28]	1 [0-21]	13 [0-39]	0.040
Patients on inotropes/pressors	54 (60)	26 (52)	28 (70)	0.083
Fluid overload (%)	14.6 [4.5-37.6]	6.5 [3.1-31.8]	26.3 [9.0-44.7]	0.003
RRT initiation indication*				
	n=109*	n=55*	n=54*	
Hyperkalemia	10 (9)	4 (7)	6 (11)	
Symptomatic hyperphosphoremia with hypocalcemia	3 (3)	2 (4)	1 (2)	
Fluid overload	70 (64)	34 (62)	33 (61)	
Metabolic acidosis	11(10)	4 (7)	7 (13)	
Symptoms of uremia	9 (8)	6 (11)	3 (6)	
Others	6 (6)	5 (9)	1 (2)	
Dialysis modality used				
				<0.001
CRRT**	45 (50)	12 (24)	32 (80)	
Intermittent hemodialysis	23 (25)	21 (42)	2 (5)	
Both	22 (25)	16 (34)	6 (15)	

Values are given as number and (percentage), or median and [interquartile range]

PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction; CRRT: continuous renal replacement therapy

* Multiple initiation indications for some patients (ex. 109 indications in 90 patients for all patients' column)

** CRRT including : continuous veno-venous hemofiltration, continuous veno-venous hemodialysis, continuous veno-venous hemodiafiltration

Tableau IX : Résultats cliniques (Table 3: Clinical outcomes)

	All (n=90)	Survivors at 28 days (n=50)	Non-survivors at 28 days (n=40)	P value
PICU length of stay (days)	18.5 [7.8-31.3]	21.5 [8.0-36.3]	16.0 [7.3-27.0]	0.471
Days on invasive mechanical ventilation (days)	12.0 [3.0-25.3]	12.5 [1.0-25.3]	11.0 [5.0-26.5]	0.452
Days on RRT (days)	6.5 [3.0-16.5]	7.5 [3.0-19.0]	6 [3.0-13.8]	0.264
Days before RRT initiation	3 [1-7]	3 [1-19]	4 [1-12]	0.051
Survival to 28 days	50 (56)	50 (100)	-	-
Survival to PICU discharge	45 (50)	45 (90)	-	-
Survival to hospital discharge	40 (44)	40 (80)	-	-
RRT dependant at PICU discharge	15 (17)	15 (30)	-	-
RRT dependant at hospital discharge	3 (3)	3 (6)	-	-

Values are given as number and (percentage), or median and [interquartile range]
 PICU: Pediatric Intensive Care Unit; RRT: renal replacement therapy

Tableau X : Facteurs de risque de mortalité selon régression logistique simple (Table 4: Risk factors of 28-day mortality in univariate logistic regression)

At PICU admission	OR	95% CI	p value
Age (years)	1.000	0.994-1.005	0.957
Weight (kg)	1.009	0.991-1.027	0.349
PELOD (score)	1.010	0.971-1.052	0.608
PIM 2 (score)	1.006	0.988-1.024	0.500
Urea (mmol/L)	0.946	0.904-0.989	0.015
Creatinine (μmol/L)	0.996	0.992-1.000	0.044
Oxygenation index (score)	1.000	0.975-1.027	0.984
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	0.965	0.891-1.046	0.384
Vasoactive inotropic score (score)	0.998	0.989-1.007	0.705
Patients on inotropes/pressors	3.115	1.304-7.440	0.011
At RRT initiation			
PELOD (score)	1.082	1.032-1.135	0.001
PELOD ≥ 20 (score)	6.779	2.678-17.162	< 0.001
Urea (mmol/L)	0.990	0.962-1.018	0.475
Creatinine (μmol/L)	0.996	0.993-0.999	0.010
Oxygenation index (score)	1.016	0.990-1.043	0.219
Mean airway pressure (cmH ₂ O)	1.060	1.003-1.120	0.038
Vasoactive inotropic score (score)	1.006	0.995-1.016	0.288
Patients on inotropes/pressors	2.154	0.898-5.165	0.086
Fluid overload (%)	1.021	1.003-1.038	0.020
Fluid overload ≥ 10(%)	3.314	1.323-8.301	0.011
Fluid overload ≥ 15 (%)	3.475	1.420-8.507	0.006
Fluid overload ≥ 20 (%)	3.324	1.359-8.130	0.008
Onco-hematological diagnosis	2.104	0.875-5.057	0.096

PICU: Pediatric Intensive Care Unit; RRT: renal replacement therapy; PELOD: Pediatric Logistic Organ Dysfunction; PIM 2: Pediatric Index of Mortality

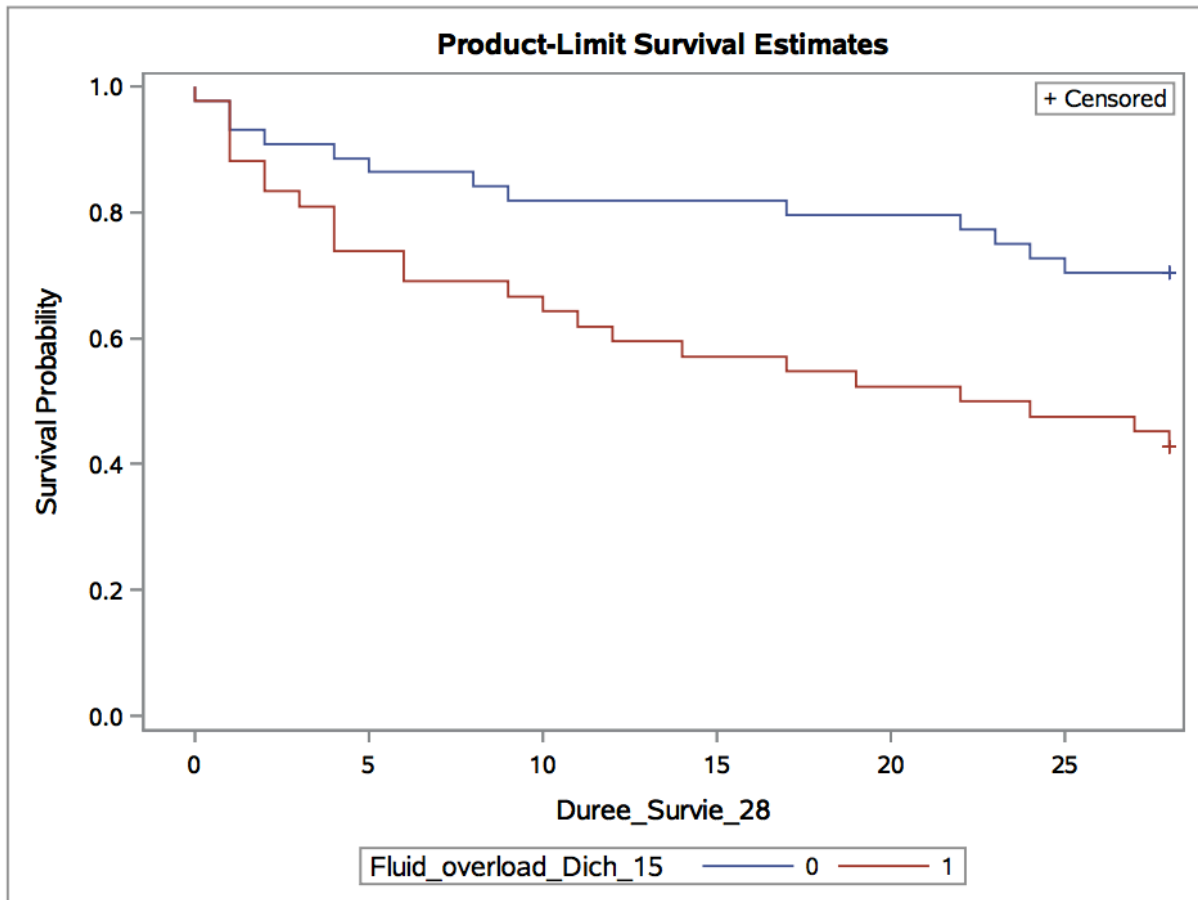
Tableau XI : Facteurs de risque de mortalité à 28 jours selon la régression logistique multivariée (Table 5: Multivariate risk factors of 28-day mortality)

	Unadjusted*			Adjusted for weight and PIM 2**		
	OR	95%CI	p value	OR	95%CI	p value
PELOD ≥ 20 (score)	4.93	1.81-13.47	0.002	4.66	1.68-12.92	0.003
Fluid overload ≥ 15 (%)	5.23	1.64-16.70	0.005	9.31	2.16-40.11	0.003
Onco-hematological diagnosis	3.74	1.16-12.13	0.028	2.84	0.76-10.59	0.12

* Hosmer-Lemeshow 0.96 and AUC 0.79

** Hosmer-Lemeshow 0.74 and AUC 0.82

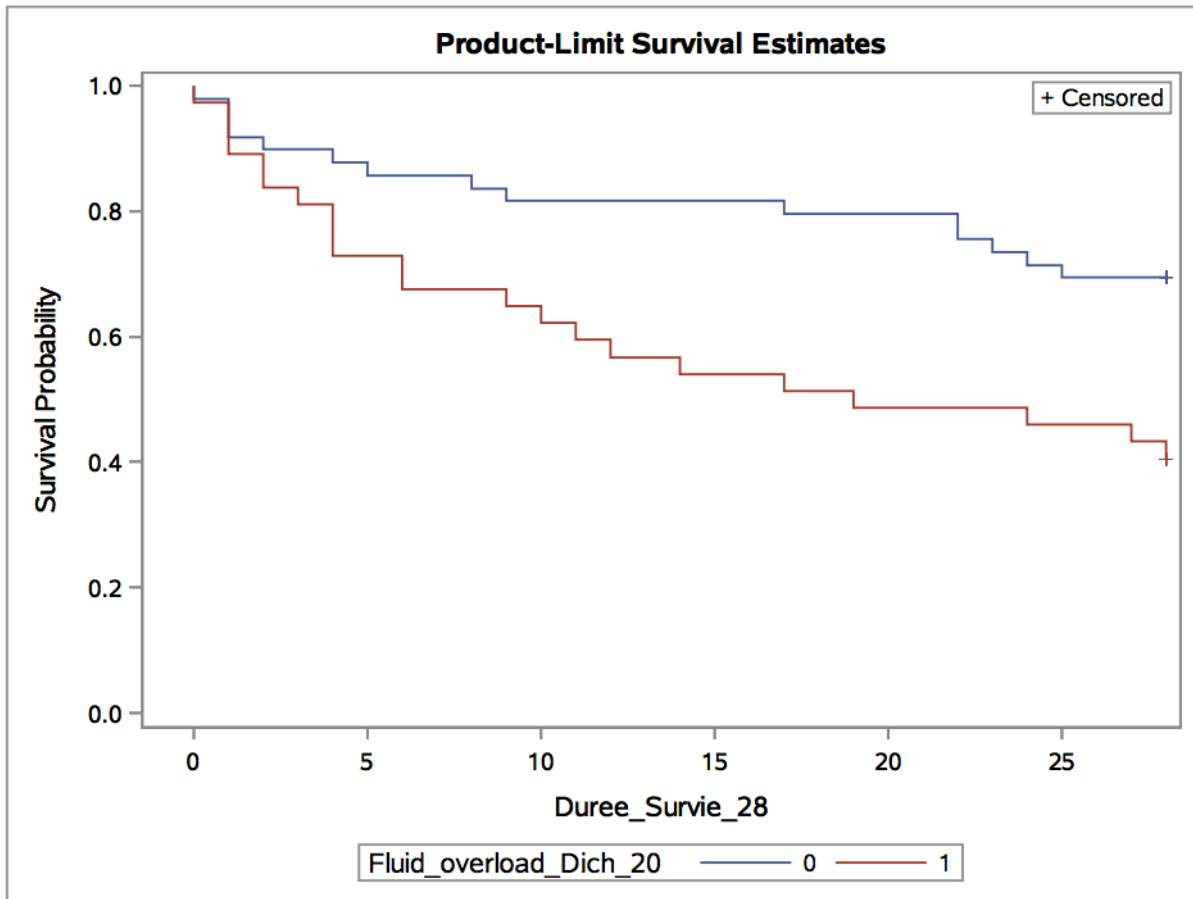
Figure 1 : Courbe de survie à 28 jours pour surcharge liquidienne $\geq 15\%$
(**Figure 1**: Survival curve 28-day depending on FO $\geq 15\%$)



p= 0.0094

Patients with FO < 15% —
Patients with FO $\geq 15\%$ —

Figure 2 : Courbe de survie à 28 jours pour PELOD ≥ 20
(**Figure 2**: Survival curve 28-day depending on the PELOD ≥ 20)



$p = 0.0065$

Patients with PELOD < 20 — (blue line)
Patients with PELOD ≥ 20 — (red line)

Chapitre 4 : Discussion

Dans cette étude, nous avons pu identifier deux facteurs de risque de mortalité à 28 jours chez les enfants atteints d'AKI au moment de l'initiation de la TRR aux soins intensifs. En effet, tel que nous l'avions anticipé, la sévérité de la défaillance multiviscérale (ou sévérité de la maladie) mesurée par le score de PELOD est associée avec la mortalité. Nous avons aussi démontré que la surcharge liquidienne était elle aussi fortement reliée à la mortalité chez ces patients.

Ce chapitre nous permettra d'analyser plus en profondeur certaines particularités méthodologiques de notre étude, les forces et les limitations de celle-ci ainsi que les recherches futures nécessaires dans ce domaine à la vue de nos résultats.

4.1 Particularités méthodologiques

4.1.1 Choix du type d'étude

Le type d'étude a été choisi initialement dans l'idée d'un projet global de recherche. En effet, il était prévu que cette étude nous permette d'identifier les facteurs de risque de mortalité que nous pourrions tenter de modifier chez nos patients afin d'évaluer prospectivement l'amélioration de la survie suite à des changements de pratique. Cette étude est donc la première étape de ce processus, soit une étude observationnelle. Les études observationnelles n'entraînent pas de modification dans la prise en charge des patients.

Le calcul de la taille d'échantillon a été un élément déterminant dans le choix du type d'étude. En effet, l'AKI aux soins intensifs est un événement assez fréquent mais la TRR et la mortalité chez ces patients, bien qu'importante en proportion, n'est pas si fréquente en nombre absolu. Six à dix patients par année reçoivent de la TRR aux

soins intensifs du CHU Sainte-Justine. Selon les études antérieures, la mortalité associée à la TRR est proche de 50%. Sachant que nous voulions faire une régression logistique multivariée, il devenait évident que pour inclure un nombre suffisant de patients, nous avons deux options : faire une étude rétrospective multicentrique sur une courte période de temps (5 ans) ou faire une étude rétrospective unicentrique sur une longue période de temps (plus de 10 ans). Compte tenu que l'objectif secondaire de l'étude était d'analyser l'évolution des pratiques aux soins intensifs de Sainte-Justine, nous avons opté pour la seconde option.

4.1.2 Collecte de données

La collecte de données est une étape très importante dans une étude rétrospective. Afin de s'assurer de la fiabilité des mesures des scores de PELOD, de l'index d'oxygénation et du VIS chez des patients avec une hospitalisation prolongée aux SIP, l'ensemble du recueil de ces scores a été fait par un seul individu (GM).

4.1.3 Utilisation des scores cliniques

Il existe différents scores cliniques dans la littérature récente afin d'uniformiser l'évaluation de certains aspects d'une étude à l'autre. Dans notre cas, nous voulions calculer de façon plus précise la sévérité du SDMV, comparer la sévérité de la maladie à l'admission aux soins intensifs et caractériser l'importance de l'hypotension chez nos patients. Nous décrivons brièvement ici les scores utilisés de même que la justification de leur présence dans notre étude.

4.1.3.1 *Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)*

Le PELOD est un score de mesure de la sévérité du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) chez les enfants admis aux soins intensifs. Il a été construit à partir des données de 1806 enfants de 18 ans et moins hospitalisés dans sept unités de soins intensifs provenant de trois pays différents (France, Canada et Suisse). Il est calculé à partir de la pire valeur d'estimation de la fonction de six organes différents

dans les 24 heures : le système nerveux central (score de Glasgow et réaction pupillaire), le système cardiovasculaire (fréquence cardiaque et pression artérielle), le système respiratoire (PaO₂, pression partielle en dioxyde de carbone et besoin de ventilation mécanique), la fonction rénale (niveau de créatinine sanguin), le système hématopoïétique (nombre de globules blancs et de plaquettes) et la fonction hépatique (taux sérique d'aspartate et temps de prothrombine) (cf annexe 1 page xii pour le calcul complet). Le score de PELOD a aussi été validé pour une utilisation quotidienne, à tout le moins durant les cinq premiers jours de l'hospitalisation [119].

En 2006, trois ans après sa publication, la calibration du score a été remise en question par les auteurs eux-mêmes [131] puis par Garcia *et al.* [132]. Les créateurs du score, de même que Tibby en 2010 [124], ont émis l'hypothèse que cette mauvaise calibration était due au fait que le score n'était pas calculé de façon linéaire mais plutôt selon 33 catégories entre les valeurs 0 et 71. En 2013, le score de PELOD a été mis à jour, devenant le score de PELOD 2. Cette nouvelle version remédie à la principale critique faite à propos de celui-ci, soit de ne pas être un score linéaire. Le score de PELOD 2 a été calibré à l'aide des données de 3671 patients provenant de neuf unités de soins intensifs pédiatriques dans deux pays différents cette fois (France et Belgique). Le score de PELOD 2 inclut dix variables représentant la dysfonction de cinq organes différents. La pression artérielle moyenne et le taux sérique de lactate ont été ajoutés alors que l'évaluation de la fonction hépatique a été retirée par rapport au score de PELOD original [122]. Malheureusement, nous n'avons pas utilisé le score de PELOD 2 dans notre étude puisqu'il n'avait pas encore été publié au moment du début de la collecte de données.

Nous avons choisi d'utiliser ce score car il est le seul évaluant la sévérité du SDMV pédiatrique qui a été validé [133]. De plus, contrairement aux scores de prédiction de mortalité, il a été conçu afin d'être utilisé tout au long de l'hospitalisation du patient plutôt que calculé seulement à l'admission du patient aux soins intensifs, ce qui ne convenait pas à ce que nous voulions étudier.

4.1.3.2 Score de prédiction de mortalité

Deux scores de prédiction de mortalité sont utilisés aux soins intensifs pédiatriques : le Pediatric Index of Mortality (PIM) 2 et le PRISM III.

Le PIM 2 est une révision du PIM publié en 1997 [134]. Il se calcule avec les premières données disponibles à partir du premier contact de l'équipe des soins intensifs avec le patient jusqu'à la fin de la première heure après l'admission afin de vraiment refléter l'état avant la prise en charge aiguë et non pas la qualité de la prise en charge. Il prend en compte la pression artérielle, les réactions pupillaires à la lumière, la pression partielle en oxygène (PaO₂), la fraction inspirée d'oxygène, l'excès de base sur un gaz artériel ou capillaire, la présence de ventilation mécanique invasive ou non-invasive, l'admission élective ou non du patient aux soins intensifs, l'admission principalement pour un monitoring post-opératoire, l'admission post circulation extra-corporelle et certains diagnostics à haut risque et à bas risque. Il a été construit à partir de données sur 20 787 patients de moins de 16 ans répartis dans 14 unités de soins intensifs divisés dans trois pays différents (Australie, Nouvelle-Zélande et Royaume-Uni). Le modèle finale démontrait une bonne discrimination et une bonne calibration avec une aire sous la courbe (AUC) à 0,90 (0,89-0,92) et un $\chi^2 = 11,56$ (p= 0,17) [135]. Des outils accessibles au grand public permettent de le calculer facilement, comme le site de la société française d'anesthésie et de réanimation : <http://www.sfar.org/scores/pim2.php>.

Le PRISM III quant à lui est une révision du PRISM qui avait été dérivé du *Physiologic Stability Index* en 1988 [136, 137]. Il a été conçu et validé avec un échantillon de 11 165 admissions aux soins intensifs pédiatriques dans 32 unités de soins aux États-Unis ayant des caractéristiques différentes (4 à 40 lits, la présence ou l'absence de spécialistes en soins intensifs, centre affilié ou non à une université). Le PRISM III est composé de 17 variables physiologiques mesurées dans le premier 12-24 heures après l'admission aux soins intensifs. En effet il a été validé pour être calculé des deux façons. Celui qui avait la meilleure discrimination et la meilleure calibration était le

PRISM-24 avec le diagnostic et quelques variables supplémentaires avec une AUC à 0,944 (\pm 0,021) et un $\chi^2 = 3,993$ ($p = 0,55$) [137]. L'équation pour calculer la mortalité prédite avec ce score n'est pas disponible sans la demander aux auteurs et payer un certain montant d'argent [138].

Bien que le score de PRISM III soit un peu plus utilisé dans les études récentes sur la TRR et que notre population correspondait probablement mieux à celle étudiée pour la validation du score de PRISM III, nous avons choisi d'utiliser le score de PIM 2 pour les raisons suivantes. D'abord, nous voulions un score qui n'était pas du tout influencé par la prise en charge du patient aux soins intensifs ce qui nous semblait plus probable avec un score qui utilise les données de la première heure plutôt que celles du premier 24 heures. Ensuite, nous pensions initialement utiliser le chiffre de mortalité prédite qui correspond directement au score de PIM 2 mais n'est pas disponible avec le PRISM III, tel que discuté précédemment. Finalement, le score de PIM 2 a été développé et validé plus récemment et sur une plus grande population que le PRISM III.

4.1.3.3 *Vasoactive Inotropic Score (VIS)*

Le *Vasoactive Inotropic score (VIS)* est un score qui a été créé par Gaies et *al.* en 2010 dans une étude sur la morbidité et la mortalité chez les enfants après une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle [118]. Les auteurs de l'étude avaient décidé de modifier le score inotropique initialement décrit par Wernovsky en 1995 [139] qui ne prenait en considération que les doses de dopamine, de dobutamine et d'épinéphrine. Ils ont décidé d'ajouter les doses de milrinone, de vasopressine et de norépinéphrine afin de prendre en compte la majorité des agents vasoactifs utilisés chez leurs patients, qui sont les agents assez couramment utilisés dans les unités de soins intensifs pédiatriques. Ainsi le VIS se calcule comme suit : [dose de dopamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + dose de dobutamine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x dose d'épinéphrine ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10 x dose de milrinone($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10 000 x dose de vasopressine (U/kg/min) + 100 x dose de norepinephrine($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)] [118]. Ce score a été validé par Davidson et *al.* en 2012 [140] et utilisé dans plusieurs études sur la chirurgie cardiaque pédiatrique par la suite

[141-144]. Il n'a cependant pas été validé dans une population différente de celle de chirurgie cardiaque à notre connaissance. Nous avons décidé de l'utiliser en plus du nombre de patients sous inotropes/vasopresseurs afin de nous permettre d'avoir des données un peu plus précises à ce sujet. Malheureusement, nous ne les avons pas vraiment utilisées pour le modèle final tel que discuté dans l'article et dans la section 4.1.4.3.

4.1.4 Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS[®] statistics 21 (Armonk, NY, USA) et revérifiées par un statisticien indépendant avec le logiciel SAS/STAT[®]9.4 software (Cary, NC, USA). Nous décrivons plus précisément certaines analyses méritant une attention particulière de même que des données qui n'ont pas été incluses dans l'article.

4.1.4.1 *Statistiques descriptives*

Les statistiques descriptives permettent de synthétiser l'information récoltée dans une population afin d'en faire ressortir différents aspects. Nous avons utilisé majoritairement les mesures de tendances centrales pour décrire notre population (tableaux VII et VIII du mémoire, pages 37-38). Une analyse visuelle de la distribution des données en plus du test de normalité « shapiro-wilk » nous a permis de constater que la distribution de nos données était asymétrique. Dans ce contexte, nous avons retenu la médiane comme mesure de tendance centrale puisqu'elle est beaucoup moins influencée par les valeurs extrêmes que la moyenne. De plus, pour toutes nos analyses, nous avons dû utiliser des tests non-paramétriques.

Comme nous nous intéressions aux facteurs de risque de mortalité, nous avons par la suite comparé ces données entre les survivants et les patients décédés. Pour ce faire nous avons utilisé le test de Khi-deux de Pearson pour les variables catégorielles à

deux catégories comme le sexe et le test U de Mann-Whitney pour les variables continues comme le poids des patients à l'admission.

4.1.4.2 *Dichotomisation des données*

Dans les analyses statistiques, il est souvent plus intéressant de conserver les données continues telles quelles. Cela permet d'avoir une meilleure puissance statistique. Cependant, il devient parfois nécessaire de les dichotomiser pour différentes raisons. Dans notre situation, en regardant attentivement les études antérieures sur le même sujet (voir section 1.5), nous avons constaté que nos deux facteurs de risque identifiés étaient presque systématiquement présentés de façon dichotomique afin de déterminer une valeur seuil justifiant une intervention thérapeutique éventuelle.

Dans notre étude, le score de PELOD sert principalement à quantifier la sévérité du SDMV. Dans la plupart des études sur le sujet, le SDMV est dichotomisé, c'est-à-dire noté comme étant présent ou absent. Selon certaines études, il est présent s'il y a défaillance de deux organes et plus alors que pour d'autres il faut la défaillance de trois organes et plus. Nous avons donc décidé d'utiliser le score de PELOD dans le but d'évaluer la sévérité de la maladie de façon plus précise. Pour déterminer un score de PELOD à plus haut risque, nous avons décidé d'utiliser les définitions du SDMV utilisées dans la littérature et de dichotomiser au point où le PELOD correspond à une défaillance de deux ou trois organes. Une défaillance majeure au niveau hémodynamique ou cérébrale correspond à 20 points alors qu'au niveau respiratoire ou rénal elle correspond à dix points. Considérant que presque tous nos patients avaient d'emblée des points pour la défaillance rénale, 20 points correspondaient à une défaillance d'au moins deux organes. De plus, une étude qui comparait le score de PELOD au nombre d'organes défaillants a démontré qu'un PELOD moyen à 16,6 correspondait à une défaillance de trois organes [145]. Le score de PELOD ne pouvant pas être calculé à 16, la valeur possible la plus proche était donc de 20. De plus,

Leteurtre et *al.* [119] dans leur publication initiale pour valider le score de PELOD avaient démontré qu'en moyenne un score de PELOD de 17,6 correspondait à une défaillance de trois organes.

Concernant la surcharge hydrique, les seuils retenus dans les études étaient de 5%, 10% et 20%. Certaines études ont aussi établi trois catégories, ce qui rend l'identification d'un seuil encore plus difficile. Dans des cas comme celui-ci où la littérature ne nous permet pas de sélectionner le seuil optimal, il est généralement possible de faire le partage sur une base plutôt clinique, ce qui est impossible dans cette situation. Nous avons donc décidé d'utiliser le point d'inflexion de la courbe ROC faite avec la surcharge liquidienne (figure 3, page 51). Il ne faut pas oublier que le point d'inflexion varie en fonction de la sensibilité et de la spécificité désirée, raison pour laquelle nous avons évalué plusieurs seuils de spécificités différentes (Tableaux XII, XIII, XIV et XV, page 52) puisqu'une sensibilité maximale nous semblait essentielle dans cette situation.

Figure 3 : Courbe ROC de la surcharge liquidienne

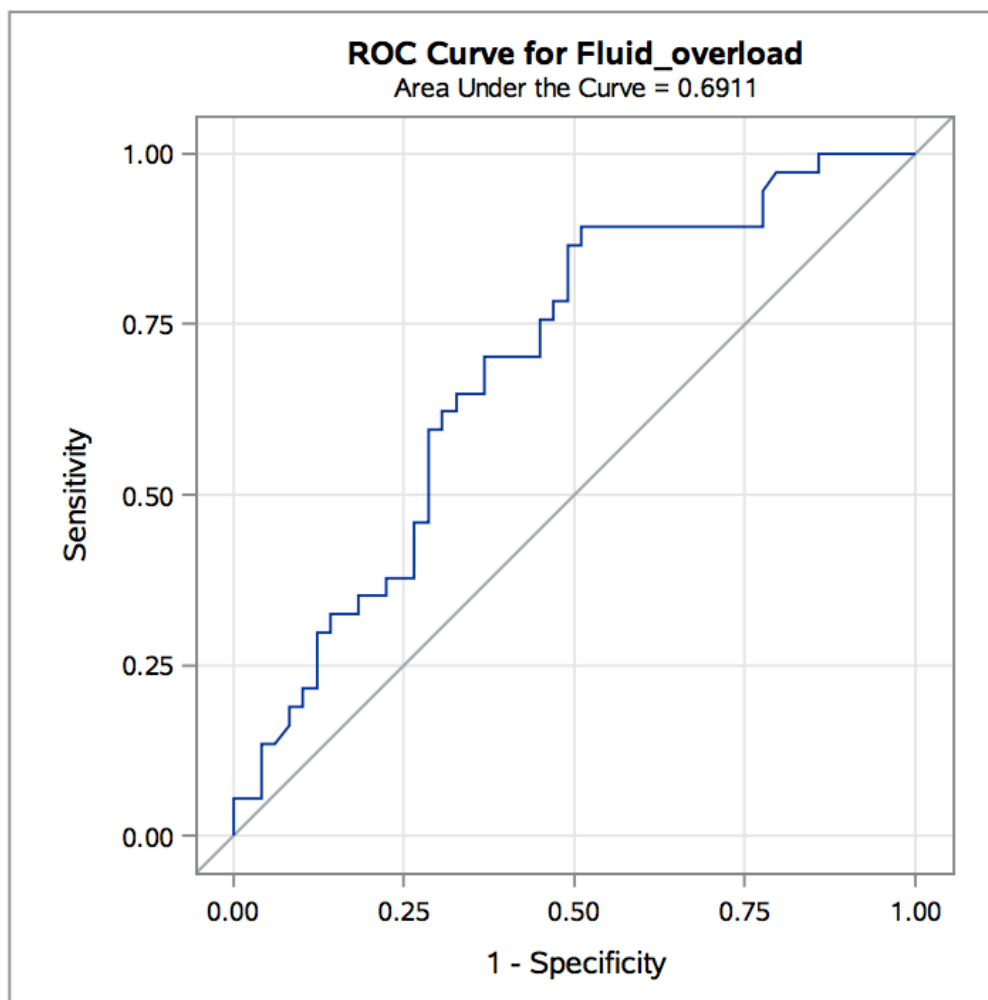


Tableau XII : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 50%

variable	cutpoint	_SENSIT_	Specificity	VPP	VPN	Accuracy	AUC	AUC_Pvalue
Fluid_overload	>=6.93	0.84	0.50	0.57	0.80	0.65	0.67(0.55;0.78)	0.005**

Tableau XIII : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 60%

variable	cutpoint	_SENSIT_	Specificity	VPP	VPN	Accuracy	AUC	AUC_Pvalue
Fluid_overload	>=14.4	0.68	0.63	0.59	0.71	0.65	0.67(0.55;0.78)	0.005**

Tableau XIV : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec sensibilité maximale pour une spécificité minimale de 70%

variable	cutpoint	_SENSIT_	Specificity	VPP	VPN	Accuracy	AUC	AUC_Pvalue
Fluid_overload	>=22.8	0.59	0.71	0.61	0.70	0.66	0.69(0.58;0.8)	<.001***

Tableau XV : Point d'inflexion de la courbe ROC de la surcharge liquidienne avec spécificité maximale pour une spécificité minimale de 80%

variable	cutpoint	_SENSIT_	Specificity	VPP	VPN	Accuracy	AUC	AUC_Pvalue
Fluid_overload	>=37.5	0.35	0.82	0.59	0.63	0.62	0.69(0.58;0.8)	<.001***

À la suite de ces analyses, nous avons encore le choix entre 14,4% et 22,8% comme seuils, étant donné qu'ils présentaient tous deux une sensibilité et une spécificité satisfaisante. Cela se rapprochait des seuils de 15% et 20% déjà connus dans la littérature. Nous avons donc effectué nos modèles de régression logistique avec les valeurs de 15% et 20% de surcharge liquidienne. L'aire sous la courbe était meilleure avec le modèle contenant la surcharge liquidienne de 15%, raison pour laquelle nous avons gardé cette valeur. De plus, dans certaines études le seuil de dichotomisation avait été établi avec la médiane du pourcentage de la surcharge liquidienne [30, 95]. Dans notre étude, la médiane est de 14,6%, ce qui renforce notre choix d'un seuil à 15%.

4.1.4.3 Régression logistique

Notre question de recherche contenait une variable dépendante binaire (mortalité à 28 jours présente ou absente) et plusieurs variables indépendantes, qui sont les facteurs de risque à l'étude. L'analyse appropriée est une régression logistique binaire, aussi appelée régression logistique multivariée. C'est une technique de modélisation qui vise à prédire et expliquer les valeurs d'une variable catégorielle binaire en fonction d'une collection de variables continues ou binaires [146].

Pour faire une analyse multivariée, nous devons d'abord identifier les variables potentielles à incorporer au modèle. Dans notre étude, la variable dépendante est la mortalité à 28 jours. Pour les variables indépendantes, un comité formé de quatre intensivistes pédiatres et de deux néphrologues pédiatres avait déjà, au préalable, identifié les facteurs de risque de mortalité suivants : le score de PELOD à l'admission aux soins intensifs pédiatriques (SIP) et au début de la TRR, la surcharge liquidienne à l'initiation de la TRR, la catégorie de pRIFLE à l'admission aux SIP, le VIS le plus élevé en 24 heures à l'initiation de la TRR ou à l'admission aux SIP, l'âge et le poids à l'admission aux SIP, la présence d'un diagnostic hémato-oncologique, l'index d'oxygénation le plus élevé en 24 heures à l'initiation de la TRR ou à l'admission aux SIP et la pression aérienne moyenne la plus élevée en 24 heures à l'initiation de la TRR ou à l'admission aux SIP. Nous avons aussi décidé d'ajouter les facteurs de risque identifiés dans des études antérieures qui ressortaient lors des analyses comparatives entre les patients survivants et les patients décédés, soit le diagnostic de base, le taux d'urée et de créatinine sérique.

Nous avons fait une analyse univariée (régression logistique simple) avec chacune de ces variables pour identifier lesquelles pouvaient potentiellement être incorporées dans notre modèle (tableau X, page 40). Nous avons obtenu dix variables (en excluant les différents niveaux de surcharge liquidienne et en la comptant comme une seule variable) potentielles à inclure dans notre modèle.

Par la suite nous avons déterminé le nombre maximal de variables que nous pouvions incorporer dans notre modèle. Il est souvent admis que le nombre maximal de variables indépendantes que l'on peut incorporer au modèle correspond au nombre d'événements divisé par dix [147]. Dans notre étude 40 patients sont décédés ; par conséquent nous pouvions inclure quatre variables indépendantes au modèle. Nous avons conservé dans le modèle toutes les variables avec une valeur $p < 0,2$ dans l'analyse univariée et qui ne présentait pas de colinéarité. Le score de PELOD et le VIS ont une colinéarité puisque la défaillance hémodynamique évaluée par le VIS est incluse dans le score de PELOD. La situation était la même pour le taux sanguin de

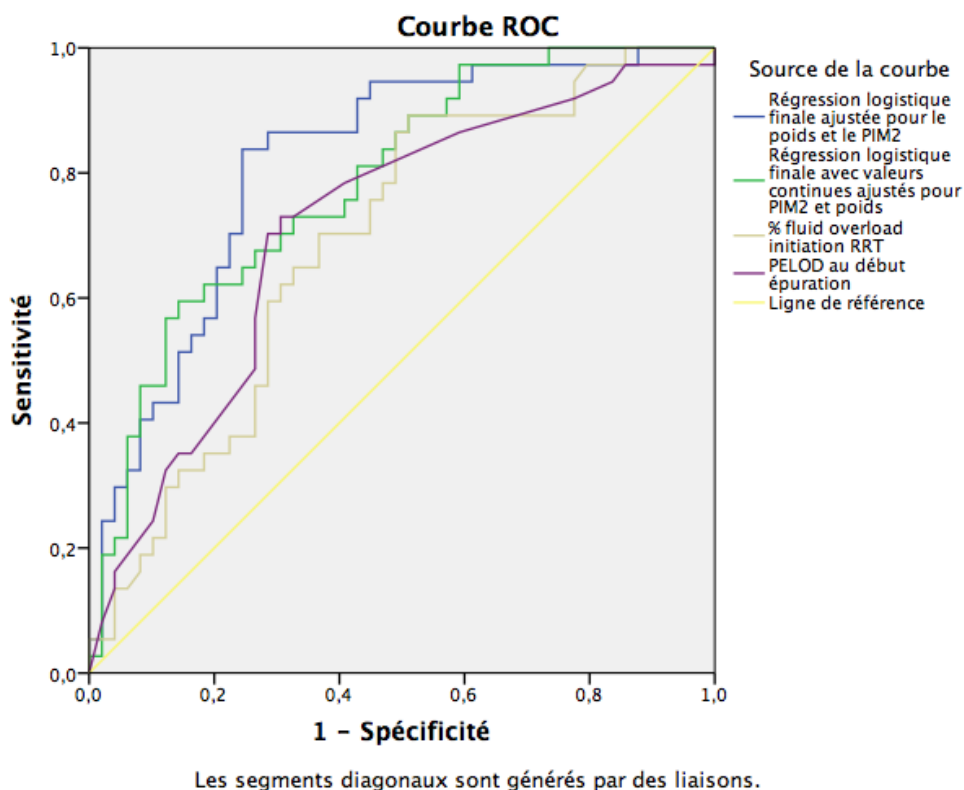
créatinine et la pression aérienne moyenne. Nous avons donc, sur cette base, éliminé ces variables. Le diagnostic hémato-oncologique a ainsi pu être inclus dans le modèle. Nous avons aussi décidé d'ajuster le modèle avec le score de PIM 2 et le poids des patients, lesquels sont deux facteurs importants à considérer selon la littérature de soins intensifs pédiatriques. Nous n'avons pas identifié d'interaction entre les autres variables indépendantes.

Nous avons utilisé l'approche hiérarchique d'élimination "backward" pour fabriquer notre modèle. Selon cette méthode, nous incorporons toutes les variables identifiées en analyses univariées au modèle initial puis elles sont éliminées progressivement en commençant par le terme comportant le plus grand nombre de variables. Un terme est éliminé si l'interaction est non statistiquement significative. Par la suite nous avons construit un modèle avec le diagnostic hémato-oncologique, la surcharge liquidienne (variable continue) et le score de PELOD (variable continue) avec et sans ajustement pour le PIM 2 et le poids. Nous avons fait le même modèle avec le score de PELOD ≥ 20 et la surcharge liquidienne $\geq 15\%$. Pour choisir notre modèle final, nous avons comparé les courbe ROC des deux modèles (figure 4, page 55).

Nous avons choisi le modèle avec la meilleure AUC comme modèle final, soit le modèle avec les valeurs dichotomisées. Nous pouvons remarquer que dans le modèle avec ajustement pour le PIM 2 et le poids, le diagnostic hémato-oncologique devient non significatif (tableau XI, page 40).

Pour terminer, nous avons vérifié la qualité de l'ajustement de notre modèle avec le test de *Goodness-of-fit* de *Hosmer-Lemeshow* pour le modèle final qui est celui avec le score de PELOD ≥ 20 et la surcharge liquidienne $\geq 15\%$ ajusté pour le PIM 2 et le poids. Nous avons obtenu une valeur de $p= 0,74$ pour le test de Hosmer-Lemeshow (bonne calibration) ce qui valide notre modèle puisque la valeur p est supérieure à 0,05. L'aire sous la courbe ROC de 0,82 quant à elle indique un excellent pouvoir prédictif et discriminatif de notre modèle [146].

Figure 4 : Courbe ROC des deux modèles finaux en comparaison avec le score de PELOD seul et la surcharge liquidienne seule



Avec cette analyse, nous avons obtenu un modèle de régression logistique qui est très satisfaisant.

4.1.4.4 Courbes de survie

Notre objectif principal considérait la mortalité à 28 jours, ce qui représente un temps de suivi assez court dans le temps, nous permettant d'avoir des données complètes pour tous les patients à ce sujet. Il devenait alors intéressant d'utiliser les courbes de survie de Kaplan-Meier, nous permettant d'avoir une représentation graphique de nos résultats. Nous avons donc fait des courbes de survie pour la surcharge liquidienne $\geq 15\%$ ainsi que pour le score de PELOD ≥ 20 . Nous avons comparé les courbes de survie avec le test du log-Rank ; le seuil de signification statistique est présenté en

dessous de chaque courbe (voir figures 1 page 41 et 2 page 42). Cette valeur nous démontre qu'il y a une différence statistiquement significative entre la survie des patients ayant une surcharge liquidienne $\geq 15\%$ de même qu'un score de PELOD ≥ 20 .

4.2 Forces de l'étude

Cette étude a permis de faire ressortir deux facteurs de risque de mortalité à 28 jours à l'initiation de la TRR aux soins intensifs pédiatriques chez les patients atteints d'AKI : la surcharge liquidienne et la sévérité de la défaillance multiviscérale mesurée par le score de PELOD. Beaucoup d'études antérieures ont fait ressortir la surcharge liquidienne comme étant un facteur de risque de mortalité [16, 29, 30, 32, 93-99]. Cependant, aucune, à notre connaissance, parmi celles ayant étudié la TRR, n'a identifié le score de PELOD ≥ 20 comme étant un facteur de risque de mortalité. En effet, la majorité des études pédiatriques ayant conclu à une mortalité plus élevée avec le SDMV chez les patients ayant reçu de la TRR ont utilisé la définition du MODS ou le nombre d'organes défaillants comme marqueur plutôt que le score de PELOD [19, 72, 96, 99]. Celui-ci a pourtant été développé afin de quantifier la sévérité du SDMV et de remplacer la mortalité comme issue principale dans les études de soins intensifs pédiatriques. Au cours d'une étude prospective observationnelle portant sur 174 enfants, Santiago et *al.* [102] avaient cependant calculé le score de PELOD à l'initiation de la TRR en même temps qu'ils avaient noté le nombre d'organes défaillants. Le score de PELOD était ressorti comme un facteur de risque à l'analyse univariée mais n'avait pas été retenu dans la régression logistique multivariée, contrairement au nombre d'organes défaillants. Compte tenu de la validation du score de PELOD, une valeur de 20 équivaut à la défaillance d'au moins deux organes ; celui-ci est plus précis à documenter à des fins de comparaison sur une base quotidienne que le nombre d'organes défaillants. Suite à ce mémoire, un système informatique de calcul du PELOD sera mis au point dans le service de soins intensifs pédiatriques de Sainte-Justine dans cette optique.

Contrairement à la majorité des travaux récents sur la TRR aux SIP, nous avons étudié les patients traités avec de l'hémodialyse intermittente en plus de ceux ayant reçus de la TRR continue. Il s'agit d'une force de notre étude. En effet, nous pouvons constater que le quart des patients a reçu de l'hémodialyse intermittente seule et qu'un quart a reçu les deux traitements combinés. Nous aurions donc exclu 50% des patients en étudiant les enfants ayant reçus exclusivement de la TRR continue. Il aurait été possible, bien entendu, de prendre en compte les patients traités par les deux méthodes à partir du début de la TRR continue. Cependant, les résultats sur la surcharge liquidienne, entre autres, auraient pu être biaisés s'ils avaient été hémodialysés en premier lieu. Nous n'avons toutefois pas tenu compte du mode de thérapie dans nos analyses, puisque les facteurs de risque étudiés étaient présents avant l'initiation de la TRR.

Bien qu'ayant utilisé une population un peu différente des autres études, les résultats sur la surcharge liquidienne, tels que discutés dans l'article, sont très comparables à ceux des études antérieures. Cela suggère que la validité externe de nos résultats est bonne.

Finalement, cette étude nous a permis de faire une évaluation de la TRR utilisée aux SIP du CHU de Sainte-Justine. En effet, nous avons récolté des données sur plus de quinze ans, ce qui représente une excellente évaluation de la qualité de l'acte. De plus, nous avons récolté pour cette étude beaucoup d'information nous permettant de constituer une base de données sur la performance et la tolérance des séances d'épuration extra-rénale, l'utilisation de l'anticoagulation, la durée des séances d'épuration ainsi que les modalités d'accès vasculaire, qui sont d'ailleurs en cours d'analyse. Chaque dossier clinique a été évalué par la même personne, ce qui représente une uniformité certaine dans le calcul des scores et la classification des diagnostics.

4.3 Limitations de l'étude

Tel que déjà discuté dans l'article, notre étude comporte certaines limites. D'abord c'est une étude rétrospective monocentrique avec un nombre limité de patients, malgré le fait qu'elle s'étale sur 15 ans. Cela peut avoir entraîné plusieurs biais puisque la prise en charge des patients sur une aussi longue période aurait pu changer considérablement. Nous savons, entre autres, que les appareils utilisés pour la TRR continue de même que les modalités d'anticoagulation ont évolué. Nous n'avons pas réussi, cependant, à démontrer de différence ni dans la survie ni dans les caractéristiques de base des patients traités durant les années 1998-2005 et 2006-2014, comme le démontre le tableau XVI à la page 58. Par conséquent, il est peu probable que cela puisse avoir modifié les résultats, même si à première vue il semble y avoir une différence entre la surcharge liquidienne avant l'initiation de la TRR, celle-ci n'est pas significative.

Tableau XVI : Comparaison années 1998-2005 avec 2006-2014

	1998-2005 n= 43	2006-2014 n=47	Valeur p
Mortalité à 28 jours	44,2%	44,7%	0,962
Âge (années)	9,8 [2,2-15,7]	7,3 [2,17-14,10]	0,250
Poids à l'admission (kg)	31,3 [10,7-53,6]	27,5 [12,3-54,3]	0,602
PELOD à l'admission	21 [11-23]	13 [9-22]	0,095
PELOD à l'initiation de la TRR	13 [11-23]	17 [11-31]	0,981
PIM 2 à l'admission	7,1 [2,5-16,0]	7,8 [3,3-24,6]	0,214
Durée séjour aux SIP	18 [8-25]	17 [5-35]	0,734
Durée séjour avant l'initiation de la TRR	3 [1-7]	5 [3-16]	0,603
Surcharge liquidienne (%)	19,3 [4,8-46,6]	9,8 [3,7-31,8]	0,214

Le petit nombre de patients nous a aussi limité au niveau statistique. En effet, il n'était pas possible de stratifier les patients selon leur pathologie de base qui, tel que discuté précédemment, peut avoir un impact important sur la mortalité. De plus, comme les études antérieures sur l'AKI, nous n'avons pas du tout pris en compte les pathologies chronique des patients qui semblent, selon Typpo et *al.* [106], avoir un impact direct

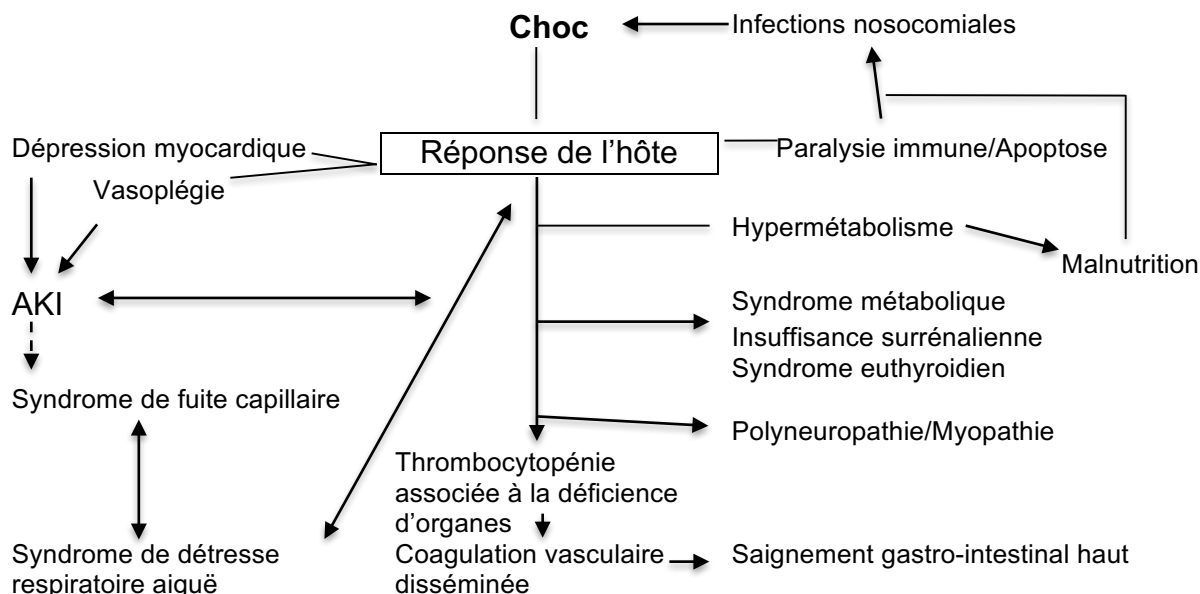
sur le risque de SDMV et même la mortalité. Nous avons par contre exclus les patients avec une insuffisance rénale chronique, ce qui peut limiter quelque peu cet impact, à tout le moins au niveau de la fonction rénale primaire. Bien entendu, certains patients peuvent avoir un taux de filtration glomérulaire diminué légèrement sans remplir les critères diagnostiques de l'insuffisance rénale chronique.

Il est très difficile de distinguer la mortalité associée à l'AKI de celle associée à la pathologie de base du patient aux soins intensifs. Nous avons choisi dans ce contexte, afin d'en diminuer l'impact statistiques, d'ajuster notre modèle de régression pour le PIM 2. Cependant, nous savons, tel que discuté dans la section sur les scores de sévérité, que ceux-ci ne sont pas toujours très bon, peu importe le score choisi. De plus, nous n'avons pas utilisé le PRISM III qui semble le score de prédiction de mortalité le plus utilisé dans les dernières années. Cependant, bien que certaines études ont démontré que le PRISM pouvait être un meilleur prédicteur de mortalité que le PIM [102], la majorité des études n'ont pas démontré de différence [107, 148, 149]. Il aurait été intéressant de calculer les deux scores pour évaluer si un était plus performant dans cette population spécifique puisque peu d'études les ont vraiment comparés.

Par ailleurs, nous avons décidé d'exclure les données concernant la classification de l'AKI en fonction de la physiopathologie de l'atteinte rénale puisqu'à l'examen des dossiers, il nous était très souvent impossible de connaître la nature exacte de l'atteinte rénale. Tel que mentionné précédemment, les patients aux soins intensifs sont souvent atteints d'une affection aigue sur une pathologie chronique ou sont soumis à plusieurs mécanismes pathogènes en même temps. Ainsi, à l'exception des patients en bonne santé qui développent un SHU pour lequel nous avons été capables facilement d'attribuer la détérioration de la fonction rénale à la pathologie aigue du rein, il est difficile de sélectionner le bon mécanisme de détérioration. Par exemple, le patient en choc septique qui doit passer une imagerie avec produit de contraste et développe une AKI devra-t-il être mis dans la catégorie pré-rénale à cause du choc septique ou devrait-on considérer qu'il a une atteinte rénale intrinsèque due aux produits de contraste ?

Finalement, cette étude nous a permis de faire ressortir deux facteurs de risques de mortalité qui partagent beaucoup de points en commun au point de vue physiopathologique. En effet, nous avons déjà discuté brièvement de la physiopathologie de la surcharge liquidienne avec l'augmentation de la perméabilité capillaire, l'augmentation des pressions veineuses centrales, le syndrome de compartiment abdominal, l'ischémie-reperfusion du rein et la réponse neuroendocrinienne au stress physiologique. Le SDMV, quant à lui, est maintenant souvent décrit comme un déséquilibre entre la réponse inflammatoire et anti-inflammatoire secondaire à un stress induit par différentes étiologies (sepsis, trauma, brûlure, insulte ischémique, chirurgie...)[150]. La figure 5 résume en partie la physiopathologie très complexe du SDMV.

Figure 5 : Physiopathologie du SDMV



Traduit et adapté de Proulx, F et al, 2009 [151]

À la lumière de cette figure, il devient évident que la surcharge liquidienne et le SDMV partagent plusieurs mécanismes physiopathologiques tels que le choc, la dépression myocardique, la vasoplégie, le syndrome de fuite capillaire et l'AKI. Ainsi, il devient difficile de les départager, ce qui nous amène à croire que peut-être la surcharge

liquidienne devrait faire partie des prochains scores de sévérité de la défaillance multiviscérale.

4.4 Recherches futures

Il reste, au point de vue de la recherche sur la thérapie de remplacement rénal, beaucoup de questions. Cette étude renforce l'idée que la surcharge liquidienne joue un rôle majeur dans la mortalité des patients avec une AKI aux soins intensifs pédiatriques. La majorité des études traitant ce sujet, comme la nôtre, sont rétrospectives. Quelques articles publiés dans les dernières années incluent des études prospectives mais la plupart viennent du même registre, le *ppCRRT Registry* qui regroupe 13 unités de soins intensifs pédiatriques aux États-Unis. Il reste donc une grande place pour les études prospectives provenant d'autres milieux. À la lumière de nos résultats et des interrogations qui persistent sur la surcharge liquidienne, une étude prospective multicentrique devrait permettre de mieux déterminer le seuil de surcharge liquidienne optimal pour initier la TRR. Il serait intéressant, toutefois, d'y inclure tous les patients admis aux soins intensifs afin de mieux caractériser les patients qui devront réellement subir de la TRR pour un même seuil de surcharge liquidienne. Il est possible que des niveaux de surcharge différents selon certaines caractéristiques de base des patients nécessitent des prises en charge différentes. Une fois ce seuil de surcharge liquidienne confirmé, une étude randomisée-contrôlée internationale avec standardisation de la TRR devrait comparer l'initiation de la TRR selon la pratique usuelle ou selon l'atteinte du seuil de surcharge liquidienne authentifié afin de vérifier la différence sur la mortalité des patients.

Par ailleurs, avec la publication récente du score de PELOD 2, il serait intéressant d'abord de le valider dans la population avec AKI nécessitant de la TRR. Par la suite, il pourrait être utilisé dans l'étude prospective comme critère de stratification du niveau de gravité des patients inclus.

Chapitre 5 : Conclusion

En accord avec les données actuellement disponibles dans la littérature, notre étude a mis en lumière deux facteurs de risque de mortalité pour les enfants admis aux soins intensifs qui ont besoin de thérapie de remplacement rénal pour une AKI : la surcharge liquidienne $\geq 15\%$ et le syndrome de défaillance multiviscérale tel que mesuré par le score de PELOD ≥ 20 .

L'indication la plus fréquente pour initier la TRR chez nos patients était la surcharge liquidienne. Cependant aucun seuil n'a été clairement établi dans la littérature par rapport à cette question. Nos analyses statistiques nous suggèrent un seuil autour de 15% alors que des seuils à 10% et 20% sont couramment discutés dans la littérature. Seule une étude prospective multicentrique avec intervention (initiation de la TRR lorsque surcharge liquidienne 15% vs initiation de la TRR selon les pratiques habituelles) pourrait déterminer si ce seuil de 15% a une relation causale avec la mortalité.

Bibliographie

1. Macher, M.-A., *Insuffisance rénale aiguë chez l'enfant*. EMC-Pédiatrie, 2004. **1**.
2. Bellomo, R., et al., *Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group*. Crit Care, 2004. **8**(4): p. R204-12. DOI: 10.1186/cc2872cc2872.
3. Akcan-Arikan, A., et al., *Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury*. Kidney Int, 2007. **71**(10): p. 1028-35.
4. Plotz, F.B., et al., *Pediatric acute kidney injury in the ICU: an independent evaluation of pRIFLE criteria*. Intensive Care Med, 2008. **34**(9): p. 1713-7.
5. Ricci, Z., et al., *Pediatric RIFLE for acute kidney injury diagnosis and prognosis for children undergoing cardiac surgery: a single-center prospective observational study*. Pediatr Cardiol, 2013. **34**(6): p. 1404-8.
6. Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31, DOI:10.1186/cc5713.
7. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*, in *Kidney international*. 2012. p. 1-138.
8. Sutherland, S.M., et al., *AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions*. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. **10**(4): p. 554-61.
9. Lex, D.J., et al., *A comparison of the systems for the identification of postoperative acute kidney injury in pediatric cardiac patients*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(1): p. 202-10.
10. Thomas, M.E., et al., *The definition of acute kidney injury and its use in practice*. Kidney Int, 2015. **87**(1): p. 62-73.
11. Basu, R.K., et al., *An update and review of acute kidney injury in pediatrics*. Pediatr Crit Care Med, 2011. **12**(3): p. 339-47.
12. Rustagi, R.S., et al., *Incidence, risk factors and outcome of acute kidney injury in critically ill children - a developing country perspective*. Paediatr Int Child Health, 2016: p. 1-7, DOI: 10.1080/20469047.2015.1120409.
13. Naik, S., et al., *Acute kidney injury in critically ill children: Risk factors and outcomes*. Indian J Crit Care Med, 2014. **18**(3): p. 129-33.
14. Schneider, J., et al., *Serum creatinine as stratified in the RIFLE score for acute kidney injury is associated with mortality and length of stay for children in the pediatric intensive care unit*. Crit Care Med, 2010. **38**(3): p. 933-9.
15. Ricci, Z. and S.L. Goldstein, *Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy*. Contrib Nephrol, 2016. **187**: p. 121-30.

16. Modem, V., et al., *Timing of continuous renal replacement therapy and mortality in critically ill children**. Crit Care Med, 2014. **42**(4): p. 943-53.
17. Miklaszewska, M., et al., *Acute kidney injury in a single pediatric intensive care unit in Poland: a retrospective study*. Kidney Blood Press Res, 2014. **39**(1): p. 28-39.
18. Sutherland, S.M., S.L. Goldstein, and S.R. Alexander, *The prospective pediatric continuous renal replacement therapy (ppCRRT) registry: a critical appraisal*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(11): p. 2069-76.
19. de Galasso, L., et al., *Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(4): p. 651-9.
20. Khandelwal, P., et al., *Experience with Continuous Renal Replacement Therapy*. Indian J Pediatr, 2015. **82**(8): p. 752-4.
21. Nichols, D.G. and D.H. Shaffner, *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. 2016, Wolters Kluwer: Philadelphia. p. 1815-1827.
22. Hui-Stickle, S., E.D. Brewer, and S.L. Goldstein, *Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(1): p. 96-101.
23. Fortenberry, J.D., M.L. Paden, and S.L. Goldstein, *Acute kidney injury in children: an update on diagnosis and treatment*. Pediatr Clin North Am, 2013. **60**(3): p. 669-88.
24. Bagshaw, S.M., et al., *Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation*. Crit Care, 2008. **12**(2): p. R47, DOI 10.1186/cc6863.
25. Blantz, R.C., *Pathophysiology of pre-renal azotemia*. Kidney Int, 1998. **53**(2): p. 512-23.
26. Ostermann, M., H.M. Straaten, and L.G. Forni, *Fluid overload and acute kidney injury: cause or consequence?* Crit Care, 2015. **19**: p. 1-3. DOI 10.1186/s13054-015-1163-7.
27. Bagshaw, S.M., R. Bellomo, and J.A. Kellum, *Oliguria, volume overload, and loop diuretics*. Crit Care Med, 2008. **36**(4 Suppl): p. S172-8. DOI 10.1186/cc6863.
28. Prowle, J.R., et al., *Fluid balance and acute kidney injury*. Nat Rev Nephrol, 2010. **6**(2): p. 107-15.
29. Foland, J.A., et al., *Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1771-6.
30. Gillespie, R.S., K. Seidel, and J.M. Symons, *Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration*. Pediatr Nephrol, 2004. **19**(12): p. 1394-9.
31. Michael, M., I. Kuehnle, and S.L. Goldstein, *Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients*. Pediatr Nephrol, 2004. **19**(1): p. 91-5.
32. Sutherland, S.M., et al., *Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry*. Am J Kidney Dis, 2010. **55**(2): p. 316-25.
33. Butcher, B.W. and K.D. Liu, *Fluid overload in AKI: epiphenomenon or putative effect on mortality?* Curr Opin Crit Care, 2012. **18**(6): p. 593-8.

34. Prowle, J.R., et al., *Positive fluid balance and AKI diagnosis: assessing the extent and duration of 'creatinine dilution'*. Intensive Care Med, 2015. **41**(1): p. 160-1.
35. Raimundo, M., et al., *Increased Fluid Administration After Early Acute Kidney Injury is Associated with Less Renal Recovery*. Shock, 2015. **44**(5): p. 431-7.
36. Li, Y., et al., *Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children*. Eur J Pediatr, 2016. **175**(1): p. 39-48.
37. Malbrain, M.L., et al., *Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice*. Anaesthesiol Intensive Ther, 2014. **46**(5): p. 361-80.
38. Claire-Del Granado, R. and R.L. Mehta, *Fluid overload in the ICU: evaluation and management*. BMC Nephrol, 2016. **17**(1): p. 109.
39. Rajendram, R. and J.R. Prowle, *Venous congestion: are we adding insult to kidney injury in sepsis?* Crit Care, 2014. **18**(1): 104. DOI 10.1186/cc13709.
40. Carlotti, A.P. and W.B. Carvalho, *Abdominal compartment syndrome: A review*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(1): p. 115-20.
41. Kirkpatrick, A.W., et al., *Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome*. Intensive Care Med, 2013. **39**(7): p. 1190-206.
42. Davison, D.L., K. Patel, and L.S. Chawla, *Hemodynamic monitoring in the critically ill: spanning the range of kidney function*. Am J Kidney Dis, 2012. **59**(5): p. 715-23.
43. Brierley, J., et al., *Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine*. Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 666-88.
44. Selewski, D.T. and S.L. Goldstein, *The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury*. Pediatr Nephrol, 2016. DOI 10.1007/s00467-016-3539-6.
45. Ho, K.M. and B.M. Power, *Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury*. Anaesthesia, 2010. **65**(3): p. 283-93.
46. Goldstein, S.L., *Fluid management in acute kidney injury*. J Intensive Care Med, 2014. **29**(4): p. 183-9.
47. Wheeler, D.S., et al., *Pediatric critical care medicine. Volume 3, Gastroenterological, endocrine, renal, hematologic, oncologic and immune systems*, in *Pediatric CriticalCareMedicine*, Springer, Editor. 2014: London. p. 191-255.
48. Fiaccadori, E., E. Parenti, and U. Maggiore, *Nutritional support in acute kidney injury*. J Nephrol, 2008. **21**(5): p. 645-56.
49. Sethi, S.K., et al., *Nutritional management in the critically ill child with acute kidney injury: a review*. Pediatr Nephrol, 2016. DOI 10.1007/s00467-016-3402-9.

50. Griesdale, D.E., et al., *Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data*. CMAJ, 2009. **180**(8): p. 821-7.
51. Thomas, G., E.M. Balk, and B.L. Jaber, *Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(1): p. 13-7.
52. Bellomo, R., *Does intensive insulin therapy protect renal function in critically ill patients?* Nat Clin Pract Nephrol, 2008. **4**(8): p. 412-3.
53. Van den Berghe, G., et al., *Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target?* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3163-70.
54. Bellomo, R., et al., *Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group*. Lancet, 2000. **356**(9248): p. 2139-43.
55. Hladunewich, M.A., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study postischemic ARF*. Kidney Int, 2003. **64**(2): p. 593-602.
56. Hirschberg, R., et al., *Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure*. Kidney Int, 1999. **55**(6): p. 2423-32.
57. Franklin, S.C., et al., *Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively*. Am J Physiol, 1997. **272**(2 Pt 2): p. F257-9.
58. Axelrod, D.M., et al., *A Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of Aminophylline to Prevent Acute Kidney Injury in Children Following Congenital Heart Surgery With Cardiopulmonary Bypass*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(2): p. 135-43.
59. Bakr, A.F., *Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia--a study in a developing country*. Pediatr Nephrol, 2005. **20**(9): p. 1249-52.
60. Bhat, M.A., et al., *Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial*. J Pediatr, 2006. **149**(2): p. 180-4.
61. Little, M.H. and P. Kairath, *Regenerative medicine in kidney disease*. Kidney Int, 2016. **90**(2): p. 289-99.
62. Abel, J.J., L.G. Rowntree, and B.B. Turner, *On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1914. **5**: p. 275-316.
63. Frank, H.A., A.M. Seligman, and J. Fine, *Further Experiences with Peritoneal Irrigation for Acute Renal Failure: Including a Description of Modifications in Method*. Ann Surg, 1948. **128**(3): p. 561-608.
64. Merrill, J.P., et al., *The use of an artificial kidney. I. Technique*, in *J Clin Invest*. 1950. p. 412-24.
65. Kramer, P., et al., *Management of anuric intensive-care patients with arteriovenous hemofiltration*. Int J Artif Organs, 1980. **3**(4): p. 225-30.

66. Lieberman, K.V., L. Nardi, and J.P. Bosch, *Treatment of acute renal failure in an infant using continuous arteriovenous hemofiltration*. J Pediatr, 1985. **106**(4): p. 646-9.
67. Zobel, G., E. Ring, and V. Zobel, *Continuous arteriovenous renal replacement systems for critically ill children*. Pediatr Nephrol, 1989. **3**(2): p. 140-3.
68. Blanco, F.C., G. Ortega, and F.G. Qureshi, *Renal replacement therapy in children*. Semin Pediatr Surg, 2015. **24**(1): p. 25-31.
69. Fleming, G.M., et al., *Nonrenal indications for continuous renal replacement therapy: A report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group*. Pediatr Crit Care Med, 2012. **13**(5): p. e299-304.
70. Spinale, J.M., et al., *High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia*. Pediatr Nephrol, 2013. **28**(6): p. 983-6.
71. Bagshaw, S.M., et al., *A proposed algorithm for initiation of renal replacement therapy in adult critically ill patients*. Crit Care, 2009. **13**(6): p. 317.
72. Boschee, E.D., et al., *Indications and outcomes in children receiving renal replacement therapy in pediatric intensive care*. J Crit Care, 2014. **29**(1): p. 37-42.
73. Sutherland, S.M. and S.R. Alexander, *Continuous renal replacement therapy in children*. Pediatr Nephrol, 2012. **27**(11): p. 2007-16.
74. Gaillot, T., et al., *Acute renal replacement therapy in pediatrics*. Ann Fr Anesth Reanim, 2013. **32**(12): p. e231-6.
75. Bojan, M., et al., *Early initiation of peritoneal dialysis in neonates and infants with acute kidney injury following cardiac surgery is associated with a significant decrease in mortality*. Kidney Int, 2012. **82**(4): p. 474-81.
76. Ansari, N., *Peritoneal dialysis in renal replacement therapy for patients with acute kidney injury*. Int J Nephrol, 2011. **2011**: p. 739-794.
77. Ponce, D., A.L. Balbi, and R. Amerling, *Advances in peritoneal dialysis in acute kidney injury*. Blood Purif, 2012. **34**(2): p. 107-16.
78. Brown, S.T., D.J. Ahearn, and K.D. Nolph, *Potassium removal with peritoneal dialysis*. Kidney Int, 1973. **4**(1): p. 67-9.
79. Bonilla-Felix, M., *Peritoneal dialysis in the pediatric intensive care unit setting: techniques, quantitations and outcomes*. Blood Purif, 2013. **35**(1-3): p. 77-80.
80. Warady, B.A., et al., *Pediatric dialysis*. 2012, Springer: New York. 825 p.
81. Sethi, S.K., et al., *Unique considerations in renal replacement therapy in children: core curriculum 2014*. Am J Kidney Dis, 2014. **63**(2): p. 329-45.
82. Hothi, D.K., *Designing technology to meet the therapeutic demands of acute renal injury in neonates and small infants*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(10): p. 1869-71.
83. Soltysiak, J., et al., *Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(3): p. 469-75.

84. Ronco, C., et al., *Continuous renal replacement therapy in neonates and small infants: development and first-in-human use of a miniaturised machine (CARPEDIEM)*. *Lancet*, 2014. **383**(9931): p. 1807-13.
85. Abreo, K., A.V. Moorthy, and M. Osborne, *Changing patterns and outcome of acute renal failure requiring hemodialysis*. *Arch Intern Med*, 1986. **146**(7): p. 1338-41.
86. Chertow, G.M., et al., *Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis*. *Arch Intern Med*, 1995. **155**(14): p. 1505-11.
87. Bailey, D., et al., *Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study*. *Pediatr Crit Care Med*, 2007. **8**(1): p. 29-35.
88. Lowrie, L.H., *Renal replacement therapies in pediatric multiorgan dysfunction syndrome*. *Pediatr Nephrol*, 2000. **14**(1): p. 6-12.
89. Smoyer, W.E., et al., *Determinants of survival in pediatric continuous hemofiltration*, in *J Am Soc Nephrol*. 1995. p. 1401-9.
90. Alkandari, O., et al., *Acute kidney injury is an independent risk factor for pediatric intensive care unit mortality, longer length of stay and prolonged mechanical ventilation in critically ill children: a two-center retrospective cohort study*. *Crit Care*, 2011. **15**(3): p. R146. DOI 10.1186/cc10269
91. Bresolin, N., A.P. Bianchini, and C.A. Haas, *Pediatric acute kidney injury assessed by pRIFLE as a prognostic factor in the intensive care unit*. *Pediatr Nephrol*, 2013. **28**(3): p. 485-92.
92. Maher, E.R., et al., *Prognosis of critically-ill patients with acute renal failure: APACHE II score and other predictive factors*. *Q J Med*, 1989. **72**(269): p. 857-66.
93. Lane, P.H., et al., *Outcome of dialysis for acute renal failure in pediatric bone marrow transplant patients*. *Bone Marrow Transplant*, 1994. **13**(5): p. 613-7.
94. Goldstein, S.L., et al., *Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration*. *Pediatrics*, 2001. **107**(6): p. 1309-12.
95. Hui, W.F., W.K. Chan, and K.W. Lee, *Children on continuous renal replacement therapy: prognostic factors*. *Hong Kong Med J*, 2012. **18**(6): p. 475-81.
96. Hayes, L.W., et al., *Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy*. *J Crit Care*, 2009. **24**(3): p. 394-400.
97. Goldstein, S.L., et al., *Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy*. *Kidney Int*, 2005. **67**(2): p. 653-8.
98. Askenazi, D.J., et al., *Continuous renal replacement therapy for children ≤ 10 kg: a report from the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry*. *J Pediatr*, 2013. **162**(3): p. 587-592.
99. Symons, J.M., et al., *Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(4): p. 732-8.

100. Flores, F.X., et al., *Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group*. *Pediatr Nephrol*, 2008. **23**(4): p. 625-30.
101. Wilkinson, J.D., et al., *Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure*. *Crit Care Med*, 1986. **14**(4): p. 271-4.
102. Santiago, M.J., et al., *Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy*. *Intensive Care Med*, 2010. **36**(5): p. 843-9.
103. Villeneuve, A., et al., *Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria*. *Ann Intensive Care*, 2016. **6**(1): p. 40.
104. Proulx, F., et al., *Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children*. *Chest*, 1996. **109**(4): p. 1033-7.
105. Goldstein, B., et al., *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatr Crit Care Med*, 2005. **6**(1): p. 2-8.
106. Typpo, K.V., et al., *Children with chronic illness return to their baseline functional status after organ dysfunction on the first day of admission in the pediatric intensive care unit*. *J Pediatr*, 2010. **157**(1): p. 108-113.
107. Slater, A., F. Shann, and A.P.S. Group, *The suitability of the Pediatric Index of Mortality (PIM), PIM2, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM), and PRISM III for monitoring the quality of pediatric intensive care in Australia and New Zealand*. *Pediatr Crit Care Med*, 2004. **5**(5): p. 447-54.
108. Santiago, M.J., et al., *Evolution and mortality risk factors in children with continuous renal replacement therapy after cardiac surgery*. *Rev Esp Cardiol* 2012. **65**(9): p. 795-800.
109. Bunchman, T.E., et al., *Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease*. *Pediatr Nephrol*, 2001. **16**(12): p. 1067-71.
110. Maxvold, N.J., et al., *Management of acute renal failure in the pediatric patient: hemofiltration versus hemodialysis*. *Am J Kidney Dis*, 1997. **30**(5 Suppl 4): p. 84-8.
111. Santiago, M.J., et al., *Continuous renal replacement therapy in children after cardiac surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **146**(2): p. 448-54.
112. Symons, J.M., et al., *Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg*. *Am J Kidney Dis*, 2003. **41**(5): p. 984-9.
113. Castillo, A., et al., *Nutritional status and clinical outcome of children on continuous renal replacement therapy: a prospective observational study*. *BMC Nephrol*, 2012. **13**: 125. DOI 10.1186/1471-2369-13-125
114. Warady, B.A. and T. Bunchman, *Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results*. *Pediatr Nephrol*, 2000. **15**(1-2): p. 11-3.
115. Pichler, G., et al., *Two decades' experience of renal replacement therapy in paediatric patients with acute renal failure*. *Eur J Pediatr*, 2007. **166**(2): p. 139-44.

116. Ronco, C., et al., *Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial*. Lancet, 2000. **356**(9223): p. 26-30.
117. Selewski, D.T., et al., *Weight-based determination of fluid overload status and mortality in pediatric intensive care unit patients requiring continuous renal replacement therapy*. Intensive Care Med, 2011. **37**(7): p. 1166-73.
118. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. Pediatr Crit Care Med, 2010. **11**(2): p. 234-8.
119. Leteurtre, S., et al., *Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study*. Lancet, 2003. **362**(9379): p. 192-7.
120. Hui, W.F., W.K. Chan, and T.Y. Miu, *Acute kidney injury in the paediatric intensive care unit: identification by modified RIFLE criteria*. Hong Kong Med J, 2013. **19**(1): p. 13-9.
121. Jhang, W.K., et al., *Extrarenal sequential organ failure assessment score as an outcome predictor of critically ill children on continuous renal replacement therapy*. Pediatr Nephrol, 2014. **29**(6): p. 1089-95.
122. Leteurtre, S., et al., *PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score*. Crit Care Med, 2013. **41**(7): p. 1761-73.
123. Leteurtre, S., et al., *Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score*. Crit Care, 2015. **19**: p. 324.
124. Tibby, S.M., *Does PELOD measure organ dysfunction...and is organ function a valid surrogate for death?* Intensive Care Med, 2010. **36**(1): p. 4-7.
125. Garcia, P.C., et al., *Limitation in paediatric logistic organ dysfunction score*. Lancet, 2006. **368**(9542): p. 1151-2.
126. Cerda, J., et al., *In severe acute kidney injury, a higher serum creatinine is paradoxically associated with better patient survival*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(10): p. 2781-4.
127. Basu, R.K., et al., *Acute kidney injury based on corrected serum creatinine is associated with increased morbidity in children following the arterial switch operation*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(5): p. 218-24.
128. Macedo, E., et al., *Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients*. Crit Care, 2010. **14**(3): R82. DOI 10.1186/cc9004
129. Bagshaw, S.M., et al., *Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury*. J Crit Care, 2009. **24**(1): p. 129-40.
130. Seabra, V.F., et al., *Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2008. **52**(2): p. 272-84.
131. Leteurtre, S., et al., *Paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score*. Lancet, 2006. **367**(9514): p. 897-902.

132. Garcia, P.C., et al., *External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score*. Intensive Care Med, 2010. **36**(1): p. 116-22.
133. Wheeler, D.S., H.R. Wong, and T.P. Shanley, *Pediatric critical care medicine. Volume 1, Care of the critically ill or injured child*, Springer, Editor. 771 p.
134. Shann, F., et al., *Paediatric index of mortality (PIM): a mortality prediction model for children in intensive care*. Intensive Care Med, 1997. **23**(2): p. 201-7.
135. Slater, A., F. Shann, and G. Pearson, *PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality*. Intensive Care Med, 2003. **29**(2): p. 278-85.
136. Pollack, M.M., U.E. Ruttimann, and P.R. Getson, *Pediatric risk of mortality (PRISM) score*. Crit Care Med, 1988. **16**(11): p. 1110-6.
137. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, *PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score*. Crit Care Med, 1996. **24**(5): p. 743-52.
138. Lacroix, J., *Urgences & soins intensifs pédiatriques*. 2e éd. ed. 2007, Montréal: Éditions du CHU Sainte-Justine. 1368 p.
139. Wernovsky, G., et al., *Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants. A comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest*. Circulation, 1995. **92**(8): p. 2226-35.
140. Davidson, J., et al., *Prospective validation of the vasoactive-inotropic score and correlation to short-term outcomes in neonates and infants after cardiothoracic surgery*. Intensive Care Med, 2012. **38**(7): p. 1184-90.
141. Gaies, M.G., et al., *Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: an analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium and Virtual PICU System Registries*. Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(6): p. 529-37.
142. Sanil, Y. and S. Aggarwal, *Vasoactive-inotropic score after pediatric heart transplant: a marker of adverse outcome*. Pediatr Transplant, 2013. **17**(6): p. 567-72.
143. Barge-Caballero, E., et al., *Evaluation of the preoperative vasoactive-inotropic score as a predictor of postoperative outcomes in patients undergoing heart transplantation*. Int J Cardiol, 2015. **185**: p. 192-4.
144. Haque, A., et al., *Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock*. Indian Pediatr, 2015. **52**(4): p. 311-3.
145. Thukral, A., et al., *Validation of the PELOD score for multiple organ dysfunction in children*. Indian Pediatr, 2007. **44**(9): p. 683-6.
146. Rakotomalala, R. *Pratique de la régression logistique*. Régression logistique binaire et polytomique 2015 [cited 2016; Available from: http://eric.univ-lyon2.fr/~ricco/cours/cours/pratique_regression_logistique.pdf].
147. Peng, et al., *An Introduction to Logistic Regression Analysis and Reporting*. The Journal of Educational Research, 2002. **96**(1): p. 3-14.

148. Gemke, R.J. and J. van Vught, *Scoring systems in pediatric intensive care: PRISM III versus PIM*. *Intensive Care Med*, 2002. **28**(2): p. 204-7.
149. Choi, K.M., et al., *Assessment of the Pediatric Index of Mortality (PIM) and the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) III score for prediction of mortality in a paediatric intensive care unit in Hong Kong*. *Hong Kong Med J*, 2005. **11**(2): p. 97-103.
150. Nichols, D.G. and D.H. Shaffner, *Rogers' textbook of pediatric intensive care*. Fifth edition. ed. 2016, Philadelphia: Wolters Kluwer. 1986p.
151. Proulx, F., et al., *The pediatric multiple organ dysfunction syndrome*. *Pediatr Crit Care Med*, 2009. **10**(1): p. 12-22.

Annexe 1 : score de PELOD [119]

PELOD (PEdiatric Logistic Organ Dysfunction) score

organ dysfunction and variable	Scoring system			
	0	1	10	20
Neurological*				
Glasgow coma score	12–15	7–11	4–6	3
Pupillary reactions	Both reactive	NA	Both fixed	NA
Cardiovascular†				
Heart rate (beats/min)				
<12 years	≤195	NA	>195	NA
≥12 years	≤150	NA	>150	NA
Systolic blood pressure (mm Hg)	and		or	
<1 month				
1 month–1 year‡	>65	NA	35–65	<35
1–12 years‡	>75	NA	35–75	<35
≥12 years	>85	NA	45–85	<45
	>95	NA	55–95	<55
Renal				
Creatinine (μmol/L)				
<7 days	<140	NA	≥140	NA
7 days–1 year‡	<55	NA	≥55	NA
1–12 years‡	<100	NA	≥100	NA
≥12 years	<140	NA	≥140	NA
Respiratory§				
PaO ₂ (kPa)/FIO ₂ ratio	>9.3	NA	≤9.3	NA
PaCO ₂ (kPa)	and		or	
Mechanical ventilation§	≤11.7	NA	>11.7	NA
	and			
	No	ventilation	NA	NA
	Ventilation			
Haematological				
White blood cell count (x 10 ⁹ /L)	≥4.5	1.5–4.4	<1.5	NA
Platelets (x 10 ⁹ /L)	and	or		
	≥35	<35	NA	NA
Hepatic				
Aspartate transaminase (IU/L)	<950	≥950	NA	NA
	and	or		
Prothrombin time¶ (or INR)	<60 (<1.40)	≥60 (≥1.40)	NA	NA

PaO₂=arterial oxygen pressure. FIO₂=fraction of inspired oxygen. PaCO₂=arterial carbon dioxide pressure. INR=international normalised ratio. *Glasgow coma score: use lowest value. If patient is sedated, record estimated Glasgow coma score before sedation. Assess patient only with known or suspected acute central nervous system disease. Pupillary reactions: non-reactive pupils must be >3 mm. Do not assess after iatrogenic pupillary dilatation. †Heart rate and systolic blood pressure: do not assess during crying or iatrogenic agitation. ‡Strictly less than. §PaO₂: use arterial measurement only. ¶Percentage of activity. PaO₂/FIO₂ ratio, which cannot be assessed in patients with intracardiac shunts, is considered as normal in children with cyanotic heart disease. PaCO₂ may be measured from arterial, capillary, or venous samples. Mechanical ventilation: the use of mask ventilation is not counted as mechanical ventilation.