



Université de Montréal

**Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée  
aux soins intensifs pédiatriques.  
Étude épidémiologique descriptive**

par

**Valérie Payen**

Département de Médecine sociale et préventive  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences (M.Sc.)  
en Sciences Biomédicales  
option Recherche Clinique

août 2009  
révison mars 2010

© Payen Valérie 2009

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé:

**Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée aux soins  
intensifs pédiatriques.  
Étude épidémiologique descriptive.**

Présenté par

**Valérie Payen**

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Jocelyn Gravel  
Dr Philippe Jovet  
Dre France Gauvin  
Dre Davinia Whittington

Président-rapporteur  
Directeur de recherche  
Codirecteur de recherche  
Membre du jury

## RÉSUMÉ.

**Rationnelle.** La ventilation mécanique invasive (VI) s'accompagne lorsqu'elle se prolonge, d'une augmentation de la morbidité. Jusqu'à 64% des enfants hospitalisés aux soins intensifs sont ventilés et peu de données épidémiologiques existent afin d'estimer précocement la durée du support ventilatoire.

**Objectifs.** Déterminer l'incidence et les facteurs de risque précoces de ventilation mécanique invasive prolongée aux soins intensifs pédiatriques.

**Méthode.** Nous avons conduit une étude descriptive rétroélective sur un an. Tous les épisodes de VI aux soins intensifs du Centre hospitalier universitaire Sainte Justine de Montréal ont été inclus. Les facteurs de risque de VI prolongée ( $\geq 96$  heures) ont été déterminés par régression logistique.

**Résultats.** Parmi les 360 épisodes de VI, 36% ont duré  $\geq 96$  heures. Les facteurs de risques de ventilation prolongée en analyse multivariée sont : âge  $<12$  mois, score de PRISM  $\geq 15$  à l'admission, pression moyenne dans les voies aériennes  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O au jour 1 de ventilation, utilisation de la sédation intraveineuse continue au jour 1 de ventilation et ventilation non invasive avant intubation.

**Conclusion.** La VI prolongée survient chez environ un tiers des patients ventilés. Les patients de moins de 12 mois semblent être plus à risque que les enfants plus âgés et devraient bénéficier de stratégies différentes pour diminuer leur durée de ventilation mécanique. La sévérité de la maladie, l'agressivité du support ventilatoire, l'utilisation d'une sédation continue au premier jour de ventilation sont également des facteurs à considérer dans les études visant à diminuer la durée de support ventilatoire.

**Mots clés:** Morbidité; soins intensifs; pédiatrie; épidémiologie; ventilation mécanique.

## ABSTRACT

**Rationale.** Invasive mechanical ventilation is associated, if prolonged, with higher morbidity and mortality. Up to 64% of children hospitalized in pediatric intensive care units (PICU) require invasive ventilation but little epidemiological data are available on children requiring prolonged acute invasive mechanical ventilation.

**Objectives.** To determine the incidence rate and early risk factors for prolonged acute invasive mechanical ventilation in children.

**Methods.** We conducted a retrospective longitudinal cohort study over a one-year period. All consecutive episodes of invasive mechanical ventilation in the PICU of Sainte-Justine Hospital were included. Risk factors for prolonged ( $\geq 96$  hours) versus short ( $< 96$  hours) ventilation were determined by logistic regression.

**Results.** Among the 360 episodes of invasive ventilation, 36% had a length  $\geq 96$  hours. Following multivariate analysis, significant risk factors for prolonged acute invasive mechanical ventilation were: age  $< 12$  months, PRISM score  $\geq 15$  at admission, mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one, use of continuous intravenous sedation on day one and use of non-invasive ventilation prior to intubation.

**Conclusion.** Prolonged acute mechanical ventilation occurs in approximately one third of ventilated children. Younger children (aged  $< 12$  months) may be different from older patients and may require different strategies to decrease the duration of mechanical ventilation. Severity of illness, the aggressiveness of ventilatory support required and the use of continuous intravenous sedation on the first day of ventilation are also risk factors to consider in trials aimed at reducing mechanical ventilation duration.

**Keywords:** Morbidity; intensive care unit; pediatric; epidemiology; mechanical ventilation.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	vi
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	ix
<b>LISTES DES FIGURES</b> .....	xii
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	xiv
<b>CHAPITRE I. LE PROJET DE RECHERCHE</b> .....	1
1) Définition .....	2
2) Ventilation mécanique invasive aux soins intensifs pédiatriques. ....	2
3) Complications .....	3
4) Ventilation mécanique prolongée .....	4
5) Ventilation mécanique prolongée et devenir .....	5
6) Facteurs de risques de ventilation mécanique prolongée .....	8
7) Pertinence scientifique .....	11
<b>CHAPITRE II. L'ARTICLE SOUMIS À PUBLICATION</b> .....	13
ABSTRACT: Word count for the Abstract: 250 words .....	16
INTRODUCTION. (212 words (max 450)) .....	18
METHODS (MAX 500WORDS) 496 .....	18
RESULTS .....	20
DISCUSSION .....	23
<b>CHAPITRE III. CONSTRUCTION DU MODÈLE LOGISTIQUE</b> .....	41
<b>Introduction</b> .....	42
<b>I. Etude épidémiologique et confusion(36-38)</b> .....	43

<b>II. Choix du type d'analyse multivariée(36-39).</b> .....	45
<b>III. Construction du modèle logistique(40)</b> .....	46
a- Revue de la littérature et détermination des variables(37, 39).....	46
b- Analyse univariée(44) .....	49
c- Analyse bivariée(45-47) .....	55
i) Rappel sur les tests statistiques. ....	55
ii) Association entre les variables indépendantes et la variable dépendante(47). ....	58
iii) Étude de la multicolinéarité.(49) .....	62
iv) Facteurs de confusion.(48) .....	67
v) Variables à introduire dans le modèle logistique(51). ....	70
d- Modèle logistique final(40) .....	72
i) modèle initial .....	72
ii) Interaction(48, 51, 54-56).....	73
iii) Confusion(56).....	75
iv) Linéarité(51) .....	78
e-modèle final. ....	81
f- Qualité de l'ajustement du modèle aux données(51, 59).....	82
g- conclusion. ....	85
<b>CHAPITRE IV. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE</b> .....	42
1) Forces de l'étude .....	86
2) Limites de l'étude .....	88
a) Biais possibles. ....	88
b) autres limites. ....	89

<b>CONCLUSION</b> .....	42
<b>Bibliographie</b> .....	93
<b>ANNEXE 1 : <i>CASE REPORT FORM</i></b> .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
<b>Annexe 2 : Guide de remplissage du <i>Case report form</i>.</b> .....	<b>xxvi</b>

## LISTE DES TABLEAUX

### L'article

Table I. Baseline characteristics of included patients	33
Table II. Risk factors of prolonged acute mechanical ventilation: bivariate analyses	35
Table III. Risk factors of prolonged acute mechanical ventilation: logistic regression	36
Table IV. Sensitivity analysis.	37

### Construction du modèle logistique

Tableau I. Analyse univariée par méthode numérique pour la variable continue «âge».	50
Tableau 2 Analyse univariée par méthode statistique pour la variable continue «âge».	52
Tableau 3 Caractéristiques des patients inclus dans l'étude.	53
Tableau 4 Facteurs de risque de ventilation mécanique invasive prolongée en analyse bivariée.	60
Tableau 5 Étude de la distribution des variables continues «âge», «poids», «PRISM», «PELOD» et «pression moyenne à J1»;	62
Tableau 6 Matrice de corrélation simple pour les variables continues «âge», «poids», «PRISM», «PELOD» et «pression moyenne à J1».	63

Tableau 7 Matrice de corrélation ajustée pour les variables continues «âge», «poids», «PRISM», «PELOD» et «pression moyenne à J1».	63
Tableau 8 Résultats de l'analyse statistique pour l'étude de l'«âge» comme facteur de confusion.	66
Tableau 9 Résultats de l'analyse statistique pour l'étude des variables «dénutrition» et «comorbidité» comme facteur de confusion.	68
Tableau 10 Mise en évidence d'une interaction par stratification : Rôle du score de PRISM sur l'association entre «sédation intraveineuse continue à J1» et «durée de ventilation mécanique $\geq 96$ heures».	72
Tableau 11 Mise en évidence d'une interaction par régression logistique: Rôle du score de PRISM sur l'association entre «sédation intraveineuse continue à J1» et «durée de ventilation mécanique $\geq 96$ heures».	73
Tableau 12 Mise en évidence d'un facteur de confusion par régression logistique : Rôle de l'«âge» sur l'association entre les variables indépendantes «utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1», «ventilation non invasive avant intubation» et «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1» et «la durée de ventilation mécanique $\geq 96$ heures».	75
Tableau 13. Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée : régression logistique	79

Tableau 14. Études des résidus studentisés dans le modèle logistique de notre étude et profil des patients <i>outliers</i> .	82
---	----

## LISTES DES FIGURES

### L'article

Figure 1. Diagram of episodes of invasive ventilation included in the study. WA: weeks of gestation, EV: episodes of ventilation	39
Figure 2. Length of mechanical ventilation including 360 episodes of invasive ventilation in children during a year.	40

### Construction du modèle logistique

Figure 1. Définition d'un facteur de confusion.	43
Figure 2. Modèle théorique construit pour l'étude des facteurs de risques de ventilation mécanique invasive prolongée aux Soins Intensifs Pédiatriques.	47
Figure 3. Analyse univariée par méthode graphique pour la variable continue «âge», à l'aide d'un histogramme avec répartition gaussienne, d'une boîte à moustache et du nomogramme Q-Q des résidus.	51
Figure 4. Résumé des procédures statistiques.	55
Figure 5. Tableau de contingence.	58
Figure 6. Tableau de contingence permettant d'étudier la relation entre la variable indépendante dichotomique «sédation intraveineuse continue au jour 1 d'inclusion dans l'étude» et la variable dépendante dichotomique «durée de ventilation mécanique».	59

Figure 7. Résumé de l'analyse pour l'étude de l'«âge» comme facteur de confusion.	67
Figure 8. Définition d'un facteur modificateur ou interaction.	71
Figure 9. Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1».	77
Figure 10. Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «âge».	78
Figure 11. Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «PRISM».	78
Figure 12. Étude des résidus standardisés et des DF-betas pour la variable «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1 dichotomique».	83

**LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ALI	<i>Acute Lung Injury</i>
APACHE	<i>Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation</i>
APS	<i>Acute Physiology Score</i>
IGMVC	<i>International Group of Mechanical Ventilation in Children</i>
IC	Intervalle de Confiance
OR	<i>Odds Ratio</i>
PALISI	<i>Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network</i>
PELOD	<i>Paediatric Logistic Organ Dysfunction</i>
PRISM	<i>Paediatric RiSk of Mortality</i>
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
USIP	Unité de Soins Intensifs Pédiatriques

## **CHAPITRE I. LE PROJET DE RECHERCHE**

### 1) Définition

La ventilation mécanique consiste en une suppléance respiratoire, assurée par un appareil qui délivre au patient une pression positive. Elle pourra être appliquée de façon non invasive à l'aide d'un masque ou de façon invasive à l'aide d'une sonde endotrachéale ou d'une trachéotomie(1). Le recours à une suppléance respiratoire est utilisé dans le traitement des défaillances respiratoires, cardiaques et neurologiques chez l'adulte et chez l'enfant et constitue une indication fréquente d'admission aux soins intensifs. D'autres unités de soins ont recours à la ventilation mécanique notamment lors d'une anesthésie générale.

### 2) Ventilation mécanique invasive aux soins intensifs pédiatriques.

Dix-sept à 64% des patients admis aux soins intensifs pédiatriques nécessitent une ventilation mécanique(2-4). Deux études de cohorte multicentrique prospective ont notamment aidé à mieux comprendre quelle était la population d'enfants ventilés aux soins intensifs pédiatriques. La première a été réalisée par le « International Group of Mechanical Ventilation in Children » (IGMVC)(2). La seconde a été menée par le « Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network » (PALISI) (4). Dans la première, 35% des enfants admis aux soins intensifs pédiatriques sont ventilés plus de 12 heures et dans la seconde 17% des enfants admis aux soins intensifs pédiatriques sont ventilés plus de 24 heures ; ces résultats permettent de penser que la grande majorité des enfants sont ventilés moins de 24 heures. La durée moyenne de ventilation était de 6-7 jours. Les modes de ventilation utilisés sont variables, et un même enfant peut être ventilé avec des modes différents au cours de la durée de ventilation. Elles rapportent

qu'environ 15% des enfants sont ventilés pour pneumonie et que 14% le sont pour des raisons neurologiques nécessitant une protection des voies aériennes.

### 3) Complications

Malgré ces effets bénéfiques, la ventilation mécanique invasive est associée, chez l'enfant et chez l'adulte à la survenue de complications. Il existe trois grands types de complications liées à la ventilation mécanique invasive: celles qui sont dues à l'interface (sonde endotrachéale ou trachéotomie), celles qui sont liées à l'oxygénothérapie et celles qui sont attribuables à la ventilation mécanique en pression positive(5-7). Les complications attribuables à l'intubation et à la ventilation mécanique augmentent la morbidité et la mortalité des patients, notamment l'intubation endobronchique, la dysfonction du tube endotrachéale et l'hypoventilation alvéolaire(8). Dans l'étude de Rivera et al, un quart des patients (119 enfants sur 500) ont au moins une complication liée à l'intubation ou à la ventilation mécanique: 7.8% des patients ont présenté une atélectasie, 6.8% un barotraumatisme (emphysème interstitiel, pneumomédiastin, emphysème sous-cutané et pneumopéritoine), 3.4% un escarre, 3.2% une extubation accidentelle, 2.4% une intubation endobronchique, 2.4% un stridor post extubation, 2% une infection pulmonaire nosocomiale, 0.8% une obstruction de la sonde d'intubation et 0.4% une dysfonction du respirateur avec retentissement clinique(7). La fréquence de certaines complications augmente de manière significative avec la prolongation de la durée d'intubation et de ventilation comme les escarres de narine, les atélectasies, le barotraumatisme, les pneumonies nosocomiales. Dans cette étude, il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre la survenue de complications et la mortalité.

#### 4) Ventilation mécanique prolongée

Le développement de la ventilation mécanique a amené à prendre en charge des enfants et des adultes dépendant au long court de ce traitement. Il n'existe pas de consensus pour définir ce qu'est la ventilation mécanique prolongée, la définition utilisée dépend de qui la définit et dans quel contexte. Une définition uniforme serait intéressante non seulement d'un point de vue épidémiologique mais également pour le recrutement des patients dans des essais cliniques randomisés ou non.

Dans la littérature adulte, la ventilation mécanique prolongée a été définie de manières diverses soit selon le nombre de jours de ventilation invasive (plus de 24 heures(9), plus de 48 heures(10), plus de 14 jours(11), plus de 29 jours(12) de ventilation mécanique), soit selon le recours à une trachéotomie pour ventilation prolongée(13-15), soit selon la durée de séjour aux soins intensifs(16, 17). Une conférence de consensus a préconisé de définir la ventilation mécanique prolongée chez l'adulte comme le recours pendant plus de 21 jours consécutifs à la ventilation mécanique pour au moins 6 heures par jour(18). Cette définition, qui inclut également la ventilation non invasive avec une interface à type de masque entre la machine et le patient, est difficilement transposable si on étudie uniquement la ventilation mécanique invasive aux soins intensifs. Elle concerne les patients qui sont sortis de la phase aiguë de leur maladie et qui restent dépendants du respirateur.

Dans la littérature pédiatrique, il y a peu de données en ce qui concerne la ventilation mécanique prolongée. La plupart des études concernent les enfants ventilés depuis plus de trois mois, la plupart étant ventilés à domicile(19-21). Graham et al ont recensé 197 enfants de moins de 18 ans nécessitant un support ventilatoire chronique dans le Massachusetts en 2005, support principalement motivé par une insuffisance respiratoire

congénitale ou héréditaire, une atteinte neurologique anoxique périnatale ou une atteinte neuromusculaire(19). Les patients inclus dans cette étude nécessitent un support ventilatoire de manière chronique selon les critères suivants : i) utilisation quotidienne de l'assistance ventilatoire non invasive (CPAP ou BiPAP) ou ii) ventilation à pression négative, ou iii) ventilation invasive sur trachéotomie avec un minimum de 6 heures par jour. Parmi eux, 49% étaient ventilés de manière invasive.

Une étude multicentrique rétrospective s'est intéressée aux enfants ventilés plus de 21 jours aux soins intensifs pédiatriques(22). Au cours de la période d'étude, 2.5% des enfants admis dans ces unités ont été ventilés plus de 21 jours. La mortalité observée dans cette population était de 48%, la médiane de la durée de ventilation était de 32 jours. Les facteurs de risque de mortalité dans cette population étaient une pression inspiratoire de plus de 25 cm H<sub>2</sub>O, une fraction inspirée en oxygène de plus de 50% et l'utilisation d'amines le 21<sup>ème</sup> jour de ventilation. Quelques études en post-opératoire de chirurgie cardiaque s'intéressent à la ventilation mécanique prolongée et la définissent selon la durée du support ventilatoire invasif, qui varie entre plus de 24 heures et plus de 7 jours(23-25). Les résultats de ces études seront discutés plus loin.

#### 5) Ventilation mécanique prolongée et devenir.

Chez l'adulte, de nombreuses études ont étudié le devenir des patients nécessitant une ventilation mécanique prolongée. Il existe des divergences en ce qui concerne la facilité de sevrage, la mortalité et la qualité de vie de ces patients, dues à la définition utilisée pour la ventilation mécanique prolongée et à la population étudiée (population globale ou sous-groupe de patient).

La mortalité des patients adultes nécessitant une ventilation mécanique prolongée est élevée non seulement aux soins intensifs ou à l'hôpital mais également après la sortie de l'hôpital. Combes et al en 2003 ont réalisé une étude de cohorte prospective sur 4,5 ans pour déterminer le devenir des patients nécessitant une ventilation mécanique de 14 jours et plus(11). Parmi les 347 patients inclus dans l'étude, 44% sont décédés aux soins intensifs et 17% sont décédés dans les 5 ans qui ont suivi leur sortie des soins intensifs. Les facteurs de risques de décès aux soins intensifs étaient l'âge de plus de 65 ans, une défaillance cardiaque de grade 3 et plus selon la New York Heart Association avant l'admission, une immunodéficience avant admission, un choc septique comme motif d'admission, la nécessité d'une suppléance rénale au cours du séjour aux soins et une septicémie nosocomiale. Dans cette étude il n'y avait pas de groupe de comparaison. Douglas et al, dans une étude longitudinale prospective multicentrique incluant tous les patients de plus de 18 ans, ventilés plus de cinq jours consécutifs et n'ayant pas de ventilation à domicile avant l'admission aux soins intensifs, rapportent une mortalité à l'hôpital de 43,9%(26). Dans cette étude, les patients étaient âgés en moyenne de 61 ans, avaient des antécédents médicaux pour la plupart à type de pathologie cardiaque, respiratoire ou rénale mais n'étaient pas considérés comme malades chroniques. Ils ont été admis aux soins intensifs essentiellement pour une pathologie cardiovasculaire comme un problème valvulaire ou coronarien, une pathologie neurologique, des problèmes respiratoires à type d'insuffisance respiratoire ou de pathologie obstructive. Le score de sévérité APACHE III à l'admission était de  $66.5 \pm 25.3$ , la durée d'hospitalisation moyenne aux soins intensifs de  $33.8 \pm 28.5$  jours et la durée de ventilation moyenne de  $27.1 \pm 23.7$  jours. Aucun des patients inclus dans l'étude n'est

retourné initialement à son domicile sans assistance (aide de santé à domicile). Six mois après avoir quitté l'hôpital, plus de 50% des patients étaient morts, 9% étaient dans une institution et 33% étaient rentrés à domicile. Plus récemment, Engoren et al ont rapporté dans une cohorte de patients trachéotomisés pour défaillance respiratoire un taux de mortalité à l'hôpital de 22% et une mortalité de 36% dans la première année qui a suivi la sortie(14). Bien que les définitions de ventilation mécanique prolongée soient différentes selon les études, il apparaît que la mortalité à long terme des patients est plus élevée.

En termes de qualité de vie, les résultats divergent également selon les études. Hopkins et al ont réalisé une étude longitudinale visant à évaluer l'état émotionnel, neurocognitif et la qualité de vie des patients ayant survécu à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu (SDRA) après leur sortie de l'hôpital, à l'aide de tests et de questionnaires(27). Des séquelles neurocognitives ont été retrouvées chez 73% des survivants à la sortie de l'hôpital, chez 46% à un an, 47% à deux ans. Une dépression modérée à sévère a été retrouvée chez 16% des patients à un an et chez 23% à deux ans ; une anxiété a également été notée. La qualité de vie de ces patients est diminuée à la sortie de l'hôpital sans aucun changement dans les 2 années de suivi. Engoren et al ont étudié le devenir des patients ayant été ventilés 7 jours et plus après une chirurgie cardiaque(28). Quarante patients survivants sur 53 ont été interrogés. Seize pour cent rapportent une limitation de leurs activités quotidiennes (manger, se laver), 60% des patients sont gênés pour des activités modérées et 94% pour des activités majeures. Seulement 36% peuvent monter les escaliers ou monter une côte, 54% peuvent faire le tour de leur quartier, 41% n'ont aucune limitation dans leur activité à la maison ou dans leur travail. La plupart d'entre eux définissent leur état de santé comme bon. Seuls 10% le trouvent médiocre. A

l'inverse, Chatila et al ont rapporté d'excellents résultats chez des patients adultes qui ont eu besoin d'une ventilation mécanique prolongée et qui ont été transférés dans une unité de réadaptation(29). La plupart des patients avait une diminution de leur qualité de vie, mesurée à l'aide du score *Sickness Impact Profile*, jugée comme minime. Certains patients avaient une limitation modérée à sévère, ce qui était rapporté à la sévérité de l'atteinte respiratoire ou des autres comorbidités mais pas à la durée de ventilation ni à la mesure du score APACHE II à l'admission au centre de réhabilitation respiratoire.

En ce qui concerne les enfants, aucune étude à notre connaissance, n'a été réalisée pour évaluer le devenir de ceux-ci après ventilation mécanique prolongée. Dans les études publiées par le PALISI(4) et l'IGMVC(2), le taux de mortalité des patients étaient respectivement de 1,6% (enfants ventilés plus de 24 heures) et 15% (enfants ventilés plus de 12 heures). Cette différence peut être facilement expliquée d'une part par le fait que, dans l'étude du PALISI, des enfants qui avaient un mauvais pronostic ont été exclu, et que d'autre part elle a été réalisée pendant la période des bronchiolites qui est une maladie rarement mortelle alors que l'étude de l'IGMVC concerne l'ensemble de la population des patients ventilés plus de 12 heures mais collecté seulement sur 2 mois, en dehors de la période de bronchiolite.

#### 6) Facteurs de risques de ventilation mécanique prolongée

Dans la littérature adulte, aucun facteur prédictif basé sur des données probantes n'a pu être identifié pour prédire quel patient était à risque de ventilation mécanique prolongée. Plusieurs études ont essayé de mettre en évidence des facteurs de risque, mais elles se sont appuyées sur des définitions différentes de la ventilation mécanique prolongée,

rendant difficile une généralisation de leurs résultats(30-32). De plus les facteurs pressentis avaient une pauvre sensibilité et spécificité. Seneff et al ont suivi de manière prospective sur 22 mois, 5915 patients qui ont nécessité une ventilation mécanique de manière à trouver des facteurs prédictifs de ventilation prolongée dès le 1<sup>er</sup> jour aux soins intensifs(32). Plusieurs facteurs ont été mis en évidence tels que le diagnostic d'admission aux soins intensifs (pneumonie, SDRA, maladie neuromusculaire, traumatisme crânien hémorragie intracérébrale post-opératoire), un Acute Physiology Score (APS) de l'Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation III (APACHE III) élevé, un âge avancé, une insuffisance respiratoire chronique préexistante. D'autres études ont étudié les facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée. Estenssoro et al ont mené une étude rétrospective sur 3 ans, incluant 551 patients admis aux soins intensifs et parmi eux 14% de patients ventilés plus de 21 jours(30). Le seul facteur de risque significatif était la présence d'un état de choc le premier jour de l'admission aux soins intensifs. Kollef et al ont montré dans une étude de cohorte prospective de 5 mois qu'après contrôle de l'âge, du sexe, de la sévérité de la maladie, de l'utilisation de curares, de la présence d'une trachéotomie et du nombre de défaillance d'organes, la durée de ventilation invasive était plus longue dans le groupe de patients recevant une sédation intraveineuse continue par rapport aux patients qui avaient une sédation intraveineuse discontinuée(31). D'autre part, chez l'adulte, la ventilation mécanique semble inutilement prolongée comme en atteste le faible pourcentage de réintubation des patients extubés de manière non programmée(33, 34) et l'impact favorable de la mise en place d'un protocole de sevrage(35).

Chez l'enfant, à notre connaissance, aucune étude n'a été publiée sur les facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée dans une unité de soins pédiatriques polyvalente médicale et chirurgicale. Il existe quelques études en post-opératoire de chirurgie cardiaque(23-25). En 1986, Kanter et al ont réalisé une étude prospective sur 4 ans en post-opératoire de chirurgie cardiaque ayant nécessité une circulation extracorporelle(24). Parmi les 140 nourrissons inclus, 16% ont nécessité d'être ventilé 7 jours et plus. L'âge de moins de 10 mois, un temps de circulation extracorporelle de plus de 106 minutes, un temps de clampage aortique de plus de 51 minutes, le recours à la ventilation en préopératoire, la nécessité d'une reprise chirurgicale et un échec d'extubation étaient des facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée. Plus récemment, Ip et al ont réalisé une étude rétrospective sur 2 ans sur 222 enfants de moins de 3 ans admis en post-opératoire de chirurgie cardiaque(23). Pour les patients opérés sous circulation extracorporelle, les facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée étaient un faible poids, une trisomie 21, une ventilation préopératoire, une chirurgie complexe, la survenue de complications cardiovasculaires et pulmonaires. Dernièrement Szekely et al ont réalisé une étude prospective sur un an sur 411 patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque(25). Les patients requérant une ventilation mécanique ont été classés en deux sous-groupes : les patients ventilés plus de 61 heures (75<sup>ème</sup> percentile de la durée de ventilation dans leur étude et concernant 25% des patients) et les patients ventilés plus de 7 jours (90<sup>ème</sup> percentile de la durée de ventilation dans leur étude et concernant 9.2% des patients). Une durée de ventilation mécanique de 61 heures était associée à une hypertension pulmonaire, à une fermeture sternale différée, au recours à une suppléance rénale, bas débit cardiaque post-opératoire et remplissage vasculaire. Une durée de ventilation mécanique de 7 jours et plus était

associée à un niveau élevé d'urémie dans les premières 24 heures, à la survenue d'insultes neurologiques post-opératoires, au recours à un traitement par monoxyde d'azote, à une hypertension pulmonaire, à une trachéobronchomalacie et à une reprise chirurgicale.

Ainsi, le recours à une ventilation mécanique invasive prolongée chez l'adulte est associée à une augmentation de la morbidité et pour certains à une réduction importante de la qualité de vie des patients. Des facteurs de risque de ventilation prolongée ont été rapportés comme un score de sévérité APACHE III à l'admission, le motif d'admission, le recours à une analgésie/sédation intraveineuse continue..., mais du fait de l'utilisation d'une définition différente de ce qu'est la durée de ventilation prolongée, la généralisation à d'autres populations est difficile.

Devant le peu de littérature pédiatrique dans les unités polyvalentes, c'est-à-dire recevant des enfants pour des motifs médicaux, chirurgicaux et des enfants polytraumatisés, l'identification des facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée aurait un intérêt non seulement pour étoffer les connaissances en ce domaine mais également pour avoir des actions directes sur les facteurs retrouvés et ainsi diminuer la durée de ventilation mécanique invasive ainsi que la morbidité qui lui est associée.

### 7) Pertinence scientifique

La ventilation mécanique invasive est associée et chez l'enfant et chez l'adulte à une augmentation de la morbi-mortalité intra-hospitalière, d'autant plus importante que la durée de support ventilatoire est prolongée. De nombreux enfants sont ventilés de façon prolongée, grâce au progrès des techniques et de la thérapeutique, et peu de données

existent dans la littérature pour définir cette population de patients et les facteurs de risques associés à la ventilation mécanique invasive prolongée.

L'objectif de cette étude est de mieux connaître la ventilation mécanique invasive prolongée aux soins intensifs pédiatriques en déterminant son incidence et en identifiant ses facteurs de risque. L'objectif à plus long terme de ce programme de recherche est de pouvoir agir sur certains facteurs en élaborant des stratégies thérapeutiques de manière à diminuer la durée de ventilation aux soins intensifs pédiatriques et de ce fait diminuer la morbi-mortalité et les coûts qui lui sont associés.

## **CHAPITRE II. L'ARTICLE SOUMIS À PUBLICATION**

**(American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine)**

**Risk Factors associated with Prolonged Acute Mechanical Ventilation in Children.**

Valérie Payen<sup>1</sup>, Philippe Jouvét<sup>1</sup>, Jacques Lacroix<sup>1</sup>, Thierry Ducruet<sup>1</sup>, France Gauvin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>From the Division of Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital, Université de Montréal, Montréal, Canada.

**Grants/funding:** The study was supported by a « Société de Réanimation de Langue Française / Maquet » grant and “Le réseau en santé respiratoire des Fonds de la Recherche en Santé du Québec FRSQ” .

The preliminary results of this study were presented as an abstract in Can Respir J 2008; 6:314-315 and in Reanimation 2008; 17:S37. Results of this study have not been published elsewhere.

Descriptor number: 107

Word count for the body of the manuscript: 2771 words.

**At a glance commentary**

Scientific Knowledge on the Subject

Up to 64% of children hospitalized in Pediatric Intensive Care Unit require invasive mechanical ventilation that is associated with increased morbidity and mortality if prolonged.

What This Study Adds to the Field

Thirty six percent of all episodes of invasive mechanical ventilation last at least 96 hours. The most significant risk factors for ventilation  $\geq$  96 hours were: age <12 months, PRISM score  $\geq$  15 at admission, mean airway pressure  $\geq$ 13 cm H<sub>2</sub>O on day one, use of continuous intravenous sedation on day one and use of non-invasive ventilation prior to intubation.

**ABSTRACT:** Word count for the Abstract: 250 words.

**Rationale.** Invasive mechanical ventilation is associated, if prolonged, with higher morbidity and mortality. Up to 64% of children hospitalized in pediatric intensive care units require invasive ventilation but little epidemiological data are available on children requiring prolonged acute invasive mechanical ventilation.

**Objectives.** To determine the incidence rate and early risk factors for prolonged acute invasive mechanical ventilation in children.

**Methods.** We conducted a retrospective longitudinal cohort study over a one-year period. All consecutive episodes of invasive mechanical ventilation in the pediatric intensive care units of Sainte-Justine Hospital were included. Risk factors for prolonged ( $\geq 96$  hours) versus short ( $< 96$  hours) ventilation were determined by logistic regression.

**Measurements and Main Results.** Among the 360 episodes of invasive ventilation, 36% had a length  $\geq 96$  hours. Following multivariate analysis, significant risk factors for prolonged acute invasive mechanical ventilation were: age  $< 12$  months, PRISM score  $\geq 15$  at admission, mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one, use of continuous intravenous sedation on day one and use of non-invasive ventilation prior to intubation.

**Conclusion.** Prolonged acute mechanical ventilation occurs in approximately one third of ventilated children. Younger children (aged  $< 12$  months) may be different from older patients and may require different strategies to decrease the duration of mechanical ventilation. Severity of illness, the aggressiveness of ventilatory support required and the use of continuous intravenous sedation on the first day of ventilation are also risk factors to consider in trials aimed at reducing mechanical ventilation duration.

**Keywords:** Morbidity; intensive care unit; pediatric; epidemiology; mechanical ventilation.

## INTRODUCTION. (212 words (max 450))

Invasive mechanical ventilation is required by 17 to 64% of children in pediatric intensive care units (PICU)(1-3). Studies assessing the duration of mechanical ventilation in PICU show that most children are ventilated for short periods of time (1, 2). Indeed, in the International Group of mechanical ventilation in Children (IGMVC) trial, 35% were ventilated for more than 12 hours(1). Moreover, a trial undertaken by the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network reported that 17% of PICU patients were ventilated for more than 24 hours(2). The median duration of invasive mechanical ventilation was 8 and 9 days respectively in these patients who required what can be named “acute prolonged mechanical ventilation”. Long-stay PICU patients have significantly higher PICU and hospital mortality rates compared to short-stay PICU patients, occupy much needed acute PICU beds for extended periods of time(4), and consume resources in a manner that is disproportionate relative to their numbers (5). Because prolonged invasive mechanical ventilation is associated with increased morbidity and mortality rates(6), it is important to identify children at risk in order to develop therapeutic strategies that might decrease the duration of ventilatory support.

The objective of this study was to determine the incidence rate and early risk factors for prolonged acute invasive mechanical ventilation in children.

## METHODS (MAX 500WORDS) 496

*Population.* This retro-elective longitudinal study was conducted in the PICU of a tertiary care university-affiliated hospital. Consecutive episodes of invasive mechanical

ventilation in patients less than 18 years old were included. Exclusion criteria were prematurity, pregnancy or postpartum admission, decision to withhold treatments and brain death diagnosis at admission (Figure 1).

*Definitions.* This study is about “prolonged acute invasive mechanical ventilation”. Mechanical ventilation was *invasive* if delivered through an endotracheal tube or a tracheostomy, *prolonged* if its duration was  $\geq 96$  hours, and *acute* if it was initiated during the PICU stay or within 48 hours before admission. The 96-hour duration was chosen because it is recognized as a pertinent clinical marker of severity by some experts in the International Classification of disease, version 9 Clinical Modification (ICD-9-CM)(7) and because it corresponds to both the 70<sup>th</sup> percentile of average mechanical ventilation duration and the median duration of mechanical ventilation for the subgroup of patients with higher mortality in the IGMVC study(1).

Duration of mechanical ventilation episode was the time from intubation to extubation. Patients reintubated within 48 hours after extubation were considered to have an uninterrupted invasive mechanical ventilation episode.

*Data management.* A case report form was developed that allowed collection of demographic data, potential risk factors and outcome data and was tested by three investigators and a research nurse. Redefinition of the variables involved was undertaken for items with discrepancies. Case report forms were filled out with data extracted from the hospital chart by one investigator (VP) and one research nurse. All were reviewed a second time (VP) to minimize errors and data were entered into an Access 2000 database by the same investigator (VP).

*Risk Factors.* Twenty-four potential risk factors were identified before report form elaboration by four intensivists using an item generation (based on literature and experience) and item selection (Delphi method)(8).

*Sample size.* According to a retrospective study conducted in our unit in 2005, 127 patients were ventilated for more than 96 hours over one year. It was estimated that for a power of 80% and an alpha risk of 5%, 120 patients were necessary in each group to detect a relative risk  $\geq 2$ (9).

*Statistical analysis.* Categorical data were expressed in proportions and analyzed by chi-square statistic. Continuous variables were compared using the Student *t*-test if the variable was normally distributed or the Mann-Whitney test if the distribution was not. Results were considered statistically significant if the *p* value was  $< 0.05$ . For all risk factors, bivariate analysis was done and odds ratio (OR) with 95% confidence interval (CI) were calculated. Logistic multivariate analysis was performed using risk factors that fulfilled one or more of the following criteria: a) risk factors of interest b) potential confounders with statistical significance, as determined by bivariate analysis; c) frequency  $\geq 10\%$ ; e) missing data  $\leq 3\%$ .

Data were analyzed using the statistical SAS software (SAS release 8.0, 2001, SAS Institute, Cary, NC). This research project was approved by the Ethics Review Board of Sainte-Justine Hospital.

## RESULTS

There were 903 consecutive admissions to the PICU over one year (figure 1) and 382 patients were invasively ventilated. Sixteen patients were ventilated two or more times

during the same hospitalization, for a total of 33 episodes. Twenty-four cases were excluded *a priori* from the cohort for one or more reasons: post conception age less than 38 weeks (n = 8), age > 18 years (n = 5), *a priori* decision to withdraw or withhold treatment (n = 1), pregnancy or postpartum (n = 1), brain death at entry into PICU (n = 2) and invasive ventilation for > 48hours prior to PICU admission (n = 7) (Figure 1). Fifteen patients died before the 96<sup>th</sup> hour of invasive mechanical ventilation and were excluded *a posteriori*. Of the remaining 360 invasive mechanical ventilation episodes in 346 patients, 129 lasted  $\geq$  96 hours, which resulted in an incidence rate of 36%. Among all patients admitted in our unit, 14% of episodes of mechanical invasive ventilation lasted at least 96 hours. The number of episodes of mechanical ventilation decreased rapidly with duration of mechanical ventilation: 270 (30%) lasted  $\geq$  12 hours, 215 (23.8%)  $\geq$  24 hours, 160 (17.8%)  $\geq$  48 hours, 129 (14%)  $\geq$  96 hours, 42 (n=4.6%)  $\geq$  14 days and 26 (2.9%)  $\geq$  21 days.

Clinical characteristics for patients included in the study are shown in Table 1. Mean age was  $52 \pm 67$  months (median, 16 months; range, 7 hours-17.9 years). Mean Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score at admission was  $8 \pm 6.8(10)$ . Patients ventilated  $\geq$  96 hours were younger and had a higher PRISM and Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score at admission(11, 12) than those with a shorter length of mechanical ventilation according to Table 1. Among the 360 invasive mechanical ventilation episodes, the primary justification for PICU admission was respiratory distress (32%), cardiovascular dysfunction (12%), head trauma (9), post-operative care after cardiac surgery (23%), and post-operative care after another surgery (21%). Three episodes consisted of ventilation through a tracheostomy, 206 through an orotracheal tube and

151 through a nasotracheal tube. Mean length of invasive mechanical ventilation was  $7.6 \pm 23.2$  days (Figure 2).

Twenty-one statistically significant risk factors for prolonged acute invasive ventilation were identified by bivariate analysis (Table 2). Among these, six fulfilled criteria for multivariate analysis and were found to be independent risk factors for prolonged invasive ventilation: age less than 12 months (OR, 3.27; 95% CI, 1.90-5.63), PRISM score  $\geq 20$  (OR, 9.26; 95% CI, 2.49-34.43), PRISM score  $\geq 15$  and  $< 20$  (OR, 3.42; 95% CI, 1.31-8.89), mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one (OR, 5.92; 95% CI, 3.08-11.36), use of continuous intravenous sedation on day one (OR, 1.75; 95% CI, 1.01-3.05), and non invasive ventilation before intubation (OR, 6.56; 95% CI, 1.99-21.63) (Table 3). No two-way interactions were found between PRISM score and use of continuous intravenous sedation on day one.

After stratification for age, four independent risk factors remained significant in children aged less than 12 months: PRISM score  $\geq 20$  (OR, 4.91; 95% CI, 1.33-18.23), PRISM score  $\geq 15$  and  $< 20$  (OR, 4.88; 95% CI, 1.29-18.39), PRISM score  $\geq 10$  and  $< 15$  (OR, 2.77; 95% CI, 1.06-7.21) and mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one (OR, 5.92; 95% CI, 3.08-11.36). In children 12 months or older, three independent risk factors remained significant: mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one (OR, 5.34; 95% CI, 2.29-12.43), use of continuous intravenous sedation on day one (OR, 3.57; 95% CI, 1.57-8.07), and use of non invasive ventilation before intubation (OR, 12.02; 95% CI, 1.59-90.65).

A sensitivity analysis was done *a posteriori* for 15 patients who were excluded because they died early which showed that the inclusion of these patients based on the duration of their MV would have biased our results (Table 4).

## DISCUSSION

Prolonged acute invasive mechanical ventilation ( $\geq 96$  hours) was observed in 36% of episodes of invasive ventilation in the PICU. Risk factors for prolonged ventilation are younger age ( $< 12$  months old), PRISM score  $\geq 15$  at admission, mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one, continuous intravenous sedation on day one, and use of non-invasive ventilation prior to intubation.

This study is the first to assess the incidence of prolonged acute invasive mechanical ventilation with a duration of 96 hours or more in PICU. Previous publications have described prolonged mechanical ventilation in postoperative cardiac patients(13-15) and in children requiring long term ventilation after PICU discharge(16-20). In a study done over a 2-month period in 36 PICUs, Farias et al reported that 35% of children were ventilated for 12 hours or more(1). Randolph et al reported that 17.8% (range: 12.9 to 23.6%) of all PICU admissions are ventilated for a minimum of 24 hours(2). The proportion of children in PICU who required mechanical ventilation for more than 21 days was 2.5% in a study by Traiber et al(20). The latter three multicenter studies report results similar to those observed in our study: 30%, 23.8% and 2.9% of all PICU admissions are ventilated for a minimum of 12 hours, 24 hours and 21 days, respectively. The rapidly decrease in the number of children who are mechanically ventilated in PICU after initiating ventilatory support (figure 2) has a major impact on

studies whose aim is to demonstrate a decrease in ventilation duration in ICU. Such studies have been unable to show a clinically relevant decrease in mechanical ventilation duration mainly because the vast majority of patients included were ventilated for short periods of time(21, 22). Yet, it is critical to identify the risk factors associated with prolonged acute ventilation as these patients have a more complicated PICU course, consume a relatively large proportion of available resources and may better benefit from strategies aimed at decreasing ventilation duration.

In adults, Seneff et al prospectively identified early predictors of prolonged ventilation in the first 24 hours in ICU(23): admission diagnosis, high Acute Physiology Score (APS) of Acute Physiology Chronic Health Physiologic Evaluation III (APACHE III), older age and pre-existing chronic respiratory failure. Estenssoro et al conducted a retrospective study in patients ventilated more than 21 days and the only risk factor found in multivariate analysis was shock on admission to ICU(24).

The few published studies in children are mostly in post-operative cardiac surgery patients and have identified risk factors specific to this population (urea nitrogen on the first day after surgery, post-surgical neurological events, need for nitric oxide, tracheobronchomalacia, pulmonary hypertensive events and cardiac reoperation)(13, 15, 25); these findings are not generalizable to all PICU admissions. Our study was undertaken in a medical and surgical PICU that includes cardiac surgery patients and demonstrated that younger age (< 12 months old), PRISM score  $\geq 15$  at admission, mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O on day one, continuous intravenous sedation on day one and non-invasive ventilation prior to intubation are risk factors for prolonged acute mechanical ventilation ( $\geq 96$  hours). Mean airway pressure (MAP) is a marker of lung disease severity as shown in patients with acute lung injury(26, 27). All of the above

factors were identifiable within the first few days after initiating invasive ventilation and may help to define the population of patients who might require prolonged ventilatory support. Any intervention that might decrease mechanical ventilation duration in this population would be very beneficial and might reduce the morbidity and mortality associated with invasive ventilation. Our findings show that sedation was an independent risk factor for prolonged mechanical ventilation. While it is frequently assumed that patients with a higher severity of illness are more likely to require more sedation, we did not find any interaction between PRISM score and continuous intravenous sedation, which suggests that sedation alone may be a problem. Clinicians frequently face the dilemma of trying to wean patients from mechanical ventilatory support as quickly as possible versus continuing high levels of sedation to minimize the discomfort associated with invasive ventilatory support. Indeed, sedation may be detrimental with respect to the need for ongoing ventilatory support and it is possible that patients may benefit from less sedation. In a prospective cohort study in adults, Kollef et al showed that the duration of invasive ventilation was longer in patients receiving continuous intravenous sedation compared to those receiving discontinuous intravenous sedation, even though the data were adjusted for age, sex, severity of disease, use of a paralysing agent, presence of a tracheostomy and number of organ failures(28). In a randomized clinical trial to study the effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children, Randolph et al observed that increased sedative use in the first 24 hours of weaning predicted extubation failure and a more prolonged weaning phase(29). Thus, there is some evidence which suggests that sedation may be a risk factor of long-term mechanical ventilation.

Risk factors for prolonged mechanical ventilation differ according to age. In children aged less than 12 months, continuous intravenous sedation was not found to be a significant risk factor; in this population, the important risk factors were severity of the disease and the need for aggressive ventilation during the first day of invasive ventilation. In contrast, in children older than twelve months, the risk factors were use of continuous sedation, severity of respiratory disease and the use of non-invasive ventilation before intubation. This could potentially be explained by a greater need for sedatives and analgesics in these younger children in order to minimize discomfort, agitation and patient-ventilator asynchrony.

Our study has a few limitations. This was a retrospective study with data having been collected from medical records, which can lead to information bias. This problem was deemed to be of little significance because it did not affect the variables incorporated in the logistic model because only variables with no missing data (<3%) were selected for multivariate analysis. The second limitation was that some patients had several episodes of invasive ventilation during the same hospitalization. Each episode was studied as a separate case, but the fact that the patient had already been ventilated could have potentially modified the risk factors for prolonged mechanical ventilation for subsequent episodes. The impact of this problem was limited to only four percent of the children included in the analysis. The third limitation was the exclusion of 15 patients who died during the first 96 hours of ventilation, which may have introduced a population selection bias. The impact of this bias was estimated to be small, as supported by the sensitivity analysis that we completed (Table 4). The last limitation that requires mention is that this was a single center study, which may limit generalizability. Our unit

is a multidisciplinary university-affiliated PICU with a mix of medical and surgical cases (including cardiac surgery patients) and is a referral center for children from throughout the province. The representativeness of the population of patients included in our study should therefore be quite good. Moreover, although this was a single center study, the duration of mechanical ventilation we observed was similar to that described in the literature(1, 2).

Despite these limitations, this study has several strengths. The sample size was large which conferred adequate power to the risk factor analysis(9). The duration of mechanical ventilation was stable throughout the study period. In the preliminary study conducted in 2005, it was estimated there would be 127 episodes of prolonged mechanical ventilation with duration greater than 96 hours during one year; our sample size was 129 episodes during the year 2007. Thus, our results are likely to remain constant in our PICU over the next few years unless there occurs a major modification of PICU demographics. Most importantly, the risk factors with high odds ratio (Table 3), which suggest a strong association, are easy to identify in the first 24-48 hours after initiation of invasive mechanical ventilation.

In conclusion, approximately one third of children require prolonged acute mechanical ventilation in PICU. Younger children (aged less than 12 months) may be different from older patients and may require different strategies to decrease the duration of mechanical ventilation. Severe illness (PRISM  $\geq 15$ ), aggressive ventilation during the first day of ventilation (mean airway pressure  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O) and use continuous intravenous sedation are also risk factors to consider in trials aimed at reducing the duration of

mechanical ventilation. A multicenter epidemiologic study is necessary to generalize these results to other PICUs.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Marisa Tucci MD for her help in the manuscript preparation.

1. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, Alia I, Hatzis T, Olazarri F, Petros A, Johnson M. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918-925.
2. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luckett PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, Forbes PW, Cheifetz IM, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1334-1340.
3. Martinot A, Leteurtre S, Grandbastien B, Duhamel A, Leclerc F, le Groupe Francophone de Reanimation et Urgences Pediatriques. Characteristics of patients and use of resource in french pediatric intensive care units. *Arch Pediatr* 1997;4:730-736.
4. Fraser J, Mok Q, Tasker R. Survey of occupancy of paediatric intensive care units by children who are dependent on ventilators. *BMJ*;1997;315:347-348.
5. Pollack MM, Wilkinson JD, Glass NL. Long-stay pediatric intensive care unit patients: Outcome and resource utilization. *Pediatrics* 1987;80:855-860.
6. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Crit Care Med* 1992;20:193-199.
7. Zilberberg MD, Luippold RS, Sulsky S, Shorr AF. Prolonged acute mechanical ventilation, hospital resource utilization, and mortality in the united states. *Crit Care Med* 2008;36:724-730.
8. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-380.

9. Schlesselman JJ. Sample size requirements in cohort and case-control studies of disease. *Am J Epidemiol* 1974;99:381-384.
10. Pollack MM, Ruttiman UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (prism) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-1116.
11. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, Proulx F, Lacroix J, Leclerc F. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19:399-410.
12. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, Lacroix J, Leclerc F. Validation of the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362:192-197.
13. Ip P, Chiu CS, Cheung YF. Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: Impact of non-infectious pulmonary complications. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:269-274.
14. Rajakaruna C, Rogers CA, Angelini GD, Ascione R. Risk factors for and economic implications of prolonged ventilation after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1270-1277.
15. Szekely A, Sapi E, Kiraly L, Szatmari A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1166-1175.
16. Graham RJ, Fleegler EW, Robinson WM. Chronic ventilator need in the community: A 2005 pediatric census of massachusetts. *Pediatrics* 2007;119:e1280-1287.

17. Jardine E, O'Toole M, Paton JY, Wallis C. Current status of long term ventilation of children in the united kingdom: Questionnaire survey. *BMJ British medical journal (Clinical research ed)* 1999;318:295-299.
18. Kamm M, Burger R, Rimensberger P, Knoblauch A, Hammer J. Survey of children supported by long-term mechanical ventilation in Switzerland. *Swiss medical weekly* 2001;131:261-266.
19. Sakakihara Y, Yamanaka T, Kajii M, Kamoshita S. Long-term ventilator-assisted children in Japan: A national survey. *Acta paediatrica Japonica* 1996;38:137-142.
20. Traiber C, Piva JP, Fritsher CC, Garcia PC, Lago PM, Trotta EA, Ricachinevsky CP, Bueno FU, Baecker V, Lisboa BD. Profile and consequences of children requiring prolonged mechanical ventilation in three Brazilian pediatric intensive care units. *Pediatric critical care medicine*. (In Press)
21. Jouvett P, Farges C, Hatzakis G, Monir A, Lesage F, Dupic L, Brochard L, Hubert P. Weaning children from mechanical ventilation with a computer-driven system (closed-loop protocol): A pilot study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:425-432.
22. Schultz TR, Lin RJ, Watzman HM, Durning SM, Hales R, Woodson A, Francis B, Tyler L, Napoli L, Godinez RI. Weaning children from mechanical ventilation: A prospective randomized trial of protocol-directed versus physician-directed weaning. *Respiratory care* 2001;46:772-782.
23. Seneff M, Zimmerman J, Knaus W, Wagner D, Draper E. Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-479.

24. Estenssoro E, Gonzalez F, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Reina R, Dubin A. Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the ICU. *Chest* 2005;127:598-603.
25. Kanter RK, Bove EL, Tobin JR, Zimmerman JJ. Prolonged mechanical ventilation of infants after open heart surgery. *Crit Care Med* 1986;14:211-214.
26. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B. Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2007;8:317-323.
27. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:995-1001.
28. Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous intravenous sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
29. Randolph AG, Wypij D, Venkataraman ST, Hanson JH, Gedeit RG, Meert KL, Luckett PM, Forbes P, Lilley M, Thompson J, Cheifetz IM, Hibberd P, Wetzel R, Cox PN, Arnold JH; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Effect of mechanical ventilator weaning protocols on respiratory outcomes in infants and children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2561-2568.
30. Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.

**Table 1 : Baseline characteristics of included patients \***

	All episodes n=360	Invasive MV ≥96 hr n=129	Invasive MV < 96 hr n=231
<b>At entry into PICU</b>			
Male gender — no, (%)	195 (54.3)	70 (35.9)	125 (64.1)
Age — months	16.7 (0-215.2)	4.4 (0.1-199.6)	30 (0-215.2)
Weight — kg	10.1 (2.2-96)	6 (2.5-66.2)	12.5 (2.2-96)
<b>Comorbidity †</b>			
Congenital heart disease — no, (%)	138 (38.3)	53 (41.1)	85 (36.8)
Neurologic disease — no, (%)	63 (17.5)	20 (15.5)	43 (18.6)
Respiratory disease — no, (%)	58 (16.1)	22 (17.1)	36 (15.6)
Prematurity ‡ — no, (%)	49 (13.6)	30 (23.3)	19(8.2)
Metabolic or endocrine disease — no, (%)	23 (6.4)	10 (5.6)	13(7.8)
Cancer leukemia — no, (%)	16 (4.4)	9(7)	7 (3)
Neuromuscular disease — no, (%)	10 (2.8)	7 (5.4)	3 (1.3)
Congenital immunodeficiency — no, (%)	6 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
Other comorbidity — no, (%)	83 (23.1)	38 (29.5)	45 (19.5)
<b>Admission reason §</b>			
Respiratory distress — no, (%)	115 (31.9)	62 (42.1)	53 (22.8)
Infection — no, (%)	104 (28.9)	52 (40.3)	52 (22.5)
Cardiac surgery — no, (%)	84 (23.3)	20 (15.5)	64 (27.7)
Other elective surgery — no, (%)	49 (13.6)	15 (11.6)	34 (14.7)
Shock — no, (%)	45 (12.5)	29 (22.5)	16 (6.9)
Non traumatic coma§ — no, (%)	45 (12.5)	9 (6.9)	36 (15.5)
Traumatic brain injury	34 (9.5)	10 (7.7)	24 (10.4)
Urgent surgery (other than cardiac) — no, (%)	26 (7.2)	10 (7.8)	16 (6.9)
Renal dysfunction — no, (%)	7 (1.9)	6 (4.7)	1 (0.4)
Hematopoietic stem cell transplantation — no, (%)	6 (1.7)	5 (3.9)	1 (0.4)
Solid organ transplantation — no, (%)	4 (1.1)	1 (0.8)	3 (1.3)
PRISM score 11	6 (0-37)	10 (0-37)	5 (0-36)
PELOD score**	2 (0-52)	11 (0-52)	2 (0-32)
Non invasive ventilation before intubation — no, (%)	20 (5.6)	15 (11.6)	5 (2.2)
<b>Data between entry in PICU and 96 hours of mechanical ventilation</b>			
Respiratory dysfunction — no, (%)	315 (87.5)	125 (96.0)	191 (82.3)
Cardiovascular dysfunction — no, (%)	76 (21.1)	56 (43.4)	21 (9.0)
Hematologic dysfunction — no, (%)	69 (19.2)	49 (38.0)	21 (9.0)
Neurologic dysfunction — no, (%)	90 (25)	33 (25.6)	58 (25.0)
Renal dysfunction — no, (%)	31 (8.6)	25 (19.4)	7 (3.0)
Hepatic dysfunction — no, (%)	50 (13.9)	28 (21.7)	23 (9.9)
Gastrointestinal dysfunction — no, (%)	9 (2.5)	5 (3.9)	4 (1.7)
<b>Outcome</b>			
Death in PICU — no, (%)	26 (7.2)	26 (20.2)	0
Length of stay — days	5 (1-259)	12 ( 3-259)	3 (1-124)
Length of mechanical ventilation— hours	40.7 (0-6147)	212 (96-6147)	17.9 (0-93.6)

MV, mechanical ventilation; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

\* Results are expressed as median and range or proportion and percent.

† More than one diagnosis can be attributed to one patient.

‡ Prematurity is defined as gestational age less than 37 weeks.

§ Coma is defined as Glasgow Coma Scale ≤11

11 Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death.

\*\* Scores on the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) assessment range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction.

Each organ failure or dysfunction is defined by meeting one or more criteria of each organ or system as defined by Goldstein et al(30).

**Table 2 : Risk factors of prolonged acute mechanical ventilation: bivariate analyses**

\*

	Invasive MV ≥ 96 hr n=129	N	P value	OR (95%IC)
<b>Demographic variables</b>				
Male gender — no. (%)	59	195	0.98	1.00 [ 0.65 – 1.55 ]
Age < 1 year — no. (%)	84	165	<0.001	3.46 [ 2.20 – 5.43 ]
Weight ≤ 10 kg — no. (%)	39	181	<0.001	3.68 [ 2.32 – 5.83 ]
Undernutrition — no. (%)	44	106	0.15	1.41 [ 0.88 – 2.25 ]
Comorbidity — no. (%)	102	255	0.011	1.93 [ 1.16 – 3.19 ]
Non invasive ventilation before intubation — no. (%)	15	20	0.001	5.95 [ 2.11 – 16.77 ]
PRISM score ≥ 10 — no. (%)†	66	114	<0.001	3.99 [ 2.50 – 6.39 ]
PELOD score ≥ 10 — no. (%)§	84	170	<0.001	3.15 [ 2.00 – 4.93 ]
<b>Therapies within 96 hours after study inclusion</b>				
NO — no. (%)	21	23	<0.001	22.26 [ 5.13 – 96.67 ]
Main airway pressure on day 1 ≥ 13 cm H <sub>2</sub> O — no. (%)	51	73	<0.001	6.21 [ 3.54 – 10.91 ]
Vasoactive drugs — no. (%) <sup>11</sup>	61	121	<0.001	2.56 [ 1.62 – 4.02 ]
Continuous sedation on day 1 — no. (%)	59	115	<0.001	2.63 [ 1.66 – 4.17 ]
Paralysing agent on day 1 — no. (%)	35	46	<0.001	7.45 [ 3.63 – 15.29 ]
<b>Organ dysfunction between PICU entry and 96 hours of MV‡</b>				
Respiratory dysfunction — no. (%)	125	315	<0.001	6.74 [ 2.35 – 19.29 ]
Acute lung injury — no. (%)	25	28	<0.001	18.27 [ 5.39 – 61.87 ]
Cardiovascular dysfunction — no. (%)	56	76	<0.001	8.09 [ 4.55 – 14.39 ]
Pulmonary hypertension — no. (%)	22	32	<0.001	4.54 [ 2.08 – 9.94 ]
Neurologic dysfunction — no. (%)	33	90	0.85	1.04 [ 0.64 – 1.72 ]
Hematologic dysfunction — no. (%)	49	69	<0.001	6.46 [ 3.62 – 11.54 ]
Renal dysfunction — no. (%)	25	31	<0.001	9.01 [ 3.59 – 22.64 ]
Hepatic dysfunction — no. (%)	28	50	0.001	2.63 [ 1.44 – 4.83 ]
Gastrointestinal dysfunction — no. (%)	5	9	0.21	2.29 [ 0.60 – 8.68 ]
<b>Biologic variables between PICU entry and 96 hours of MV</b>				
Hypophosphoremia — no. (%)	18	36	0.06	1.91 [ 0.96 – 3.83 ]
Hypocalcemia — no. (%)	16	25	0.002	3.50 [ 1.49 – 8.15 ]
Hypomagnesemia — no. (%)	45	86	<0.001	2.48 [ 1.51 – 4.07 ]

MV, mechanical ventilation; invasive MV ≥ 96 hours, number of patients ventilated 96 hours and more; N, total number of patient with this factor; OR, estimated odds ratio, CI, confidence interval, NO, Nitric oxide, PICU pediatric intensive care unit.

\* Plus-minus values are means ± SD. Percentage may not sum to 100 because of rounding,

† Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death(10).

‡ Organ dysfunction was determined using definitions advocated by Goldstein et al(30).

§ Scores on the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) assessment range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction(11, 12).

<sup>11</sup> Agents included dobutamine, dopamine (at least 5 µg per kilogram of body weight per minute), epinephrine, milrinone, nitroglycerin, nitroprusside, norepinephrine, phenylephrine, and vasopressin,

**Table 3 : Risk factors of prolonged acute mechanical ventilation: logistic regression**

	OR	95% CI
Age		
≥ 12 months	1.0 (ref.)	
< 12 months	3.27	[ 1.90 – 5.63 ]
PRISM score †		
<5	1.0 (ref.)	
≥5 - <10	1.00	[ 0.52 – 1.91 ]
≥10 - <15	2.03	[ 0.96 – 4.26 ]
≥15 - <20	3.41	[ 1.31 – 8.89 ]
≥20	9.26	[ 2.49 – 34.42 ]
Continuous intravenous sedation on day 1		
No	1.0 (ref.)	
Yes	1.75	[ 1.00 – 3.05 ]
Mean airway pressure on day 1		
< 13 cm H <sub>2</sub> O	1.0 (ref.)	
≥ 13 cm H <sub>2</sub> O	5.92	[ 3.08 – 11.36 ]
Non invasive ventilation before intubation		
No	1.0 (ref.)	
Yes	6.56	[ 1.99 – 21.63 ]
Comorbidity		
No	1.0 (ref.)	
Yes	1.53	[ 0.84 – 2.98 ]

OR, estimated odds ratio.; CI, confidence interval; ref, reference.

† Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death.

**Table 4 : Sensitivity analysis.** In *panel A*, the 15 patients excluded a posteriori because of early death are included in the category of episodes of invasive ventilation less than 96 hours. The odds ratio are reduced when compared to Table 3. In *panel B*, the 15 patients excluded a posteriori are included in the category of episodes of invasive ventilation lasting 96 hours or more. The odds ratio are increased when compared to Table 3.

**A**

n=375 : 129 episodes of invasive ventilation for 96 hours and more  
and 246 episodes of invasive ventilation for less than 96 hours

Effect	Odd ratio estimates	95% Confidence Limits	
Age < 1 year	3.040	1.817	5.088
PRISM score $\geq 20$ vs PRISM score <5	2.737	1.047	7.155
PRISM score 15-20 vs PRISM score <5	4.037	1.589	10.255
PRISM score 10-15 vs PRISM score <5	2.206	1.076	4.521
PRISM score 5-10 vs PRISM score <5	1.068	0.568	2.009
Continuous intravenous sedation on day 1: yes vs no	1.591	0.943	2.686
Mean airway pressure on day 1 $\geq 13$ vs <13 cm H <sub>2</sub> O	4.020	2.224	7.268
Non invasive ventilation before intubation: yes vs no	5.145	1.716	15.422
Comorbidity: yes vs no	1.442	0.799	2.603

**B**

n=375 : 144 episodes of invasive ventilation for 96 hours and more  
and 231 episodes of invasive ventilation for less than 96 hours

Effect	Odd ratio estimates	95% Confidence Limits	
Age < 1 years	3.483	2.037	5.957
PRISM score $\geq 20$ vs PRISM score <5	12.605	3.626	43.816
PRISM score 15-20 vs PRISM score <5	2.995	1.157	7.753
PRISM score 10-15 vs PRISM score <5	1.841	0.888	3.817
PRISM score 5-10 vs PRISM score <5	0.880	0.465	1.665
Continuous intravenous sedation on day 1: yes vs no	1.732	1.005	2.985
Mean airway pressure on day 1 $\geq 13$ vs <13 cm H <sub>2</sub> O	6.397	3.360	12.180
Non invasive ventilation before intubation: yes vs no	6.400	1.967	20.826
Comorbidity: yes vs no	1.606	0.864	2.986

Figure legends:

Figure 1: Diagram of episodes of invasive ventilation included in the study. WA: weeks of gestation, EV: episodes of ventilation

Figure 2: Length of mechanical ventilation including 360 episodes of invasive ventilation in children during a year.

Figure 1.

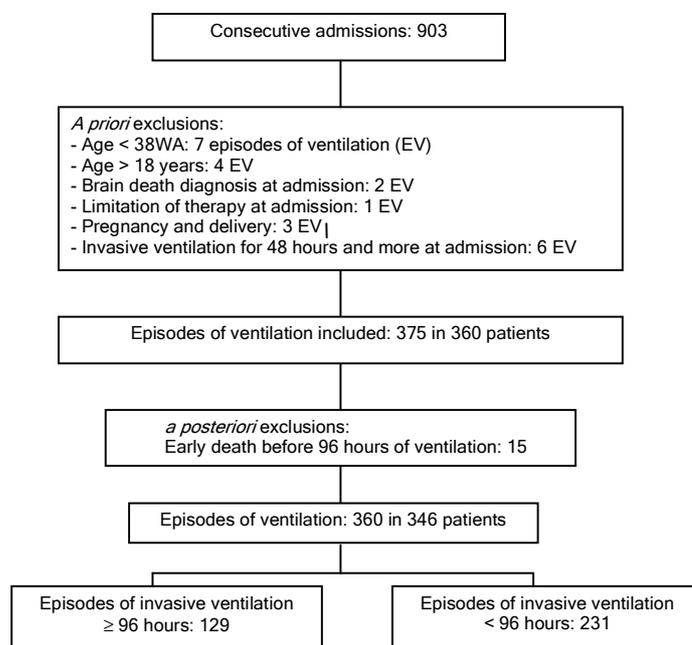
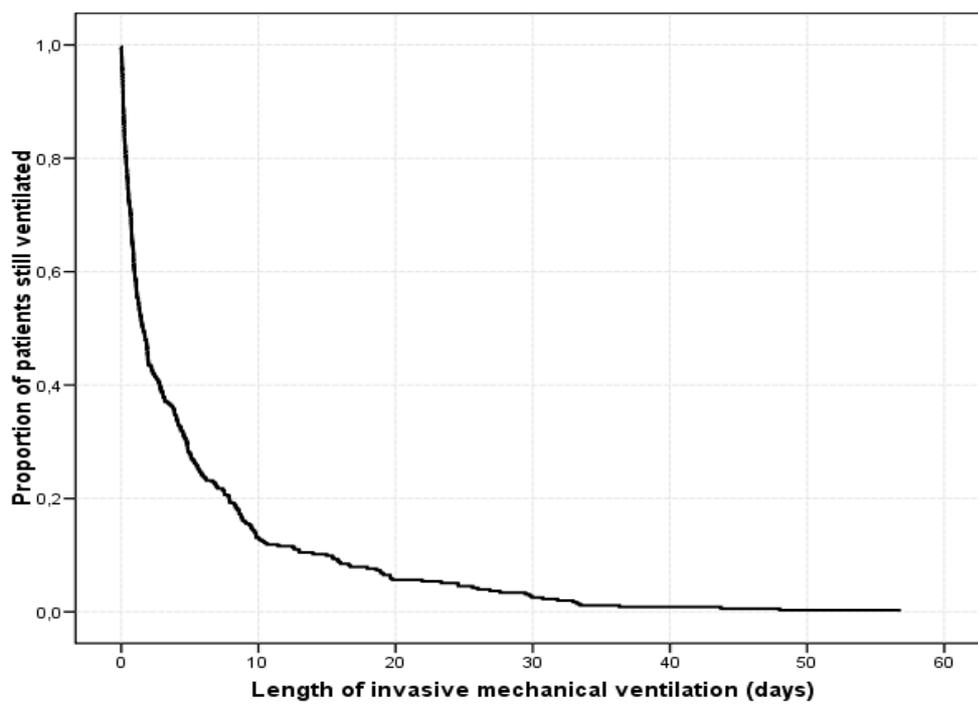


Figure 2



## **CHAPITRE III. CONSTRUCTION DU MODÈLE LOGISTIQUE**

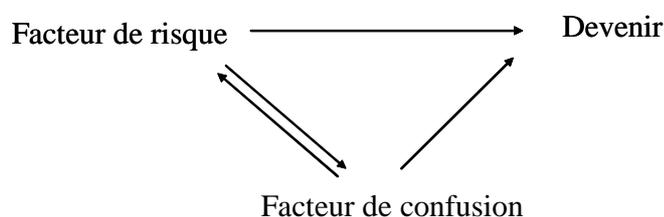
## **Introduction**

J'ai choisi de développer la partie statistique de mon mémoire pour plusieurs raisons : c'est en allant aux cours de statistiques que j'ai découvert l'intérêt de cette matière qui était pour moi ésotérique et que j'ai commencé à l'apprécier. Le cours de régression logistique m'a permis de mieux comprendre les différentes étapes de la modélisation et leur importance. Souvent dans les articles scientifiques, l'analyse multivariée a été réalisée avec une méthode pas à pas : c'est à dire que le logiciel choisit lui même les variables à intégrer au modèle selon la signifiante statistique. Je trouve plus intéressant que le chercheur ait son mot à dire sur les variables à insérer. La méthode décrite ci dessous est une méthode forcée, c'est à dire que c'est le chercheur qui choisit d'entrer les variables qui sont pertinentes soit en terme de signifiante statistique soit en raison de la revue de littérature et des hypothèses émises. Cette méthode permet également de mieux comprendre les relations entre les variables et leurs rôles dans le modèle : confusion, interaction.... Je pense que cette méthode est plus intéressante et plus satisfaisante intellectuellement : le choix des variables devant être intégrées dans le modèle dépend bien sûr des résultats statistiques mais également de la réflexion du chercheurs par rapport aux données de la littérature. Ainsi une variable qui ne semblerait pas statistiquement significative dans la population à l'étude mais qui est reconnue dans la littérature pourra également être entrée dans le modèle ce qui ne serait pas le cas si l'ordinateur réalisait seul l'analyse. Je pense que le chercheur peut volontairement ou non biaiser le modèle de régression logistique. Il s'agit d'une technique rigoureuse.

## I. Étude épidémiologique et confusion(36-38)

En recherche épidémiologique, le chercheur est souvent confronté au fait que la plupart des événements qu'ils soient médicaux ou non, ont des causes multiples. De plus, ces causes sont reliées les unes aux autres, c'est-à-dire qu'elles sont corrélées d'un point de vue statistique. Une difficulté que le chercheur doit alors contrôler, c'est l'erreur systématique dans la mesure d'association entre deux événements due à la présence de facteurs de confusion, cette erreur pouvant compromettre la validité interne de l'étude et empêcher l'interprétation juste des résultats(36). Le biais de confusion est une distorsion dans l'effet apparent de l'exposition sur la maladie, due à l'existence d'un troisième facteur qui interfère dans la relation. Dans ce cas la relation observée peut-être imputable en partie ou en totalité aux conséquences du facteur de confusion. Pour être un facteur de confusion, la variable doit vérifier plusieurs conditions (Figure 1) : elle ne doit pas être un maillon de la chaîne de causalité entre la variable indépendante et la variable dépendante, elle doit être un facteur de risque pour la variable dépendante et elle doit être associée à la variable indépendante.

Figure 1 : Définition d'un facteur de confusion



Il existe plusieurs méthodes pour contrôler l'impact de la confusion. Certaines peuvent être utilisées pendant la phase préparatoire :

- la randomisation qui est un procédé de choix mais applicable seulement aux essais dirigés. Elle assure lorsque l'échantillon est suffisant, une distribution quasi uniforme de tous les facteurs de confusion connus ou non entre les différents groupes.

- la restriction, en limitant les critères d'inclusion et réservant l'accès à l'étude aux individus correspondant à une ou à des catégories particulières de facteurs de confusion.

Les inconvénients de cette méthode sont la réduction de la taille de l'échantillon et donc de la puissance de l'étude, la non exclusion de facteurs de confusion résiduels, la diminution de la possibilité de généralisation et pour finir l'absence d'évaluation de l'association entre exposition et maladie pour différents niveaux du facteur de confusion.

- l'appariement, méthode dans laquelle la sélection des sujets est réalisée de manière à avoir une répartition identique des éventuels facteurs de confusion entre les différents groupes étudiés. Ses inconvénients sont premièrement son éventuelle difficulté, son coût et le temps perdu à la recherche du témoin ayant les mêmes caractéristiques que le cas auquel il est apparié. Deuxièmement, comme pour la restriction, on ne peut pas évaluer l'association entre un facteur apparié et le risque de maladie; troisièmement, les facteurs de confusion qui n'ont pas été appariés ne peuvent pas être contrôlés et enfin la taille de l'échantillon se trouve également diminuée vu que l'analyse ne portera que sur les paires discordantes.

Au contraire des autres biais (biais d'information, biais de sélection), les biais de confusion sont contrôlables lors de l'analyse statistique. Une des méthodes est l'analyse stratifiée : il s'agit d'une technique où l'on évalue la relation exposition-maladie pour diverses strates du facteur confondant. On peut ainsi rapporter le rapport de cote pour

chaque strate. L'autre méthode, technique de choix, consiste à réaliser une analyse multivariable. L'avantage principal de cette technique est qu'elle permet d'évaluer une multitude de facteurs en même temps. On peut donc faire l'analyse de plusieurs facteurs ainsi que voir les interactions qu'il existe entre eux. Un désavantage est qu'il faut connaître le facteur confondant pour recueillir les informations à son sujet.

## II. Choix du type d'analyse multivariée(36-39).

Le choix du type d'analyse multivariée dépend de la variable dépendante. La régression logistique est utilisée lorsque la variable dépendante est discrète, le plus souvent dichotomique. Les variables indépendantes peuvent être par contre soit qualitatives, soit quantitatives. La variable dépendante est habituellement la survenue ou non d'un événement et les variables indépendantes sont celles susceptibles d'influencer la survenue de cet événement c'est-à-dire les variables mesurant l'exposition à un facteur de risque ou à un facteur protecteur, ou variables représentant un facteur de confusion.

Dans notre étude, la durée de ventilation qui est la variable dépendante, est une variable continue que nous avons catégorisée en deux catégories et les variables indépendantes sont soit catégorielles soit continues et constituent des facteurs de risques potentiels de l'*outcome* à l'étude ou représentent un facteur de confusion.

Effectuer une régression, c'est tenter de réduire les données d'un phénomène complexe en une loi mathématique simplificatrice. La fonction logistique possède des caractéristiques mathématiques expliquant son emploi dans un modèle d'analyse de données épidémiologiques : elle varie de 0 à 1 comme la probabilité de survenue d'un

événement; sa représentation graphique, de forme sigmoïde, correspond assez fidèlement au modèle de relation entre la survenue d'une maladie et un facteur d'exposition; enfin, elle permet le calcul des rapports de cotes ou *odds-ratio*. Ceux-ci mesurent l'association d'un facteur donné à la survenue d'un événement. L'*odds-ratio* varie entre zéro et l'infini. En l'absence d'association, il tend vers 1, et à l'inverse lorsque les variables sont fortement liées, il tend vers zéro ou vers l'infini.

Même si des adaptations permettent de l'appliquer à certains cas particuliers, le modèle de régression logistique requiert, en principe, certaines conditions : indépendance des différentes observations entre elles, normalité de la distribution des variables continues intégrées dans le modèle, et linéarité des variables indépendantes continues dans le logit.

### **III. Construction du modèle logistique(40)**

La réalisation pratique d'un modèle de régression logistique comporte plusieurs étapes :

#### a- Revue de la littérature et détermination des variables(37, 39)

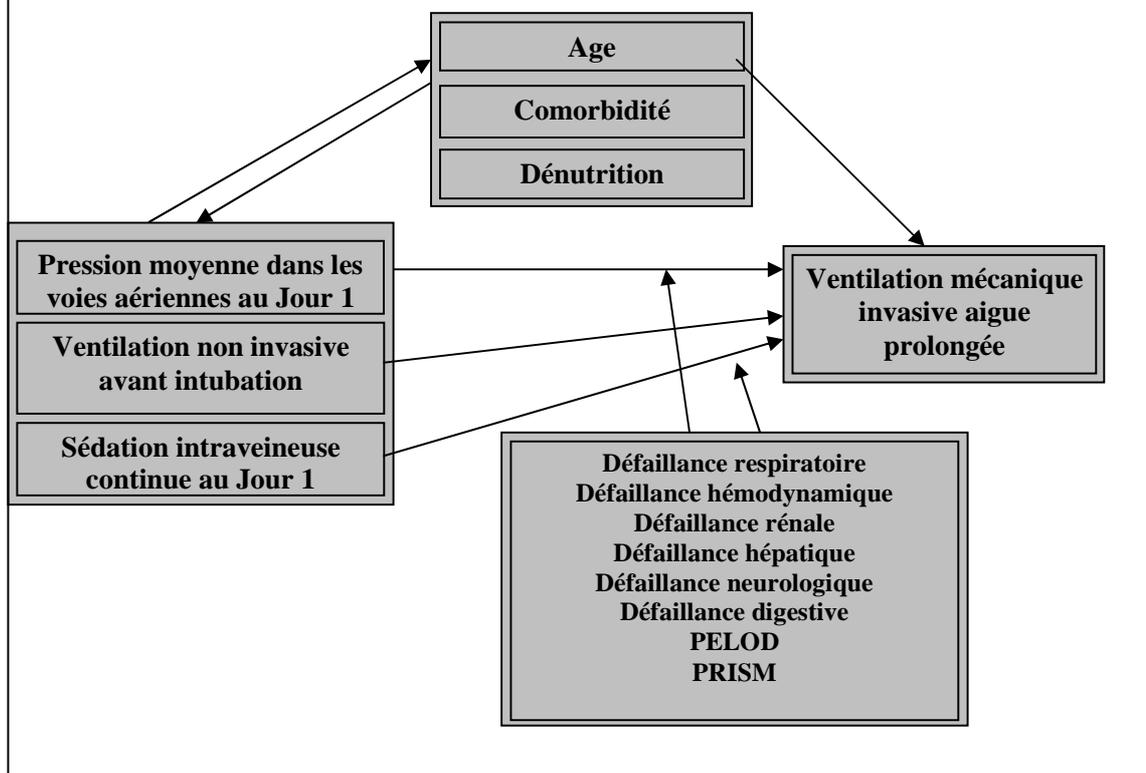
La qualité d'une régression logistique repose avant tout sur le choix des variables explicatives que l'on est susceptible d'intégrer au modèle. Ce choix est fondé sur la pertinence clinique et sur la connaissance de facteurs de confusion avérés ou supposés.

C'est pourquoi, une recherche bibliographique approfondie est au préalable obligatoire.

Dans notre étude et à notre connaissance, aucune étude n'avait été réalisée en pédiatrie sur les facteurs de risques de ventilation mécanique aux soins intensifs pédiatriques. Afin de choisir les facteurs de risques potentiels de ventilation mécanique prolongée, nous avons eu recours à une des méthodes permettant d'arriver à un consensus

communément utilisée en recherche clinique : la méthode de Delphi(41). Ces méthodes ont toute leur place dans les situations où il n'y a pas de réponse unanime en raison d'un manque d'évidences scientifiques ou s'il existe des évidences contradictoires sur un même sujet. La méthode de Delphi consiste en une série de tours de table permettant d'analyser le degré de consensus et d'atteindre un consensus. Nous nous sommes donc appuyés sur la littérature adulte et sur un sondage envoyé aux neuf intensivistes pédiatres du CHU Sainte Justine de Montréal afin de construire un modèle théorique sur lequel nous appuyer pour l'analyse statistique. Treize facteurs de risques potentiels ont été choisis : âge, score de PELOD (Paediatric Logistic Organ Dysfunction)(42), score de PRISM (Paediatric RiSk of Mortality)(43), sédation/analgésie continue pendant 24 heures, dénutrition, échec d'extubation, état de choc, durée d'hospitalisation avant admission aux soins intensifs, ventilation non invasive aux soins intensifs avant intubation, œdème pulmonaire aigu lésionnel, pression moyenne de ventilation mécanique la plus haute dans les premières 24 heures, désordre métabolique, immunosuppression, maladie neuromusculaire congénitale ou acquise avant admission, comorbidités. Après discussion le modèle théorique retenu est présenté Figure 2.

**Figure 2** : Modèle théorique construit pour l'étude des facteurs de risques de ventilation mécanique invasive prolongée aux Soins Intensifs Pédiatriques.



Dans ce modèle nous avons trois types de variables : i) les variables de confusion potentielle comme l'«âge», la «dénutrition», et la «comorbidité»; ii) les variables centrales d'intérêt qui sont des variables explicatives et qui ont été choisit à la lumière de la littérature et du sondage envoyé aux intensivistes. Elles constituent nos variables principales. Il s'agit de la «Pression moyenne dans les voies aériennes au Jour 1», la «Ventilation non invasive avant intubation» et la «Sédation intraveineuse continue au Jour 1»); iii) les variables qui vont être forcée dans le modèle et qui sont ici des scores de sévérité ou de mortalité (PELOD ou PRISM ou les défaillances respiratoire, hémodynamique, rénale, hépatique, neurologique, digestive). Ici ces variables pourraient

modifier la relation entre les trois variables centrales d'intérêt et la maladie et donc constituer des variables d'interaction.

Il est à noter que dans notre service il n'existe pas de protocole et donc de standardisation des pratiques en ce qui concerne la gestion de la ventilation mécanique, le choix d'une sédation continue ou non. D'autre part, en ce qui concerne la variable « recours à une ventilation agressive mesurée à l'aide de la pression moyenne dans les voies aériennes », nous avons noté la valeur la plus haute pour les 4ers jours de ventilation. Nous avons choisi secondairement de dichotomiser la variable comme nous le verrons plus loin.

#### b- Analyse univariée(44)

L'objectif de l'étude est d'analyser l'effet de certaines variables indépendantes i) utilisation de la sédation intraveineuse continue dans le premier jour du calendrier suivant le début de la ventilation, ii) recours à une ventilation agressive mesurée à l'aide de la pression moyenne dans les voies aériennes et iii) utilisation d'une ventilation non invasive avant recours à la ventilation invasive, sur une variable dépendante: la durée de ventilation mécanique invasive (variable dichotomique : 0 = durée < 96 heures et 1 = durée ≥ 96 heures)

Nous avons réalisé un questionnaire («case report form») et un guide pour le remplir (Annexes 1 et 2) et avons colligé les données de manière rétroélective à l'aide du dossier médical du patient. L'ensemble des données papier a ensuite été rentré dans un fichier Access sous Windows, secondairement transféré dans un fichier SPSS version 16 sous Windows, afin de réaliser l'analyse statistique. Chacune des 112 variables indépendantes a été étudiée dans le but de nettoyer la base de données de ses erreurs, de nous

familiariser avec les données et d'analyser la distribution des variables. Cette étape préalable a deux objectifs : d'une part, décrire la variable à l'aide de résumés numériques (moyenne, écart-type, médiane, minimum et maximum), d'autre part choisir correctement les tests statistiques qui vont être utilisés pour comparer les variables. Ainsi, certains tests, dits paramétriques ne peuvent être utilisés que pour comparer des variables qui suivent une distribution normale Gaussienne. D'autre part l'existence d'une relation linéaire entre chacune des variables continues indépendantes et la variable dépendante est une présupposition à l'utilisation d'une analyse par régression logistique. Pour étudier la distribution des variables continues, nous avons utilisé des résumés numériques, des graphiques et des tests de comparaison à des distributions théoriques. En ce qui concerne les résumés numériques, on distingue des paramètres de position (mode, médiane, moyenne, quartile...) et des paramètres de dispersion (étendue, intervalles interquartiles, écart-type, variance...). Il existe également des coefficients qui décrivent la forme de la distribution : le coefficient de symétrie ou coefficient de Skewness : si la distribution est symétrique ce coefficient est égal à zéro, si la distribution s'étale vers la gauche il est négatif, si la distribution s'étale vers la droite il est positif. L'autre coefficient est le coefficient d'aplatissement ou coefficient de Kurtosis : s'il est nul, la forme de la courbe est voisine de celle d'une loi normale; s'il est positif, la loi est plus pointue qu'une loi normale; s'il est négatif, la distribution de l'échantillon est plus aplatie que la loi normale. Un autre moyen pour résumer une distribution est l'utilisation de graphiques, comme l'histogramme et la boîte à moustache (box-plot). Un autre graphique intéressant est la droite de Henry ou QQ-plot. Si la distribution est normale, tous les points sont alignés sur une droite parfaite inclinée à  $45^\circ$ .

Il existe plusieurs tests statistiques pour affirmer la normalité d'une distribution. Certains ne sont pas spécifiques du diagnostic de normalité comme le test de Kolmogorov-Smirnov, d'autres comme le test Shapiro-Wilk, ont été développés spécifiquement dans ce but. Tous ces tests ont en commun d'avoir comme hypothèse nulle  $H_0$  : la distribution suit une loi Gaussienne.

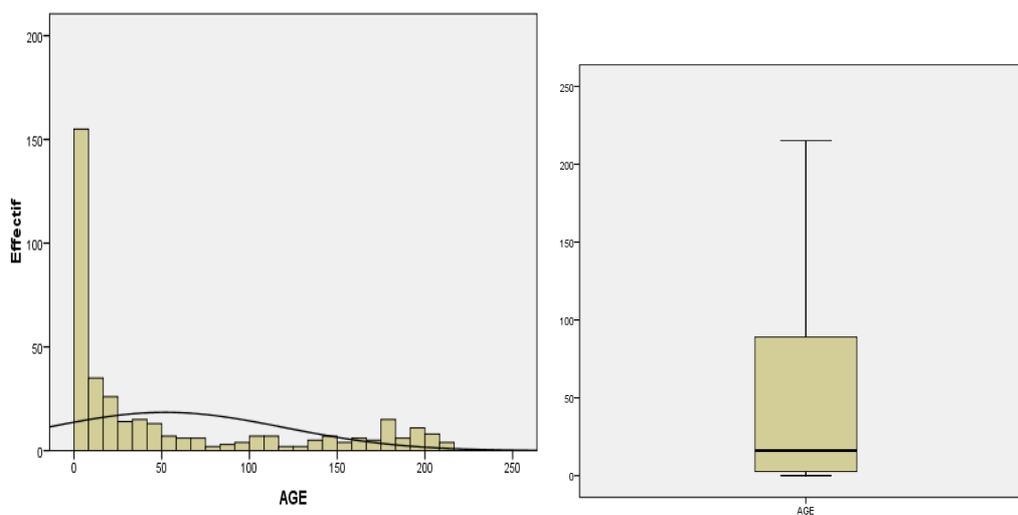
Par exemple dans notre étude, si on étudie la distribution de la variable âge selon les trois méthodes, on note que cette variable n'est pas distribuée de manière normale (Tableaux 1 et 2, Figure 3). D'après les données du tableau 1, la moyenne n'est pas proche de la médiane, et est attirée par des extrêmes vers le haut. La mesure de l'asymétrie indique que la distribution n'est pas symétrique et qu'elle s'étale plutôt sur la droite. La mesure de l'aplatissement nous indique que la distribution est plus aplatie que la courbe normale.

Tableau 1 : analyse univariée par méthode numérique pour la variable continue « âge »

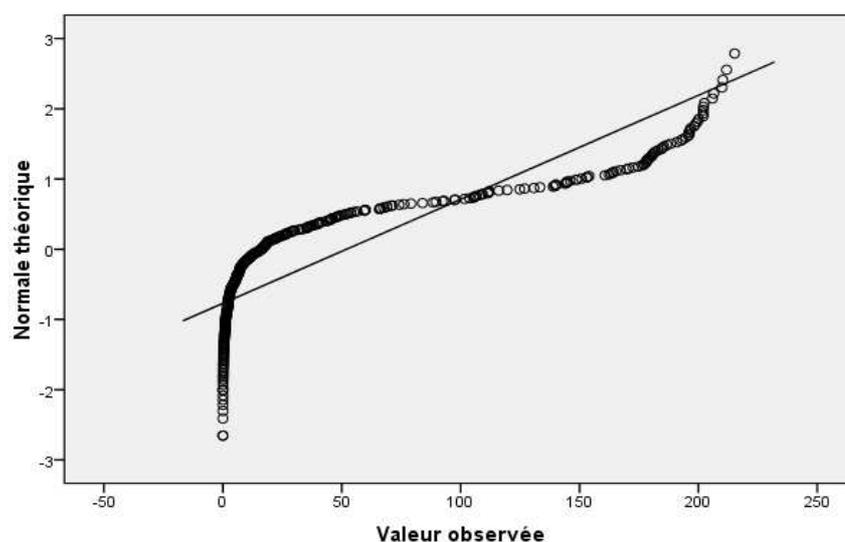
AGE		
N	Valide	375
	Manquante	0
	Moyenne	52,0395
	Médiane	16,0992
	Ecart-type	67,50961
	Asymétrie	1,178
	Erreur std. d'asymétrie	,126
	Aplatissement	-,154
	Erreur std. d'aplatissement	,251
	Minimum	,01
	Maximum	215,20

Les méthodes graphiques présentées dans la Figure 2 confirment les hypothèses évoquées par les données numériques : la distribution de la variable «âge» n'est pas normale.

Figure 3: analyse univariée par méthode graphique pour la variable continue «âge», à l'aide d'un histogramme avec répartition gaussienne, d'une boîte à moustache et du normogramme Q-Q des résidus.



**Normogramme Q-Q des résidus de AGE**



En ce qui concerne les tests statistiques présentés dans le tableau 2, l'hypothèse nulle  $H_0$  pour les 2 tests, est que la distribution de la variable étudiée est normale.  $p$  est très inférieure au risque  $\alpha=0.05$ , on peut rejeter  $H_0$  et conclure que la distribution n'est pas normale.

Tableau 2 : analyse univariée par méthode statistique pour la variable continue « âge »,

Tests de normalité						
	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
AGE	,238	375	,000	,746	375	,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Cette étape de l'analyse univariée permet d'étudier les caractéristiques de la population étudiée, tel que présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude\*

	All episodes n=360	Invasive MV ≥96 hr n=129	Invasive MV < 96 hr n=231
<b>At entry into PICU</b>			
Male gender — no, (%)	195 (54.3)	70 (35.9)	125 (64.1)
Age — months	16.7 (0-215.2)	4.4 (0.1-199.6)	30 (0-215.2)
Weight — kg	10.1 (2.2-96)	6 (2.5-66.2)	12.5 (2.2-96)
<b>Comorbidity †</b>			
Congenital heart disease — no, (%)	138 (38.3)	53 (41.1)	85 (36.8)
Neurologic disease — no, (%)	63 (17.5)	20 (15.5)	43 (18.6)
Respiratory disease — no, (%)	58 (16.1)	22 (17.1)	36 (15.6)
Prematurity‡ — no, (%)	49 (13.6)	30 (23.3)	19(8.2)
Metabolic or endocrine disease — no, (%)	23 (6.4)	10 (5.6)	13(7.8)
Cancer leukemia — no, (%)	16 (4.4)	9(7)	7 (3)
Neuromuscular disease — no, (%)	10 (2.8)	7 (5.4)	3 (1.3)
Congenital immunodeficiency — no, (%)	6 (1.7)	2 (1.6)	4 (1.7)
Other comorbidity — no, (%)	83 (23.1)	38 (29.5)	45 (19.5)
<b>Admission reason §</b>			
Respiratory distress — no, (%)	115 (31.9)	62 (42.1)	53 (22.8)
Infection — no, (%)	104 (28.9)	52 (40.3)	52 (22.5)
Cardiac surgery — no, (%)	84 (23.3)	20 (15.5)	64 (27.7)
Other elective surgery — no, (%)	49 (13.6)	15 (11.6)	34 (14.7)
Shock — no, (%)	45 (12.5)	29 (22.5)	16 (6.9)
Non traumatic coma§ — no, (%)	45 (12.5)	9 (6.9)	36 (15.5)
Traumatic brain injury	34 (9.5)	10 (7.7)	24 (10.4)
Urgent surgery (other than cardiac) — no, (%)	26 (7.2)	10 (7.8)	16 (6.9)
Renal dysfunction — no, (%)	7 (1.9)	6 (4.7)	1 (0.4)
Hematopoietic stem cell transplantation — no, (%)	6 (1.7)	5 (3.9)	1 (0.4)
Solid organ transplantation — no, (%)	4 (1.1)	1 (0.8)	3 (1.3)
PRISM score 11	6 (0-37)	10 (0-37)	5 (0-36)
PELOD score**	2 (0-52)	11 (0-52)	2 (0-32)
Non invasive ventilation before intubation — no, (%)	20 (5.6)	15 (11.6)	5 (2.2)
<b>Data between entry in PICU and 96 hours of mechanical ventilation</b>			
Respiratory dysfunction — no, (%)	315 (87.5)	125 (96.0)	191 (82.3)
Cardiovascular dysfunction — no, (%)	76 (21.1)	56 (43.4)	21 (9.0)
Hematologic dysfunction — no, (%)	69 (19.2)	49 (38.0)	21 (9.0)
Neurologic dysfunction — no, (%)	90 (25)	33 (25.6)	58 (25.0)
Renal dysfunction — no, (%)	31 (8.6)	25 (19.4)	7 (3.0)
Hepatic dysfunction — no, (%)	50 (13.9)	28 (21.7)	23 (9.9)
Gastrointestinal dysfunction — no, (%)	9 (2.5)	5 (3.9)	4 (1.7)
<b>Outcome</b>			
Death in PICU — no, (%)	26 (7.2)	26 (20.2)	0
Length of stay — days	5 (1-259)	12 ( 3-259)	3 (1-124)
Length of mechanical ventilation— hours	40.7 (0-6147)	212 (96-6147)	17.9 (0-93.6)

MV, mechanical ventilation; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

\* Results are expressed as median and range or proportion and percent.

† More than one diagnosis can be attributed to one patient.

‡ Prematurity is defined as gestational age less than 37 weeks.

§ Coma is defined as Glasgow Coma Scale  $\leq 11$

11 Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death.

\*\* Scores on the Paediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) assessment range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction.

Each organ failure or dysfunction is defined by meeting one or more criteria of each organ or system as defined by Goldstein et al(30).

MV, mechanical ventilation; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

\* Results are expressed as median and range or proportion and percent.

### c- Analyse bivariée(45-47)

On procède ensuite à l'analyse des liaisons entre chacune des variables explicatives et la variable dépendante et à celle entre les variables explicatives entre elles. Les objectifs de cette étape sont i) de générer des *odds ratio* (rapports de cotes) bruts et ainsi évaluer la force de l'association entre les variables indépendantes et la variable dépendante, ii) d'évaluer le degré de colinéarité entre deux variables explicatives, iii) de rechercher d'éventuels facteurs de confusion et iv) de choisir les variables que l'on va introduire dans le modèle logistique.

#### i) Rappel sur les tests statistiques.

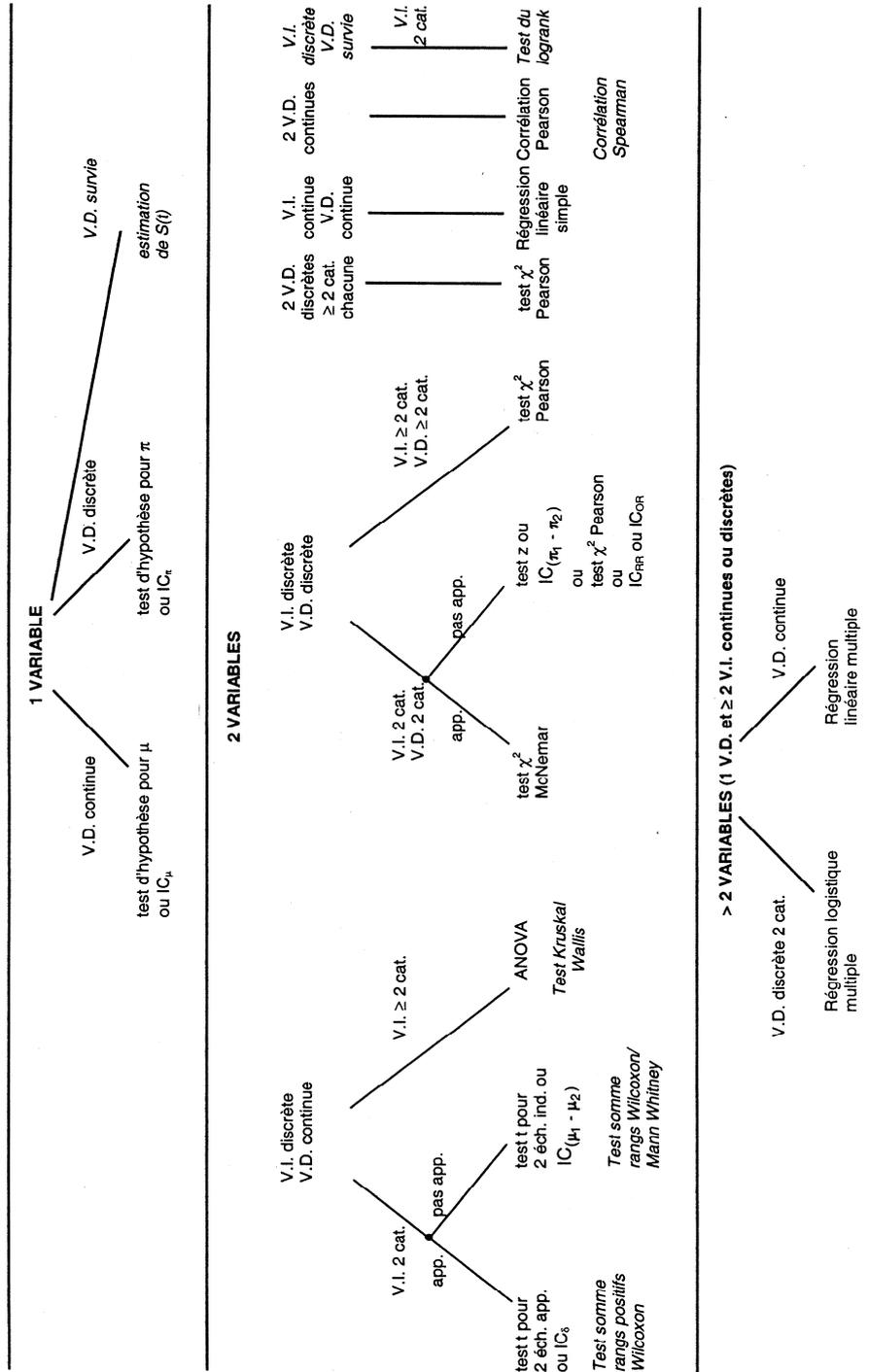
Dans la Figure 4, un résumé des différents tests statistiques est présenté (47).

Pour lire et utiliser ce résumé, il faut connaître trois choses :

- le nombre et le type de variables dépendantes et indépendantes en présence dans l'étude : est-ce que ce sont des variables continues, ordinales, catégorielles ou des variables de temps?
- l'existence d'un appariement
- la distribution des variables continues, normales ou non.

Figure 4. Résumé des procédures statistiques

TABLEAU-RÉSUMÉ DE PROCÉDURES STATISTIQUES  
(VERSION B)



Ainsi en analyse bivariée (deux variables en présence dans l'étude), plusieurs cas se présentent :

a. la variable dépendante est continue, la variable indépendante est dichotomique (catégorielle à deux catégories). S'il existe un appariement, on utilisera le test de t-apparié si la distribution est normale ou le test de Wilcoxon si la variable n'a pas une distribution normale. En l'absence d'appariement, on utilisera le test de t pour échantillon indépendant si la distribution est normale ou le test de Mann-Whitney si la distribution est anormale.

b. la variable indépendante est continue, la variable dépendante est catégorielle à plus que deux catégories : on utilisera le test de ANOVA si la distribution est normale ou le test de Kruskal-Wallis si la distribution est anormale.

c. la variable indépendante et la variable dépendante sont dichotomiques. S'il existe un appariement, on utilise le Chi-carré de Mac Nemar; s'il n'en existe pas on utilise le test du Chi-carré de Pearson.

d. la variable indépendante et la variable dépendante sont catégorielles à plus que deux catégories, on utilise le test du Chi-carré de Pearson.

e. S'il s'agit de deux variables dépendantes catégorielles, on utilise le test du Chi-carré de Pearson.

f. la variable indépendante et la variable dépendante sont continues, on utilise la corrélation de Pearson si la distribution est normale ou la corrélation de Spearman si la distribution est anormale.

g. la variable indépendante et la variable dépendante sont continues, on utilise la régression linéaire simple.

h. la variable indépendante est dichotomique et la variable dépendante est une variable de temps, on utilise le test du Logrank.

ii) Association entre les variables indépendantes et la variable dépendante(47).

Après avoir étudié la distribution des variables, lorsque les variables continues étaient distribuées selon la loi normale, nous avons fait l'analyse statistique bivariée en utilisant les tests dits paramétriques, sinon nous avons utilisés les tests non paramétriques.

Afin d'évaluer la relation entre les variables indépendantes principales continues et la variable dépendante dichotomique, nous avons utilisé le test de t pour échantillon indépendant (test paramétrique) ou le test de Mann-Whitney. Afin d'évaluer la relation entre les variables principales indépendantes catégorielles et la variable dépendante dichotomique, nous avons utilisé le test du Chi carré de Pearson (test non paramétrique par définition). Pour chacune des associations entre le facteur de risque potentiel et la variable à l'étude, nous avons estimé le risque relatif en calculant le rapport des inégalités d'exposition chez les malades et les non malades : les rapports de côtes (*odds ratio*)(48)(dans notre étude les malades sont ceux qui sont ventilés PLUS de 96 heures et les non malades ceux qui sont ventilés MOINS de 96 heures). Pour favoriser le calcul, les données sont présentées sous la forme d'un tableau de contingence avec deux colonnes et deux lignes. Conventionnellement, on présente dans les colonnes la présence ou l'absence de la maladie et en ligne l'absence ou la présence de l'exposition, tel que montrer dans la Figure 5. L'*odds ratio* (OR) s'exprime par la formule suivante :  $OR = (a/c)/(b/d)$  soit  $ad/bc$ .

Figure 5: Tableau de contingence

	Maladie		
	oui	non	
Exposition	a	b	a+b
Pas d'exposition	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

avec a = nombre d'individus exposés atteints de la maladie  
 b = nombre d'individus exposés exempts de la maladie  
 c = nombre d'individus non exposés atteints de la maladie  
 d = nombre d'individus non exposés exempts de la maladie

Par exemple pour les variables dichotomiques «sédation intraveineuse continue au jour 1 d'inclusion dans l'étude» et «durée de ventilation mécanique», le tableau de contingence est présenté Figure 6. Ainsi l'*odds ratio* est :  $(59 \times 175) / (70 \times 56) = 2.6$  ce qui signifie que les enfants sédatisés par voie intraveineuse au premier jour de ventilation mécanique invasive (premier jour d'inclusion) ont 2.6 fois plus de risque d'être ventilés plus de 96 heures que les enfants qui ne sont pas sédatisés par voie intraveineuse en continue le premier jour de ventilation.

Figure 6: Tableau de contingence permettant d'étudier la relation entre la variable indépendante dichotomique «sédation intraveineuse continue au jour 1 d'inclusion dans l'étude» et la variable dépendante dichotomique «durée de ventilation mécanique».

	Durée de ventilation invasive > 96heures		
	oui	non	
Sédation continue	59	56	115
Pas de sédation continue	70	175	245
Total	129	231	360

Après avoir réalisé cette étape, nous avons mis en évidence 21 facteurs de risque statistiquement significatifs, présentés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Facteurs de risque de ventilation mécanique invasive prolongée en analyse bivariée.**

	Invasive MV ≥ 96 hr n=129	N	P value	OR (95%IC)
<b>Demographic variables</b>				
Male gender — no. (%)	59	195	0.98	1.00 [ 0.65 – 1.55 ]
Age < 1 year — no. (%)	84	165	<0.001	3.46 [ 2.20 – 5.43 ]
Weight ≤ 10 kg — no. (%)	39	181	<0.001	3.68 [ 2.32 – 5.83 ]
Undernutrition — no. (%)	44	106	0.15	1.41 [ 0.88 – 2.25 ]
Comorbidity — no. (%)	102	255	0.011	1.93 [ 1.16 – 3.19 ]
Non invasive ventilation before intubation — no. (%)	15	20	0.001	5.95 [ 2.11 – 16.77 ]
PRISM score ≥ 10 — no. (%)†	66	114	<0.001	3.99 [ 2.50 – 6.39 ]
PELOD score ≥ 10 — no. (%)§	84	170	<0.001	3.15 [ 2.00 – 4.93 ]
<b>Therapies within 96 hours after study inclusion</b>				
NO — no. (%)	21	23	<0.001	22.26 [ 5.13 – 96.67 ]
Main airway pressure on day 1 ≥ 13 cm H <sub>2</sub> O — no. (%)	51	73	<0.001	6.21 [ 3.54 – 10.91 ]
Vasoactive drugs — no. (%) <sup>11</sup>	61	121	<0.001	2.56 [ 1.62 – 4.02 ]
Continuous sedation on day 1 — no. (%)	59	115	<0.001	2.63 [ 1.66 – 4.17 ]
Paralysing agent on day 1 — no. (%)	35	46	<0.001	7.45 [ 3.63 – 15.29 ]
<b>Organ dysfunction between PICU entry and 96 hours of MV‡</b>				
Respiratory dysfunction — no. (%)	125	315	<0.001	6.74 [ 2.35 – 19.29 ]
Acute lung injury — no. (%)	25	28	<0.001	18.27 [ 5.39 – 61.87 ]
Cardiovascular dysfunction — no. (%)	56	76	<0.001	8.09 [ 4.55 – 14.39 ]
Pulmonary hypertension — no. (%)	22	32	<0.001	4.54 [ 2.08 – 9.94 ]
Neurologic dysfunction — no. (%)	33	90	0.85	1.04 [ 0.64 – 1.72 ]
Hematologic dysfunction — no. (%)	49	69	<0.001	6.46 [ 3.62 – 11.54 ]
Renal dysfunction — no. (%)	25	31	<0.001	9.01 [ 3.59 – 22.64 ]
Hepatic dysfunction — no. (%)	28	50	0.001	2.63 [ 1.44 – 4.83 ]
Gastrointestinal dysfunction — no. (%)	5	9	0.21	2.29 [ 0.60 – 8.68 ]
<b>Biologic variables between PICU entry and 96 hours of MV</b>				
Hypophosphoremia — no. (%)	18	36	0.06	1.91 [ 0.96 – 3.83 ]
Hypocalcemia — no. (%)	16	25	0.002	3.50 [ 1.49 – 8.15 ]
Hypomagnesemia — no. (%)	45	86	<0.001	2.48 [ 1.51 – 4.07 ]

MV, mechanical ventilation; invasive MV ≥ 96 hours, number of patients ventilated 96 hours and more; N, total number of patient with this factor; OR, estimated odds ratio, CI, confidence interval, NO, Nitric oxide, PICU pediatric intensive care unit.

\* Plus-minus values are means ± SD. Percentage may not sum to 100 because of rounding.

† Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death(10).

‡ Organ dysfunction was determined using definitions advocated by Goldstein et al(30).

§ Scores on the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) assessment range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction(11, 12).

<sup>11</sup> Agents included dobutamine, dopamine (at least 5 µg per kilogram of body weight per minute), epinephrine, milrinone, nitroglycerin, nitroprusside, norepinephrine, phenylephrine, and vasopressin

### iii) Étude de la multicollinéarité.(49)

La force des analyses multivariées est leur capacité à déterminer comment de multiples variables indépendantes qui sont reliées les unes aux autres, sont associées à un *outcome* ou issue. On parle de multicollinéarité lorsque deux variables ou plus sont fortement reliées entre elles ce qui risque d'empêcher une bonne analyse de la contribution des variables explicatives au modèle logistique.

Pour évaluer la multicollinéarité entre 2 variables continues, on utilise le coefficient de corrélation de Pearson  $r$  (distribution normale) ou le coefficient de corrélation de Spearman  $s$ . Le présupposé à l'utilisation de ce test est que la relation entre les deux variables est linéaire. Le coefficient de corrélation peut prendre toutes les valeurs entre -1 et 1. Quand il est égal à 1 l'une des variables est fonction linéaire croissante de l'autre variable et s'il est égal à -1, l'une des variables est fonction linéaire décroissante de l'autre variable. Les valeurs intermédiaires renseignent sur le degré de dépendance linéaire entre les deux variables. Plus le coefficient est proche des valeurs extrêmes -1 et 1, plus la corrélation entre les variables est forte ; Si le coefficient est égal à 0, les variables sont linéairement indépendantes. Par convention, on dira que la relation entre X et Y est parfaite si  $r = 1$ , très forte si  $r > 0.8$ , forte si  $r$  se situe entre 0.5 et 0.8, d'intensité moyenne si  $r$  se situe entre 0.2 et 0.5, faible si  $r$  se situe entre 0 et 0.2 et nulle si  $r = 0$ .

Il faut préciser que le coefficient de corrélation n'est pas sensible aux unités de chacune des variables. Ainsi, par exemple, le coefficient de corrélation entre l'âge et le poids d'un individu sera identique que l'âge soit mesuré en semaines, en mois ou en années.

Pour évaluer à quel point les variables indépendantes sont corrélées entre elles, on réalise une matrice de corrélation avec toutes les variables indépendantes. En général, lorsque le coefficient est supérieur à 0.9, il y a de fortes chances d'avoir un problème de multicollinéarité, lorsqu'il est inférieur à 0.8, cela ne pose pas de problème. Entre 0.8 et 0.9 on se trouve dans une zone grise. Ici nous avons calculé des coefficients de corrélation simple entre deux variables sans ajustement pour les autres variables. C'est pourquoi de nombreux programmes d'analyses multivariées, génèrent une matrice de corrélation pour les paramètres estimés. Ainsi chaque estimé est ajusté l'un avec l'autre ce qui rend la mesure de corrélation des variables plus juste. Les mêmes seuils sont utilisées que pour la corrélation simple : lorsque le coefficient est supérieur à 0.9, il y a de fortes chances d'avoir un problème de multicollinéarité, lorsqu'il est inférieur à 0.8, cela ne pose pas de problème. Entre 0.8 et 0.9 on se trouve dans une zone grise.

Pour exemple, voici la matrice de corrélation simple (Tableau 6) et la matrice de corrélation ajustée (Tableau 7), pour quelques variables de notre étude. Comme les variables ne sont pas distribuées normalement, nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Spearman (Tableau 5).

**Tableau 5 : étude de la distribution des variables continues «âge», «poids», «PRISM», «PELOD» et «pression moyenne à J1».**

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	Signification	Statistique	ddl	Signification
POIDS poids à l'admission	,238	360	,000	,758	360	,000
AGE Age en mois	,237	360	,000	,749	360	,000
PRISM score de PRISM	,170	360	,000	,871	360	,000
PELOD score de PELOD	,264	360	,000	,796	360	,000
PMOY_J1 pression moyenne dans les voies aériennes J1	,208	349	,000	,507	349	,000

a. Correction de signification de Lilliefors

**Tableau 6 : Matrice de corrélation simple pour les variables continues « âge », « poids », « PRISM », « PELOD » et « pression moyenne à J1 ».**

		Corrélations					
			POIDS poids à l'admission	AGE Age en mois	PRISM score de PRISM	PELOD score de PELOD	PMOY_J1 pression moyenne dans les voies aériennes J1
Rho de Spearman	POIDS poids à l'admission	Coefficient de corrélation	1,000	,950**	-,197**	-,048	-,098
		Sig. (bilatérale)		,000	,000	,368	,067
		N	360	360	360	360	349
AGE Age en mois	AGE Age en mois	Coefficient de corrélation	,950**	1,000	-,213**	-,074	-,109*
		Sig. (bilatérale)	,000		,000	,160	,042
		N	360	360	360	360	349
PRISM score de PRISM	PRISM score de PRISM	Coefficient de corrélation	-,197**	-,213**	1,000	,493**	,350**
		Sig. (bilatérale)	,000	,000		,000	,000
		N	360	360	360	360	349
PELOD score de PELOD	PELOD score de PELOD	Coefficient de corrélation	-,048	-,074	,493**	1,000	,167**
		Sig. (bilatérale)	,368	,160	,000		,002
		N	360	360	360	360	349
PMOY_J1 pression moyenne dans les voies aériennes J1	PMOY_J1 pression moyenne dans les voies aériennes J1	Coefficient de corrélation	-,098	-,109*	,350**	,167**	1,000
		Sig. (bilatérale)	,067	,042	,000	,002	
		N	349	349	349	349	349

\*\* La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

\* La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral).

Tableau 7 : Matrice de corrélation ajustée pour les variables continues « âge », « poids», « PRISM », « PELOD » et « pression moyenne à J1 ». En réalité il faudrait également ajouté les variables catégorielles.

		Matrice de corrélation					
		Constant	POIDS	AGE	PRISM	PELOD	PMOY_J1
Etape 1	Constant	1,000	-,164	,119	-,113	-,083	-,846
	POIDS	-,164	1,000	-,915	,023	-,085	-,014
	AGE	,119	-,915	1,000	-,004	,051	-,030
	PRISM	-,113	,023	-,004	1,000	-,488	-,177
	PELOD	-,083	-,085	,051	-,488	1,000	-,012
	PMOY_J1	-,846	-,014	-,030	-,177	-,012	1,000

Ce que nous pouvons observer ici c'est que seules les variables «âge» et «poids» sont fortement corrélées. Cependant d'une manière générale, l'étude de la relation entre des variables, quelles qu'elles soient, doit s'accompagner de graphiques descriptifs, exhaustifs ou non dans l'appréhension des données, pour éviter de subir les limites purement techniques des calculs. Néanmoins, dès qu'il s'agit de s'intéresser à des liaisons entre de nombreuses variables, les représentations graphiques peuvent ne plus être possibles ou être au mieux illisibles. Les calculs, comme ceux évoqués jusqu'à présent et donc limités par définition, nous aident alors à simplifier les interprétations que nous pouvons donner des liens entre nos variables, et c'est bien là leur intérêt principal. Il restera alors à vérifier que les principales hypothèses nécessaires à leur bonne lecture soient validées avant une quelconque interprétation et qu'elles ont un sens clinique dans notre cas. Par exemple, nous avons deux variables «PELOD» et «PRISM». Le PELOD est un score de sévérité qui évalue les dysfonctions d'organe, le PRISM est un score de mortalité. Entre les deux il existe une relation linéaire statistiquement significative ( $p < 0.001$ ) et une corrélation positive moyenne ( $r = 0.49$ ). Selon ce qui a été dit

précédemment on devrait pouvoir entrer les deux variables dans le modèle multivarié. Cependant quand on regarde les différents items de ces deux scores, on se rend compte que de nombreux items sont présents dans les deux scores. Il existe donc une certaine colinéarité entre les deux variables même si elle n'est pas très forte statistiquement. Nous avons choisi de conserver uniquement le score de mortalité PRISM vu que dans la littérature adulte, c'est le score de mortalité APACHE(50) qui est utilisé et non pas un score de sévérité.

Si on retrouve des variables fortement corrélées, plusieurs solutions sont possibles : premièrement omettre la variable, dans ce cas, il est conseillé d'omettre celle qui est théoriquement la moins importante ou celle pour laquelle on a le plus de valeurs manquantes, ou pour laquelle l'erreur sur la mesure est la plus importante. C'est ce que nous avons fait pour les variables «âge» et «poids» car dans la littérature adulte qui concerne notre sujet (peu de littérature pédiatrique à notre connaissance), c'est l'«âge» qui est utilisé et non le «poids» nous avons donc gardé la variable «âge». Nous sommes cependant conscients de l'intérêt de la variable poids en pédiatrie qui reflète les difficultés à prendre du poids (*failure to thrive*) qui est représentative de comorbidité.

Deuxièmement, on peut créer une nouvelle variable avec une close ou/et. C'est ce que nous avons fait avec les variables antécédents. En effet, dans le *case report form*, les questions portaient sur les antécédents par systèmes (respiratoire, cardiaque neurologique etc.) avec des réponses oui/non pour chaque. Nous avons choisi de créer une variable «comorbidité» dichotomique oui/non permettant de colliger l'ensemble des données sur les antécédents des patients. Ainsi nous avons gardé une seule variable et non seize.

Troisièmement on peut créer une nouvelle variable avec une échelle de possibilités. C'est une technique souvent utilisée en sociologie ou en psychologie.

iv) Facteurs de confusion.(48)

Pour évaluer si un facteur est un facteur de confusion ou non, on peut évaluer s'il existe une association entre le facteur confondant et l'exposition ainsi qu'une association entre le facteur confondant et le devenir (*outcome*) tel que présenté Figure 1.

Pour ce faire on utilise les tests statistiques appropriés tels que présentés dans le paragraphe i) de ce chapitre et résumés Figure 4.

Dans notre modèle théorique, trois facteurs semblent pouvoir être des facteurs de confusion potentiels : l'âge, la dénutrition et les comorbidités. Prenons par exemple l'âge : il faut vérifier que l'âge est un facteur de risque d'être ventilé plus que 96 heures et que l'âge est associé aux variables centrales d'intérêt définies dans le modèle : «Sédation continue à J1», «Pression moyenne dans les voies aériennes  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O à J1» et «Ventilation non invasive avant intubation».

Ainsi l'«âge» n'étant pas distribué de manière normale, nous avons utilisé des tests non paramétriques (tests de Mann Whitney et corrélation de Spearman). Les résultats des tests statistiques sont présentés dans le tableau 8.

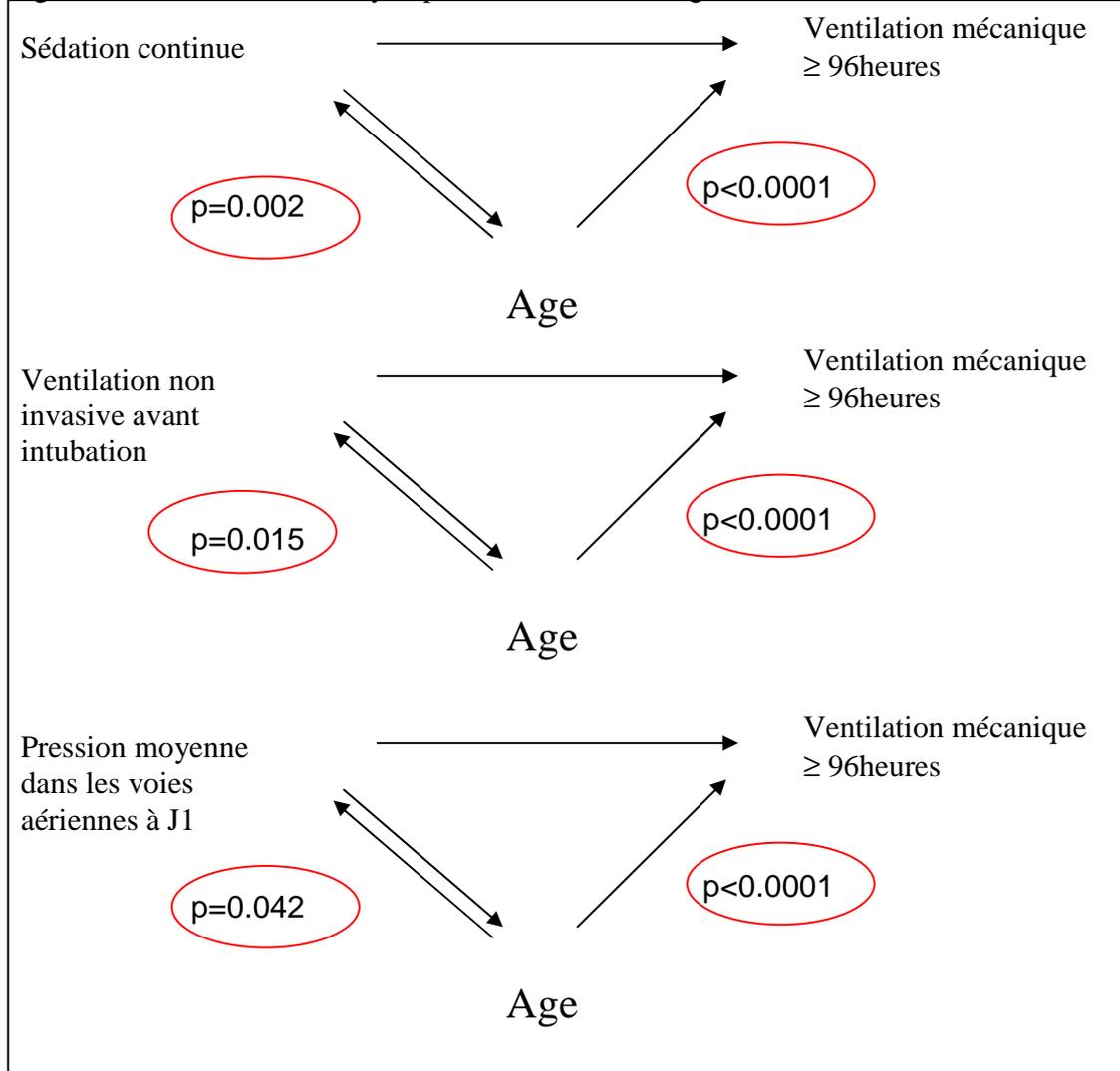
Tableau 8 : Résultats de l'analyse statistique pour l'étude de l'«âge» comme facteur de confusion

	p			
	Ventilation 96heures	> Ventilation non invasive	Sédation continue	Pression moyenne voies aériennes
Age	< 0.0001	0.015	0.002	0.042

Ainsi l'«âge» est probablement un facteur de confusion en analyse bivariée ce qui peut se résumer comme présenté dans la Figure 7 : en effet l'«âge» est bien un facteur de risque de ventilation prolongée puisque  $p < \alpha = 0.05$  et qu'il existe une association entre l'«âge» la variable explicative («Sédation continue à J1», «Pression moyenne dans les voies aériennes  $\geq 13$  cm H<sub>2</sub>O à J1» et «Ventilation non invasive avant intubation».) puisque  $p < \alpha = 0.05$ . Certains auteurs préconisent d'utiliser un seuil  $\alpha$  plus élevé comme  $\alpha = 0.01$  pour ne pas manquer un facteur de confusion.

Ceci sera à vérifier dans le modèle multivarié.

Figure 7 : Résumé de l'analyse pour l'étude de l'« âge » comme facteur de confusion



Si on fait le même travail avec les variables «dénutrition» et «Comorbidité», «dénutrition» n'est pas un facteur de risque de ventilation prolongée puisque  $p > \alpha = 0.05$ . Quant à la variable «comorbidité», c'est un facteur de risque de ventilation prolongée puisque  $p > \alpha = 0.05$ ; par contre elle n'est associée qu'à la variable explicative «Sédation continue à J1». Ce ne seront probablement pas des facteurs de confusion mais ce sera à reconsidérer dans le modèle multivarié comme nous le verrons plus tard.

Tableau 9 : Résultats de l'analyse statistique pour l'étude des variables « dénutrition » et « comorbidité » comme facteur de confusion.

	p			
	Ventilation 96heures	> Ventilation non invasive	Sédation continue	Pression moyenne voies aériennes
Dénutrition	0.147	0.02	0.13	0.17
Comorbidités	0.01	0.15	0.001	0.215

v) Variables à introduire dans le modèle logistique(51).

La taille de l'échantillon nécessaire pour réaliser une analyse multivariée repose sur les mêmes principes que pour une analyse bivariée à savoir la taille de l'effet qu'on essaye de démontrer. L'échantillon doit être plus important pour mettre en évidence une différence modérée que pour montrer une association forte entre une variable indépendante et l'*outcome*. Il existe des logiciels permettant de déterminer le nombre de patients nécessaires. Une règle souvent utilisée en régression logistique consiste à dire que pour chaque variable que l'on souhaite incorporer dans le modèle, 10 événements sont nécessaires. Dans notre étude, nous avons besoin de dix épisodes de ventilation prolongée pour introduire une variable indépendante dans le modèle(52). Selon le modèle théorique de notre étude, nous souhaitons inclure au moins 7 variables indépendantes et au maximum 12 si nous incorporons les variables de dysfonction. De ce fait dans le groupe ventilation prolongée, nous avons besoin d'au moins 70 épisodes. Le choix des variables à introduire dans le modèle logistique repose sur un « mélange » de connaissances scientifiques du problème, d'utilisation de méthodes statistiques et d'expérience et de bon sens. L'objectif est de parvenir au «meilleur» modèle pour la

question que l'on se pose avec prises en compte des variables scientifiquement importantes, contrôle des phénomènes de confusion et stabilité des résultats permettant leur extrapolation. Un équilibre doit être trouvé entre d'une part trop de facteurs pris en compte ce qui pourrait entraîner une perte de puissance, un sur-ajustement ou la génération de résultats instables donc moins interprétables et d'autre part une insuffisance du nombre de facteurs pris en compte conduisant à une possible confusion résiduelle, à une moins bonne adéquation du modèle.

Ainsi les variables indépendantes qui vont être incluses dans le modèle logistique sont les facteurs de risques d'intérêt et les variables qui jouent potentiellement un rôle de confusion entre les variables d'intérêt et la variable dépendante, telle que résumé dans le modèle théorique. Seront exclues les variables redondantes, les variables dont la collecte retrouve plus de 3% de données manquantes et les variables qui font parties intégrantes du schéma causal. Trois types de variables vont être intégrés dans un modèle de départ:

- celles pour lesquelles l'association avec la variable dépendante dans l'analyse bivariée est suffisamment forte sans toutefois être trop stricte afin de ne pas omettre d'éventuels facteurs de confusion<sup>(39)</sup> ( $p \leq 0.1$  voire 0.2, et non pas 0.05, seuil habituellement retenu);
- celles qui ont un intérêt clinique avéré en dehors de tout critère d'association que l'on appelle variables forcées
- les variables confondantes décrites dans la littérature ou mise en évidence à l'analyse bivariée.

#### d- Modèle logistique final(40)

##### i) modèle initial

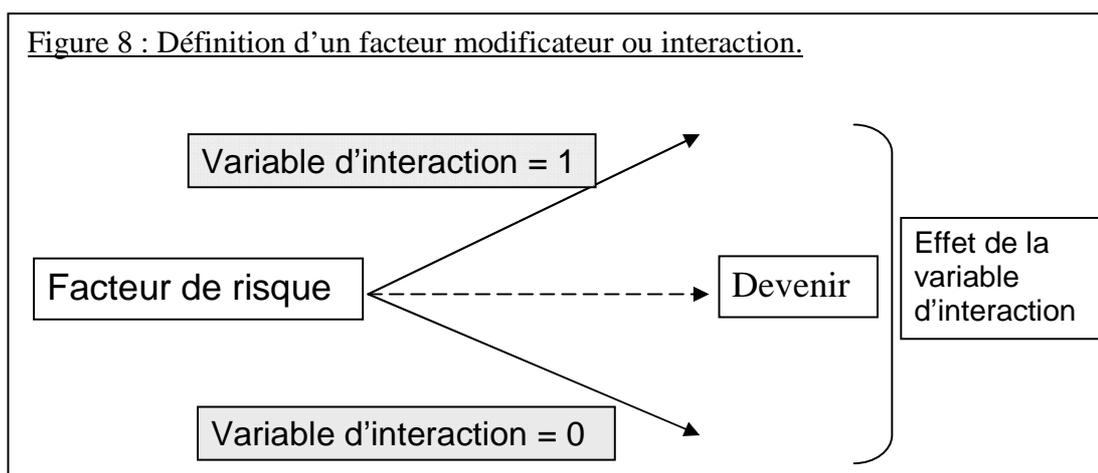
Dans le modèle initial, on retrouve les variables suivantes :

- l'âge < 12 mois qui est, selon le modèle théorique et l'analyse bivariée, une possible variable de confusion,
- le PRISM x l'utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1 qui est possiblement une variable d'interaction selon le modèle théorique, ce qui va être expliqué un peu plus loin au paragraphe ii).
- l'utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1, le recours à la ventilation non invasive avant intubation et la pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1 qui sont les variables centrales d'intérêt, tel que présenté dans le modèle théorique.
- la durée de ventilation mécanique qui est la variable à l'étude.

Plusieurs stratégies sont possibles pour parvenir à un modèle final qui devra porter le maximum d'informations tout en ayant un nombre limité de variables afin de faciliter l'interprétation: les plus employées sont les procédures dites «pas à pas descendantes ou pas à pas ascendantes». Nous avons choisi d'utiliser une autre méthode de modélisation en forçant les variables selon la stratégie suivante(53): après la spécification des variables permettant d'aboutir à un modèle initial le plus large, nous avons évalué l'interaction, la confusion et la linéarité des variables continues dans le logit et avons aboutit au modèle final. Le modèle est formulé de manière hiérarchique.

ii) Interaction(48, 51, 54-56).

Un phénomène d'interaction (Figure 8) apparaît quand la force de l'association entre une variable indépendante et la variable dépendante diffère de façon importante d'une strate à l'autre. On parle également d'effet modificateur de la variable d'interaction sur la relation existant entre les variables explicatives et la variable à l'étude. Lorsque l'effet est plus grand qu'attendu, on parle d'interaction positive (synergisme); lorsque l'effet est plus faible qu'attendu, on parle d'interaction négative (antagonisme). Il ne faut pas confondre interaction et confusion. L'existence d'une variable d'interaction permet de mettre en évidence des sous groupes à plus haut risque par exemple.



Une première manière d'appréhender l'existence d'une variable d'interaction est de regarder comment se comporte la mesure d'association entre deux variables en présence d'une troisième variable, c'est-à-dire en utilisant la stratification. Par exemple dans notre étude, analysons si la relation entre la variable «sédation intraveineuse continue à J1» et la variable «durée de ventilation  $\geq$  96 heures» est modifiée par une troisième variable «PRISM». Pour cela, plusieurs étapes sont nécessaires i) le facteur d'interaction

potentiel doit être réparti en catégories. Nous avons choisi de manière arbitraire de la catégoriser en 5 catégories; ii) calculer le risque relatif global; iii) comparer les estimations propres à chaque catégorie. Les résultats sont présentés dans le tableau 10. Les estimations des différentes catégories semblent différer et un effet modificateur semble être présent. Nous allons le vérifier dans l'analyse multivariée.

**Tableau 10 : Mise en évidence d'une interaction par stratification : Rôle du score de PRISM sur l'association entre «sédation intraveineuse continue à J1 et durée de ventilation mécanique  $\geq 96$  heures.**

PRISM	Sédation continue	Ventilation $\geq 96$ heures	Ventilation $< 96$ heures	total	<i>Odds ratio</i> et intervalle de confiance à 95%
0 $\leq$ 5	Oui	12	18	30	3.37 [1.36-8.35]
	Non	16	81	97	
	total	28	99	127	
5 $\leq$ 10	Oui	12	21	33	1.5 [0.67-3.70]
	Non	23	63	86	
	total	35	84	119	
10 $\leq$ 15	Oui	15	8	23	3.35 [1.14-9.85]
	Non	14	25	39	
	total	29	33	62	
15 $\leq$ 20	Oui	11	9	20	0.27 [0.46-1.59]
	Non	9	2	11	
	total	20	11	31	
> 20	Oui	9	0	9	
	Non	8	4	12	
	total	17	4	21	
total	Oui	59	56	115	2.63 [1.66-4.2]
	Non	70	175	245	
	total	129	231	360	

En pratique, pour mettre en évidence une interaction dans le modèle logistique, on va comparer deux modèles à l'aide d'un test statistique : le test du Likelihood Ratio. Le premier modèle contient les variables centrales d'intérêt («utilisation de la sédation

intraveineuse continue au Jour 1», «ventilation non invasive avant intubation» et «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1»), l'«âge» et les «comorbidités» et le second modèle contient les mêmes variables y compris «PRISM» et «utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1» et la variable d'interaction «PRISM x Utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1». L'hypothèse nulle est qu'il n'y a pas de différence entre les deux modèles; à ce moment-là, il ne sera pas nécessaire de garder la variable potentielle d'interaction dans le modèle final.

Voici les résultats pour notre exemple dans le tableau 11 :

**Tableau 11 : Mise en évidence d'une interaction par régression logistique : Rôle du score de PRISM sur l'association entre «sédation intraveineuse continue à J1 et durée de ventilation mécanique  $\geq 96$  heures.**

**Tests de spécification du modèle**

		Khi-deux	ddl	Signif.
Etape 1	Etape	,053	1	,818
	Bloc	,053	1	,818
	Modèle	88,003	7	,000

Ici on regarde, si le bloc complet apporte quelques choses de plus au bloc sans variables d'interaction. Ici p-value = 0.818, ce qui est très supérieur à  $\alpha=0.05$ . Ainsi on accepte  $H_0$ . Donc, cette variable d'interaction ne sera pas gardée dans le modèle final.

### iii) Confusion(56)

Comme nous l'avons revu précédemment, le biais de confusion est une distorsion dans l'effet apparent de l'exposition sur la maladie, résultant de différences de risques de maladie entre les groupes exposés et non exposés qui ne sont pas dues à l'exposition. Plus tôt, dans l'analyse bivariée nous avons regardé quels pouvaient être les facteurs potentiels de confusion. Maintenant nous allons regarder le comportement de ces

facteurs dans le modèle multivarié ce qui est plus facile dans un modèle ne contenant pas d'interaction. Nous ne verrons pas ici l'évaluation des facteurs de confusion en présence d'interaction dans le modèle.

Tout comme pour appréhender l'existence d'une interaction, deux modèles vont être comparés : le premier incluant l'ensemble des variables centrales d'intérêt («utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1», «ventilation non invasive avant intubation» et «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1») et l'autre incluant ces mêmes variables et le facteur de confusion c'est-à-dire l'âge. Les *odds ratio* vont être générés pour les deux modèles. Si on observe une modification de plus de 10% sur les *odds ratio* entre les deux modèles on peut conclure que «âge» est une variable de confusion. Les résultats pour «âge» dans notre étude sont présentés tableau 12 :

**Tableau 12 : Mise en évidence d'un facteur de confusion par régression logistique : Rôle de l'«âge» sur l'association entre les variables indépendantes «utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1», «ventilation non invasive avant intubation» et «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1» et la durée de ventilation mécanique  $\geq 96$  heures.**

Le premier tableau présente le codage des variables dans SPSS, le deuxième présente les résultats dans un modèle sans l'âge. Les OR sont affichés dans la colonne Exp ( $\beta$ ). Dans le second tableau sont présentés les résultats après introduction de l'âge dans le modèle.

**Codages des variables nominales**

		Fréquence	Codage des paramètres (1)
ATCDouinon comorbidités	0 non	102	,000
	1 oui	247	1,000
VNI_PREIET ventilation non invasive avant intubation	0 non	330	,000
	1 oui	19	1,000
CONTJ1_OUINON sédation intraveineuse continue à J1	0 non	235	,000
	1 oui	114	1,000

**Variables dans l'équation**

	B	E.S.	Wald	ddl	Signif.	IC pour Exp(B) 95,0%		
						Exp(B)	Inférieur	Supérieur
Etape 1 CONTJ1_OUINON(1)	,594	,272	4,779	1	,029	1,810	1,063	3,082
PMOY_J1	,108	,041	7,079	1	,008	1,114	1,029	1,206
VNI_PREIET(1)	1,830	,582	9,902	1	,002	6,235	1,994	19,492
PRISM	,098	,020	22,669	1	,000	1,102	1,059	1,148
ATCDouinon(1)	,524	,294	3,163	1	,075	1,688	,948	3,006
Constante	-3,226	,509	40,156	1	,000	,040		

**Variables dans l'équation**

	B	E.S.	Wald	ddl	Signif.	IC pour Exp(B) 95,0%		
						Exp(B)	Inférieur	Supérieur
Etape 1 CONTJ1_OUINON(1)	,490	,276	3,149	1	,076	1,633	,950	2,807
PMOY_J1	,117	,042	7,919	1	,005	1,124	1,036	1,220
VNI_PREIET(1)	1,659	,583	8,093	1	,004	5,255	1,675	16,484
PRISM	,095	,021	21,122	1	,000	1,099	1,056	1,148
ATCDouinon(1)	,381	,302	1,588	1	,208	1,463	,810	2,644
AGE	-,006	,002	7,966	1	,005	,994	,989	,996
Constante	-2,875	,527	29,801	1	,000	,056		

Nous observons une modification de l'*odds ratio* de plus de 10% entre les 2 modèles pour les variables, «ventilation non invasive avant intubation» et «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1» et «comorbidité», et d'environ 10% pour «utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1». L'âge agit donc comme un facteur de

confusion. En pratique, cela ne change rien car «âge» est un facteur de risque de ventilation invasive de plus de 96 heures et qu'il sera intégré au modèle final.

iv) Linéarité(51)

Avant de donner le modèle final, nous devons réfléchir à garder les variables continues comme telles ou à les catégoriser. Une des présuppositions à l'utilisation du modèle logistique est la linéarité des variables continues dans le logit; ainsi si les variables ne sont pas linéaires, nous devrions les catégoriser. Nous allons étudier le comportement des variables «âge», «PRISM» et «Pression moyenne dans les voies aériennes» et décider comment nous allons les garder dans le modèle final.

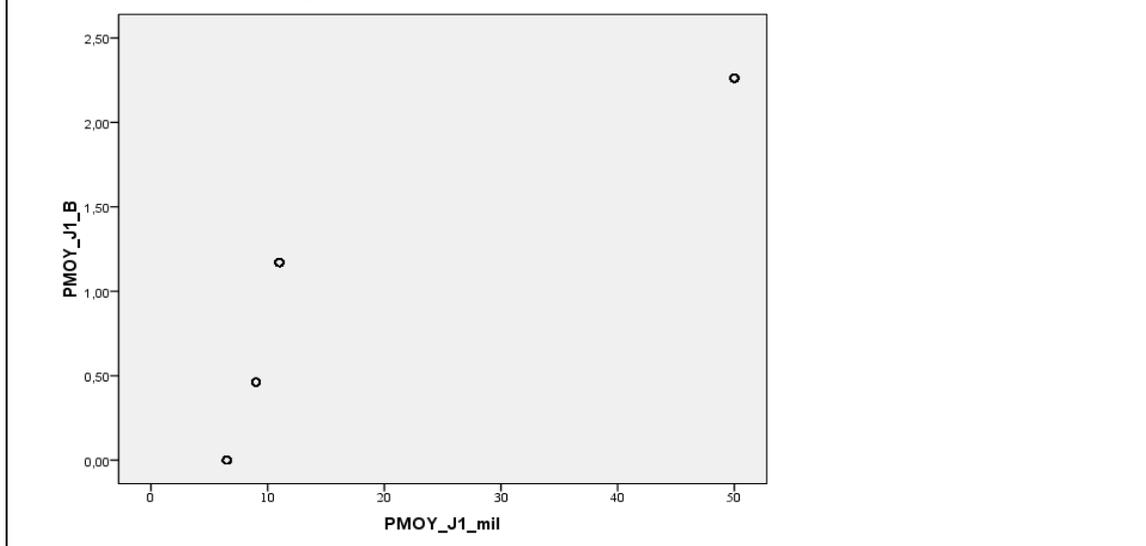
Pour cela plusieurs étapes sont nécessaires : d'abord la variable continue va être catégorisée en 4 catégories selon les quartiles par exemple, puis les *odds ratio* avec la variable en quartiles vont être générés en utilisant le premier quartile comme référence et enfin un graphe avec la valeur milieu pour chaque quartiles et la valeur du coefficient  $\beta$  dans le modèle logistique va être réalisé. Si la relation observée visuellement est linéaire, on peut garder la variable continue comme telle, si la relation n'est pas linéaire, la variable continue doit être catégorisée soit selon les quartiles soit selon une certaine réalité pratique.

Prenons l'exemple de la variable «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1» :

La première étape consiste à catégoriser la variable selon les quartiles donc en 4 catégories. La deuxième étape consiste à générer les coefficients  $\beta$  pour chaque catégorie.

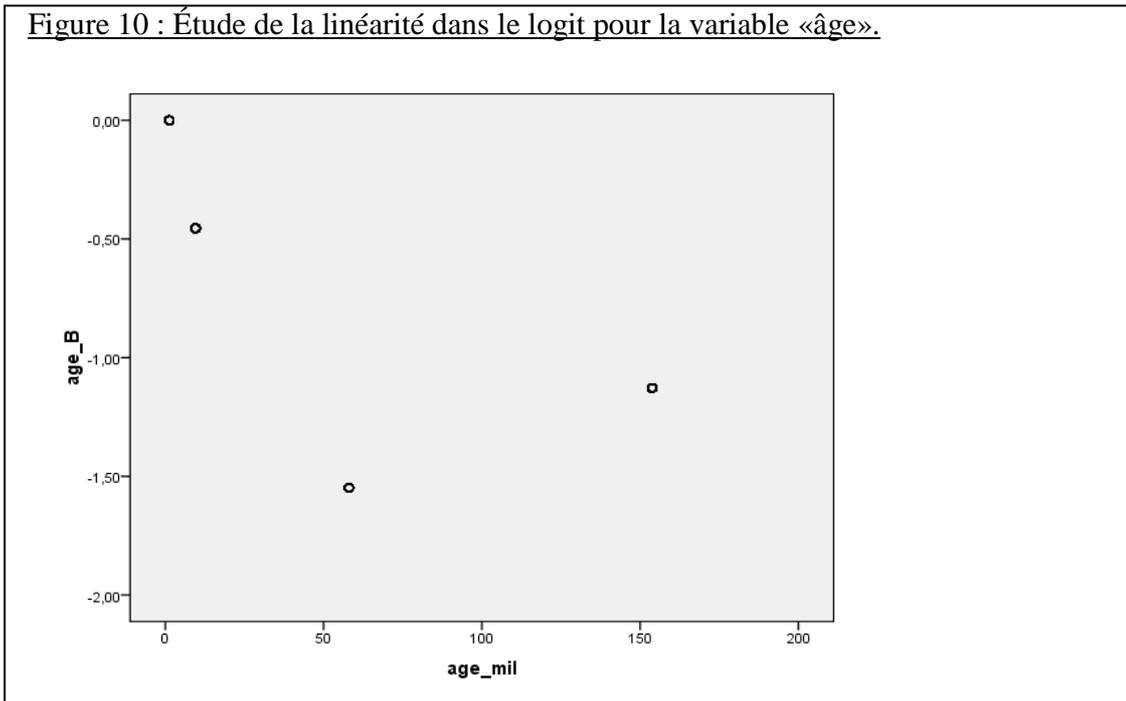
Ensuite on construit le graphique avec le coefficient  $\beta$  en ordonnée et la valeur milieu dans le quartile en abscisse. Les résultats pour «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1» sont présentés Figure 9. On remarque que la relation n'est pas linéaire. On choisit de ce fait de catégoriser la variable. En raison de l'aspect du graphique on choisit de la dichotomiser avec comme valeur seuil 13 cmH<sub>2</sub>O. Ceci était également intéressant car cette valeur a été définie comme un facteur de gravité dans les œdèmes pulmonaires lésionnels(57, 58).

Figure 9 : Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1».



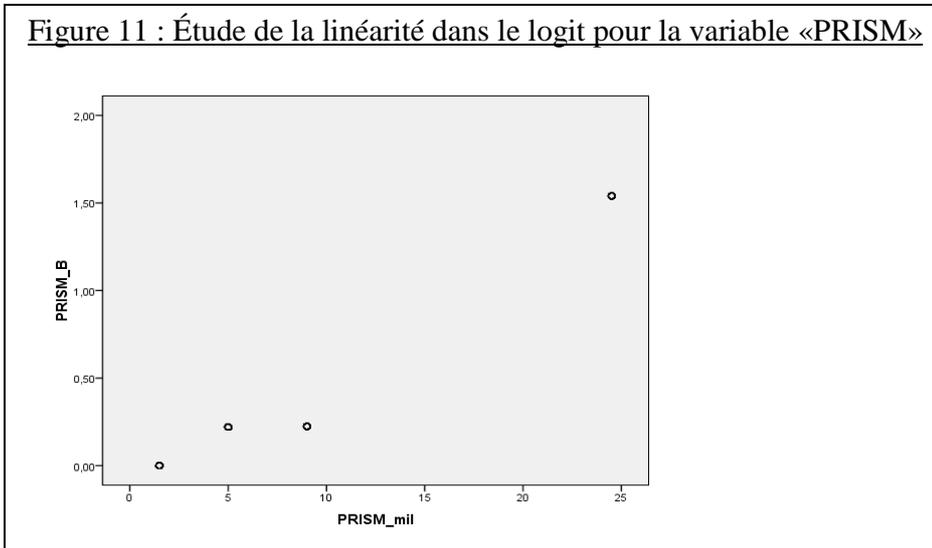
Le même travail a été réalisé pour la variable « âge » que nous avons dichotomisée avec pour seuil 12 mois (Figure 10). Ce seuil a été choisi plus pour des raisons cliniques et physiologiques que pour la forme du graphique.

Figure 10 : Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «âge».



Quant à la variable «PRISM» nous avons choisi de la catégoriser en 5 catégories du fait de la relation exponentielle entre coefficient et la valeur milieu de la catégorie (Figure 11).

Figure 11 : Étude de la linéarité dans le logit pour la variable «PRISM»



e-modèle final.

Ainsi les variables qui seront entrées dans le modèle final sont :

- l'âge deux catégories (< 12 mois et ≥ 12 mois),
- le PRISM cinq catégories (< 5, entre 5 et 10, entre 10 et 15, entre 15 et 20 et ≥ 20),
- l'utilisation de la sédation intraveineuse continue au Jour 1, dichotomique (oui/non),
- le recours à la ventilation non invasive avant intubation, dichotomique (oui/non),
- la pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1 catégorisé en deux catégories (< 13 cm H<sub>2</sub>O et ≥ 13 cm H<sub>2</sub>O)
- Comorbidité, dichotomique (oui/non),
- la durée de ventilation mécanique ≥ 96 heures, dichotomique (oui/non).

Les résultats finaux sont présentés tableau 13

**Tableau 13 : Facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée : régression logistique**

	OR	95% CI
Age		
≥ 12 months	1.0 (ref.)	
< 12 months	3.27	[ 1.90 – 5.63 ]
PRISM score †		
<5	1.0 (ref.)	
≥5 - <10	1.00	[ 0.52 – 1.91 ]
≥10 - <15	2.03	[ 0.96 – 4.26 ]
≥15 - <20	3.41	[ 1.31 – 8.89 ]
≥20	9.26	[ 2.49 – 34.42 ]
Continuous intravenous sedation on day 1		
No	1.0 (ref.)	
Yes	1.75	[ 1.00 – 3.05 ]
Mean airway pressure on day 1		
< 13 cm H <sub>2</sub> O	1.0 (ref.)	
≥ 13 cm H <sub>2</sub> O	5.92	[ 3.08 – 11.36 ]
Non invasive ventilation before intubation		
No	1.0 (ref.)	
Yes	6.56	[ 1.99 – 21.63 ]
Comorbidity		
No	1.0 (ref.)	
Yes	1.53	[ 0.84 – 2.98 ]

OR, estimated *odds ratio*.; CI, confidence interval; ref, reference.

† Scores on the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) assessment range from 0 to 76, with higher scores indicating a greater risk of death.

#### f- Qualité de l'ajustement du modèle aux données(51, 59)

La dernière étape dans la construction du modèle logistique est l'appréciation de l'ajustement du modèle construit aux données («*Goodness-of-fit*»). Plusieurs statistiques ont été proposées pour vérifier la qualité de l'ajustement du modèle avec de nombreuses controverses concernant l'utilité et les propriétés de ces statistiques. Le test considéré comme robuste est le Chi-carré de Hosmer et Lemeshow ou statistique  $\hat{C}$  dont le calcul est basé sur l'écart entre la probabilité prédite moyenne et la proportion d'évènements observés et ce pour dix strates de probabilités prédites. On teste l'égalité entre les valeurs observées et prédites pour les 10 groupes, par un test du chi-carré. L'hypothèse nulle postulée est que le modèle ajuste bien les données. Donc si la valeur de p observée est supérieure au risque  $\alpha$  choisi, on accepte l'hypothèse nulle et on conclue à un bon ajustement du modèle aux données. Certains choisissent pour ce test un seuil  $\alpha$  de 0.15, 0.2 voire 0.25. Ce test ne permet pas de connaître les raisons d'un mauvais ajustement. Dans notre étude, p-value = 0.08. Ce que nous pouvons conclure c'est que le modèle ne s'ajuste pas parfaitement aux données dans le sens qu'il ne permet pas de prédire complètement si la durée de ventilation sera supérieure ou égale à 96 heures en connaissant les valeurs pour les variables indépendantes mais le but de notre étude n'était pas de construire un modèle de prédiction mais plutôt de trouver les facteurs de risque ou facteurs associés à une durée prolongée de ventilation invasive prolongée. De toute façon et de manière générale, ce test ne permet pas de conclure que l'ensemble de la variance de la variable dépendante est expliqué par les variables indépendantes mais plutôt que la part qu'elles expliquent est significative.

Plusieurs autres statistiques ont été développées et certaines sont intégrées dans les logiciels de statistiques. Elles sont basées sur la comparaison d'un modèle développé au modèle nul. De ce fait, ce ne sont pas vraiment des statistiques permettant d'évaluer l'ajustement du modèle aux données. On peut citer parmi elles, le pseudo  $R^2$ , qui se veut être un analogue du coefficient de détermination  $R^2$  utilisé en régression linéaire. Le  $R^2$  de la régression linéaire mesure le pourcentage de la variance de la variable dépendante continue qui est expliquée par la ou les variables indépendantes. En régression logistique binaire la variable à l'étude est une variable dichotomique. Or la variance d'une variable dépend de la fréquence de répartition de cette variable. La variance d'une variable dichotomique est au maximum 50-50, cas où la fréquence de répartition est égale mais répartition peut être inégale et dans ce cas la variance diminue. De ce fait le  $R^2$  n'est pas un bon estimateur en régression logistique du pourcentage de la variance de la variable dépendante expliquée par la ou les variables indépendantes. Il représente plus une mesure de la force de l'association.

Ce qui peut être intéressant, c'est d'identifier les individus qui sont mal expliqués par le modèle afin d'en définir le profil. C'est la mesure des D-betas et des résidus studentisés (évolution de la déviance du modèle lorsqu'une observation est exclue) et standardisés (résidu divisé par une estimation de son écart type). Pour l'étude des résidus, on choisit de déterminer quels sont les individus qui s'écartent de plus de 2 dérivations standards. Pour les D-betas, appelés Df-betas dans SPSS, on mesure la variation du coefficient  $\beta$  pour une variable quand on la retire du modèle. Une valeur arbitraire de Df-betas  $> 0.1$  permet de définir quels sont ces individus qui ont une grande influence sur le modèle.

Les résultats pour notre étude sont présentés tableau 14 : Ceci concernerait 8 patients.

**Tableau 14 : Etudes des résidus studentisés dans le modèle logistique de notre étude et profil des patients *outliers*.**

Liste par observation <sup>b</sup>						
Observation	Etat sélectionné <sup>a</sup>	Observé	Prévu	Groupe prédit	Variable temporaire	
		VMIOU96H durée de ventilation > 96 heures			Resid	ZResid
127	S	o**	,069	n	,931	3,666
177	S	o**	,069	n	,931	3,674
187	S	o**	,069	n	,931	3,666
291	S	o**	,106	n	,894	2,912
307	S	n**	,890	o	-,890	-2,850
311	S	n**	,866	o	-,866	-2,543
319	S	n**	,932	o	-,932	-3,698
325	S	n**	,932	o	-,932	-3,698

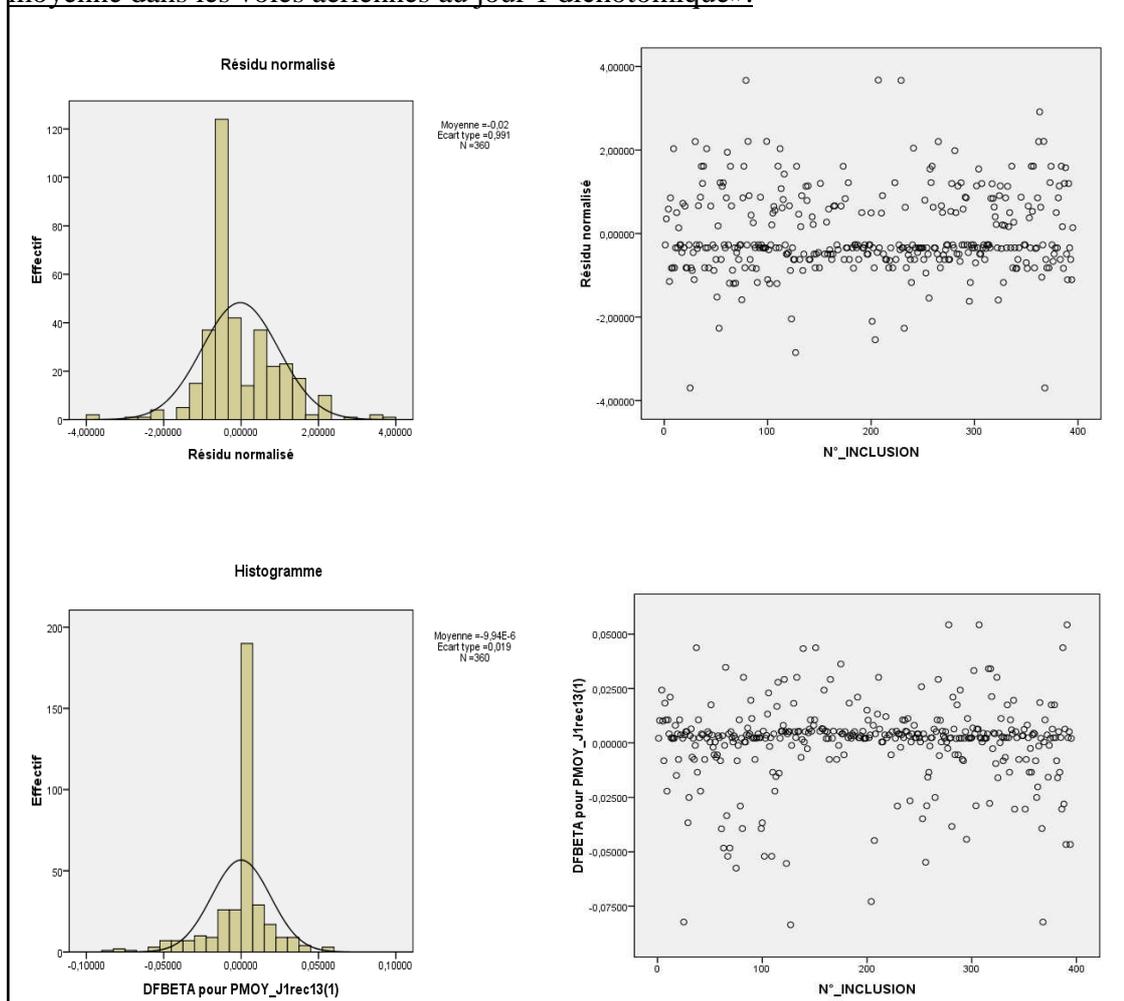
a. S = observations sélectionnées, U = observations non sélectionnées et \*\* = observations mal classées

b. Les observations avec des résidus studentisés supérieurs à 2,000 sont répertoriées.

N°	_INCLUSION	SEX	AGE	VNI_PREIET	POSTOPCOEUR_ADM	PRISM	PELOD	CONTJ1_OUINON	ATCDouinon	PMOY_J1
177		2	83,98	0	0	7	2	0	1	.
187		2	14,43	0	0	6	2	0	0	9
291		2	2,26	0	0	15	11	0	1	10
311		1	202,52	0	0	4	11	1	0	7
325		1	185,48	1	0	6	0	0	1	12
127		2	,74	0	0	10	1	1	1	13
307		1	67,75	0	1	1	2	0	1	13
319		1	18,26	0	0	13	12	1	1	15

En regardant le profil des 8 patients, on ne note pas de caractères particuliers pouvant expliquer leur influence sur le modèle. L'étude des résidus standardisés et des Df-betas pour la variable est présentée Figure 9. Comme on le constate sur les histogrammes et les nuages de points, ils suivent une distribution relativement normale et varient bien entre -1 et 1 ce qui permet de conclure que le modèle s'ajuste bien aux données et qu'il y a peu de patients pour lesquels le modèle est mal ajusté ou qui influence beaucoup le modèle.

Figure 12: Étude des résidus standardisés et des DF-betas pour la variable «pression moyenne dans les voies aériennes au jour 1 dichotomique».



### g- conclusion.

La régression logistique est un modèle multivariable couramment utilisé en épidémiologie. Elle s'utilise lorsque la variable à l'étude est une variable catégorielle, dichotomique ou non. Souvent la variable dépendante est la survenue ou non d'un événement et les variables indépendantes sont celles susceptibles d'influencer la survenue de cet événement. L'intérêt majeur de cette technique est de quantifier la force de l'association entre chaque variable indépendante et la variable dépendante, en tenant

compte de l'effet des autres variables intégrées dans le modèle. Elle permet également de mieux comprendre la relation des variables entre elles et leur rôle en tant que facteur confondant ou facteur modificateur. C'est une méthode relativement simple à comprendre et à appliquer, elle constitue donc une méthode de choix pour rechercher des facteurs de risque ou des facteurs protecteurs de maladie. Toutefois, il ne faut pas oublier qu'elle reste une simplification mathématique de phénomènes complexes et qu'elle repose théoriquement sur des conditions.

## **CHAPITRE IV. FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE**

Il s'agit d'une étude de cohorte rétroélective qui a été réalisée dans l'unité de soins intensifs pédiatriques de l'hôpital universitaire Sainte-Justine. Le recrutement des patients a été réalisé de manière prospective pendant un an. Les «case report form» ont été remplis à l'aide du dossier médical après que le patient soit sorti de l'unité. L'objectif de cette étude était de mieux connaître la ventilation mécanique invasive prolongée aux soins intensifs pédiatriques en déterminant son incidence et en identifiant ses facteurs de risque. La ventilation mécanique prolongée concerne environ  $\frac{1}{3}$  des patients ventilés hospitalisés aux soins intensifs et les principaux facteurs de risque mis en évidence dans notre étude sont l'âge de moins de 12 mois, une pression moyenne dans les voies aériennes de plus de 13 cm H<sub>2</sub>O le premier jour de ventilation, le recours à une sédation intraveineuse continue le premier jour de ventilation et un score de PRISM  $\geq 15$ .

### 1) Forces de l'étude

A notre connaissance, il s'agit de la première étude sur la ventilation mécanique contrôlée. Comme nous l'avons vu dans la revue de littérature, les quelques articles publiés concernent soit la ventilation mécanique chronique chez des enfants qui ne sont plus hospitalisés aux soins intensifs, soit les facteurs de risque de ventilation prolongée en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Il est important de connaître l'importance et le profil de ces patients afin de développer des stratégies visant à diminuer la durée de ventilation.

Une autre force de l'étude est le nombre de patients inclus. En effet, l'échantillon est suffisant pour permettre d'inclure un nombre suffisant de variables dans le modèle logistique (une variable pour dix *outcome*). Dans l'étude préliminaire menée en 2005,

nous avons estimé à 127, le nombre d'épisodes d'une ventilation mécanique prolongée d'une durée supérieure à 96 heures au cours d'une année, notre taille de l'échantillon était 129 épisodes au cours de l'année 2007. Ainsi, le nombre de patients concernés par la ventilation mécanique prolongée semble stable, nous permettant de penser que les résultats de notre étude vont rester valables pour les prochaines années dans notre unité à moins d'une modification importante de la démographie.

Au niveau méthodologique, les «*case report form*» ont été remplis pour 1/3 par une infirmière de recherche et une étudiante en médecine à l'aide d'un guide. Le reste a été rempli par moi-même. J'ai revu ensuite l'ensemble afin de vérifier la cohérence et l'homogénéité des réponses, permettant d'avoir une collecte de données de bonne qualité.

Enfin, le modèle logistique a été réalisé non pas à l'aide d'une méthode pas à pas mais en utilisant une méthode forcée. Ainsi nous avons choisi selon des critères définis les variables à inclure dans le modèle : i) celles pour lesquelles l'association avec la variable dépendante dans l'analyse bivariée est suffisamment forte sans toutefois être trop stricte afin de ne pas omettre d'éventuels facteurs de confusion ( $p < 0.1$ ), ii) celles qui ont un intérêt clinique avéré en dehors de tout critère d'association et iii) les variables confondantes décrites dans la littérature ou mise en évidence à l'analyse bivariée. Ont ensuite été exclues les variables redondantes, les variables dont la collecte retrouvait plus de 3% de données manquantes et les variables qui concernaient moins de 10% de l'effectif des épisodes de ventilation mécanique prolongée. En fait aucune variable n'avait plus de 3% de données manquantes.

## 2) Limites de l'étude

### a) Biais possibles.

Un biais de sélection pourrait exister vu que l'unité de soins intensifs se situe dans un hôpital tertiaire qui a un recrutement particulier. Cependant, notre unité admet des enfants de toute la région du Québec vu le faible nombre de telles unités dans la province. En terme de généralisation aux autres provinces et aux autres pays, les unités de soins intensifs pédiatriques se ressemblent en terme de recrutement, mais certaines ont un recrutement également de post-opératoire de chirurgie cardiaque et de transplantation.

Un biais d'information peut être assez important dans cette étude puisque les informations sont collectées de manière rétrospective dans le dossier du patient. En effet il existe des données manquantes qui ne concernent pas les facteurs de risques potentiels. Ce biais semble non différentiel et présent dans les deux groupes de patients.

Un biais de l'interviewer existe également puisque la personne qui a rempli les «*case report form*» travaille également dans l'unité de soins et pouvait se souvenir d'information qui ne figurait pas dans le dossier et être influencé pour remplir le questionnaire. Ce biais semble non différentiel et présent dans les deux groupes de patients.

Une autre limite de l'étude repose sur la nature même de l'*outcome* final : en effet la durée de ventilation. En effet il n'existe pas de pratique standardisée en ce qui concerne l'extubation des patients. Les pratiques peuvent varier beaucoup selon le médecin responsable. Cependant je ne pense pas que les pratiques personnelles de chacun aient été modifiée par cette étude en cours dans le service (que ce soient celles des auteurs ou celles des autres médecins).

Vu le manque de données pédiatriques concernant le devenir des patients ventilés de manière prolongée aux soins intensifs, il aurait été intéressant d'étudier le devenir de ces patients dans les mois qui suivent la sortie de l'hôpital. En même il sera difficile d'imputer les trouvailles à la seule ventilation prolongée.

Un biais de confusion existe également. On peut soupçonner l'âge, la sévérité de la maladie comme des facteurs de confusion. Nous le mettrons en évidence dans le modèle de régression logistique en comparant les odds ratio de l'association avec et sans le facteur de confusion.

b) autres limites.

Certains patients ont eu au cours de la même hospitalisation, plusieurs épisodes de ventilation invasive. Chaque épisode a été étudié comme des cas séparés. Or le fait d'avoir été ventilé déjà une première fois peut modifier les facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée pour un deuxième épisode. Nous les avons cependant étudiés de manière à conserver le côté non expérimental de l'étude. Nous aurions pu faire une analyse de sensibilité en comparant le modèle de régression logistique incluant ces 14 patients à celui ne les incluant pas. J'avoue ne pas l'avoir encore fait mais ce serait une manière intéressante de savoir s'ils sont différents.

Le même raisonnement s'applique également aux quinze patients décédés précocement et exclus a posteriori, mais pour ceux-ci l'analyse de sensibilité a été réalisée et a confirmé le choix de les exclure de l'analyse. Ces patients avaient un score de sévérité à l'admission plus élevé (PRISM: médiane: 21, range: 0-39) ce qui aurait eu pour conséquences de diminuer la relation existant entre le score de sévérité (PRISM) et la durée de ventilation. Au contraire pour l'âge, les patients décédés dans les 96 premières

heures de ventilation étaient plus jeunes (médiane: 8 mois, range: 0-180 mois) . Si on les avait inclus dans le modèle, l'association entre l'âge jeune et la durée de ventilation prolongée aurait été renforcé

Cette étude est une étude monocentrique. Ceci limite la capacité de généralisation de l'étude.

Une autre limite concerne le choix d'une variable dépendante catégorielle. Je suis d'accord a posteriori que l'étude de la variable « durée de ventilation mécanique » comme variable continue aurait été plus pertinent non seulement en raison de la puissance de l'étude mais également pour affiner certaines relations avec les variables indépendantes. Mais a priori, je n'avais pas assez de formation pour discuter de cela au départ.

D'autre part, nous avons choisi une durée de ventilation de quatre jours comme seuil de ventilation prolongée, vu l'absence de consensus. Ce qui peut également limiter la capacité de comparaison des diverses études.

A posteriori, il aurait peut-être été préférable de garder la variable dépendante continue si le seul but de l'étude était de regarder quel facteur pouvait interagir sur la durée de ventilation; mais je pense que, comme l'objectif de l'étude était de trouver **précocement** des facteurs de risques de ventilation mécanique prolongée, le choix de la variable dichotomique était plus pertinent pour répondre à la question.

## **CONCLUSION**

Récemment en conclusion d'un livre de statistique, j'ai trouvé un curieux épilogue dans laquelle l'auteur expliquait ce qui avait changé dans sa vie après la découverte des statistiques... En ce qui me concerne, le travail effectué dans le cadre de ma maîtrise m'a permis de découvrir et d'approfondir mes connaissances dans la recherche clinique. La chance qui m'a été donnée, c'est de prendre en charge ce projet de recherche du début à la fin en même temps que je prenais les cours théoriques à l'université. Ainsi, j'ai rédigé le protocole de recherche, organisé et participé aux réunions qui ont permis d'aboutir à la réalisation du *case report form*. J'ai soumis le protocole au comité d'éthique de la recherche. J'ai fait une demande de fond à la Société de Réanimation en Langue Française qui a été accepté en janvier 2007, reçu une bourse de maîtrise de la Fondation de l'Hôpital Sainte Justine et de la Fondation des Étoiles pour l'année 2008-2009. J'ai réalisé moi même la collecte de données à l'aide d'une infirmière de recherche et d'une étudiante en médecine, que j'ai supervisées; c'est pour elles deux que le guide de remplissage du *case report form* a été réalisé. J'ai revu l'ensemble des *case report form* et réalisé l'analyse statistique. La réalisation du modèle logistique a été fait sous la supervision de Dr Ducruet ce qui m'a permis de voir que les choix que je faisais étaient valides. J'avoue avoir développé une véritable passion pour l'analyse des données et plus particulièrement pour l'analyse multivariable qu'est la régression logistique. J'ai présenté mon travail à plusieurs congrès nationaux et internationaux et soumis l'article.

Quant à l'avenir après la découverte des statistiques, je pense qu'il devrait se poursuivre dans deux directions : tout d'abord la poursuite de la recherche clinique et j'ai déjà commencé une autre étude épidémiologique sur l'œdème pulmonaire lésionnel (*Acute Lung Injury*) chez l'enfant. L'objectif principal de cette étude est de décrire les stratégies

ventilatoires et les traitements adjuvants utilisés chez les patients ayant un l'œdème pulmonaire lésionnel dans notre unité afin de vérifier si l'hétérogénéité des prescriptions en terme de réglage sur le ventilateur, retrouvée dans une étude transversale multicentrique récente (données personnelles), était également observée au sein d'un seul centre.

La deuxième direction, c'est d'enseigner à mon tour ce que l'on m'a transmis. J'ai eu la chance de pouvoir être auxiliaire d'enseignement à l'université de Montréal dans le cadre du cours MSO6002 donné par Madame Koné. J'ai également fais des cours aux résidents et fellows des soins intensifs de l'hôpital Sainte Justine.

En conclusion, cette maîtrise m'aura permis d'être confrontée aux problèmes courants de recherche clinique, de réaliser une étude de cohorte puis de rédiger l'article scientifique en rapportant les résultats. Et puis surtout elle m'aura donné le goût....

## Bibliographie

1. Venkataraman ST. Mechanical ventilation and respiratory care. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric critical care*; 2006. p. 683-718.
2. Farias JA, Frutos F, Esteban A, Flores JC, Retta A, Baltodano A, Alia I, Hatzis T, Olazarri F, Petros A, et al. What is the daily practice of mechanical ventilation in pediatric intensive care units? A multicenter study. *Intensive Care Med* 2004;30:918-925.
3. Martinot A, Leteurtre S, Grandbastien B, Duhamel A, Leclerc F. [characteristics of patients and use of resource in french pediatric intensive care units. Le groupe francophone de reanimation et urgences pediatriques]. *Arch Pediatr* 1997;4:730-736.
4. Randolph AG, Meert KL, O'Neil ME, Hanson JH, Luekett PM, Arnold JH, Gedeit RG, Cox PN, Roberts JS, Venkataraman ST, et al. The feasibility of conducting clinical trials in infants and children with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1334-1340.
5. Benjamin PK, Thompson JE, O'Rourke PP. Complications of mechanical ventilation in a children's hospital multidisciplinary intensive care unit. *Respir Care* 1990;35:873-878.
6. Briassoulis GC, Venkataraman ST, Vasilopoulos AG, Sianidou LC, Papadatos JH. Air leaks from the respiratory tract in mechanically ventilated children with severe respiratory disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;29:127-134.
7. Rivera R, Tibballs J. Complications of endotracheal intubation and mechanical ventilation in infants and children. *Crit Care Med* 1992;20:193-199.
8. Zwillich CW, Pierson DJ, Creagh CE, Sutton FD, Schatz E, Petty TL. Complications of assisted ventilation. A prospective study of 354 consecutive episodes. *Am J Med* 1974;57:161-170.
9. Gillespie DJ, Marsh HM, Divertie MB, Meadows JA, 3rd. Clinical outcome of respiratory failure in patients requiring prolonged (greater than 24 hours) mechanical ventilation. *Chest* 1986;90:364-369.

10. Chelluri L, Im K, Belle S, Schulz R, Rotondi A, Donahoe M, Sirio C, Mendelsohn A, Pinsky M. Long-term mortality and quality of life after prolonged mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004;32:61-69.
11. Combes A, Costa M, Trouillet J. Morbidity, mortality, and quality-of-life outcomes of patients requiring > 14 days of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2003;31:1373-1381.
12. Gracey DR, Naessens JM, Krishan I, Marsh HM. Hospital and posthospital survival in patients mechanically ventilated for more than 29 days. *Chest* 1992;101:211-214.
13. Cox CE, Carson SS, Holmes GM, Howard A, Carey TS. Increase in tracheostomy for prolonged mechanical ventilation in north carolina, 1993-2002. *Crit Care Med* 2004;32:2219-2226.
14. Engoren M, Arslanian-Engoren C, Fenn-Buderer N. Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest* 2004;125:220-227.
15. Nelson JE, Meier DE, Litke A, Natale DA, Siegel RE, Morrison RS. The symptom burden of chronic critical illness. *Crit Care Med* 2004;32:1527-1534.
16. Niskanen M, Ruokonen E, Takala J, Rissanen P, Kari A. Quality of life after prolonged intensive care. *Crit Care Med* 1999;27:1132-1139.
17. Teno JM, Fisher E, Hamel MB, Wu AW, Murphy DJ, Wenger NS, Lynn J, Harrell FE, Jr. Decision-making and outcomes of prolonged icu stays in seriously ill patients. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:S70-74.
18. MacIntyre NR, Epstein SK, Carson S, Scheinhorn D, Christopher K, Muldoon S. Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: Report of a namdrc consensus conference. *Chest* 2005;128:3937-3954.
19. Graham RJ, Fleegler EW, Robinson WM. Chronic ventilator need in the community: A 2005 pediatric census of massachusetts. *Pediatrics* 2007;119:e1280-1287.

20. Jardine E, O'Toole M, Paton JY, Wallis C. Current status of long term ventilation of children in the united kingdom: Questionnaire survey. *BMJ British medical journal (Clinical research ed)* 1999;318:295-299.
21. Kamm M, Burger R, Rimensberger P, Knoblauch A, Hammer J. Survey of children supported by long-term mechanical ventilation in switzerland. *Swiss medical weekly* 2001;131:261-266.
22. Traiber C, Piva JP, Fritsher CC, Garcia PC, Lago PM, Trotta EA, Ricachinevsky CP, Bueno FU, Baecker V, Lisboa BD. Profile and consequences of children requiring prolonged mechanical ventilation in three brazilian pediatric intensive care units. *Pediatric critical care medicine* 2009.
23. Ip P, Chiu CS, Cheung YF. Risk factors prolonging ventilation in young children after cardiac surgery: Impact of noninfectious pulmonary complications. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3:269-274.
24. Kanter RK, Bove EL, Tobin JR, Zimmerman JJ. Prolonged mechanical ventilation of infants after open heart surgery. *Crit Care Med* 1986;14:211-214.
25. Szekely A, Sapi E, Kiraly L, Szatmari A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2006;16:1166-1175.
26. Douglas S, Daly B, Brennan P, Harris S, Nochomovitz M, Dyer M. Outcomes of long-term ventilator patients: A descriptive study. *Am J Crit Care* 1997;6:99-105.
27. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF, Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:340-347.
28. Engoren M, Fenn Buderer N, Zacharias A. Long term survival and health status after prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2000;28:2742-2749.
29. Chatila W, Kreimer DT, Criner GJ. Quality of life in survivors of prolonged mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001;29:737-742.

30. Estenssoro E, Gonzalez F, Laffaire E, Canales H, Saenz G, Reina R, Dubin A. Shock on admission day is the best predictor of prolonged mechanical ventilation in the icu. *Chest* 2005;127:598-603.
31. Kollef M, Levy N, Ahrens T, Schaiff R, Prentice D, Sherman G. The use of continuous intravenous sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998;114:541-548.
32. Seneff M, Zimmerman J, Knaus W, Wagner D, Draper E. Predicting the duration of mechanical ventilation. The importance of disease and patient characteristics. *Chest* 1996;110:469-479.
33. Krinsley JS, Barone JE. The drive to survive: Unplanned extubation in the icu. *Chest* 2005;128:560-566.
34. Listello D, Sessler CN. Unplanned extubation. Clinical predictors for reintubation. *Chest* 1994;105:1496-1503.
35. Ely EW, Evans GW, Haponik EF. Mechanical ventilation in a cohort of elderly patients admitted to an intensive care unit. *Ann Intern Med* 1999;131:96-104.
36. Melot C. [multivariate analysis]. *Rev Mal Respir* 2005;22:687-690.
37. Aminot I, Damon M. Régression logistique: Intérêt dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales. *Rev Med Ass Maladie* 2002;33:137-143.
38. Katz MH. Outcome variables in multivariable analysis. *Multivariable analysis : A practical guide for clinicians*: Cambridge university press; 2006. p. 24-34.
39. Preux PM, Odermatt P, Perna A, Marin B, Vergnenegre A. [logistic regression]. *Rev Mal Respir* 2005;22:159-162.
40. Kleinbaum DG. *Logistic regression : A self-learning text*. Springer; 2002.
41. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ* 1995;311:376-380.

42. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Pfenninger J, Hubert P, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (pelod) score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362:192-197.
43. Pollack MM, Ruttiman UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (prism) score. *Crit Care Med* 1988;16:1110-1116.
44. Dart T, Chatellier G. [how to describe the distribution of a variable? Normality tests and management of extreme values]. *Rev Mal Respir* 2003;20:946-951.
45. Dalmay F, Preux PM, Druet-Cabanac M, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'un test non paramétrique ? *Rev Mal Respir* 2003;20:955-958.
46. Preux PM, Druet-Cabanac M, Dalmay F, Vergnenègre A. Qu'est-ce qu'un test paramétrique ? *Rev Mal Respir* 2003;20:952-954.
47. Rivard M. Introduction à la biostatistique. Université de Montréal; 2007.
48. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Analyse des études épidémiologiques: Évaluation du rôle des facteurs de confusion. *Épidémiologie en médecine*. Paris: Éd. Frison-Roche; 1998. p. 282-317.
49. Katz MH. Relationship of independent variables to one another. *Multivariable analysis : A practical guide for clinicians*: Cambridge university press; 2006. p. 68-72.
50. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, Zimmerman JE, Bergner M, Bastos PG, Sirio CA, Murphy DJ, Lotring T, Damiano A, et al. The apache iii prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636.
51. Rivard M. Régression logistique. Analyse de survie.: Université de Montréal; 2008.
52. Katz MH. Setting up a multivariable analysis. *Multivariable analysis : A practical guide for clinicians*: Cambridge university press; 2006. p. 73-95.

53. Kleinbaum DG. Modeling strategy guidelines. In: Springer, editor. Logistic regression : A self-learning text; 2002. p. 161-189.
54. Katz MH. Performing the analysis. Multivariable analysis : A practical guide for clinicians: Cambridge university press; 2006. p. 96-116.
55. Zhang FF, Michaels DC, Mathema B, Kauchali S, Chatterjee A, Ferris DC, James TM, Knight J, Dounel M, Tawfik HO, et al. Evolution of epidemiologic methods and concepts in selected textbooks of the 20th century. *Soz Praventivmed* 2004;49:97-104.
56. Kleinbaum DG. Modeling strategy for assessing interaction and confounding. In: Springer, editor. Logistic regression : A self-learning text; 2002. p. 191-226.
57. Erickson S, Schibler A, Numa A, Nuthall G, Yung M, Pascoe E, Wilkins B. Acute lung injury in pediatric intensive care in australia and new zealand: A prospective, multicenter, observational study. *Pediatric critical care medicine* 2007;8:317-323.
58. Flori HR, Glidden DV, Rutherford GW, Matthay MA. Pediatric acute lung injury: Prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:995-1001.
59. Katz MH. Interpreting the analysis. Multivariable analysis : A practical guide for clinicians: Cambridge university press; 2006. p. 117-136.

**ANNEXE 1 : *CASE REPORT FORM***

**Annexe 1 : Case Report Form**

**Initiales :**                      nom \_\_\_\_\_ prénom \_\_\_\_\_  
**Numéro d'inclusion :**                      \_\_\_\_\_

-----  
-----

**ÉTUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE  
SUR LES FACTEURS DE RISQUE  
DE VENTILATION MÉCANIQUE PROLONGÉE AUX  
SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES (SIP)**

**Par Valérie Payen, France Gauvin,  
Jacques Lacroix et Philippe Juvet (chercheur  
principal).**

-----  
-----

---



---

**Gestes à poser tous les matins par l'un des assistants de recherche:**

- **prendre en note les nouveaux patients ventilés<sup>1</sup> sur tube endotrachéal ou sonde de trachéotomie dans les dernières 24 heures;**
- **remplir la section zéro (dépistage) de ce formulaire pour tous les patients admis aux soins intensifs.**

CRF rempli le : \_\_\_\_\_

### **Livret d'observation**

#### **0. Dépistage des patients : éligibilité, critères d'inclusion et d'exclusion;**

- 0.1 Sexe: 1 = féminin, 2 = masculin .....  
 0.2 Poids à l'admission aux soins intensifs pédiatriques (SIP) .....kg  
 0.3 Date de naissance (jour/mois/année) ...../.../.....  
 0.4 Date et heure d'admission aux SIP (jour/mois/an)...../...../200....., ...h.....  
 0.5 Durée de ventilation non invasive<sup>2</sup> pendant le séjour aux soins .....heures  
 0.6 Cause d'exclusion (NB: un seul critère suffit pour exclure un patient)<sup>3</sup> .....
- 0- pas d'exclusion;
  - 1- âge gestationnel corrigé < 38 semaines au moment de l'admission aux SIP;
  - 2- âge >18 ans au moment de l'admission aux soins intensifs;
  - 3- patient ventilé sur tube endotrachéale ou trachéostomie depuis plus de 48 heures à l'admission
  - 4- patient déjà en mort cérébrale à l'admission;
  - 5- décision déjà prise au moment de l'admission de cesser (to withdraw) ou de renoncer (to withhold) à certains traitements
  - 6- cas d'obstétrique

**Remplir les sections qui suivent pour les patients inclus dans l'étude sur les facteurs de risque de ventilation mécanique prolongée.**

**1. Critère d'inclusion :**

Date et heure de début de ventilation mécanique invasive<sup>4</sup> (jour/mois/an) ...../...../200....., ...h....  
 Interface de ventilation (endotrachéale ou trachéostomie) .....;.....E.....T  
 Si intubation, préciser si naso ou orotrachéale .....N....O

**2. Données à l'admission pour les patients inclus dans l'étude.**

- |   |                |
|---|----------------|
| 2.1 Antécédents personnels (cocher toutes les bonnes réponses):           | <i>oui non</i> |
| 2.1.1 Ancien prématuré (terme.....SA <sup>5</sup> ).....                  | O O            |
| 2.1.2 Problème respiratoire (préciser.....)                               | O O            |
| 2.1.3 Maladie neuromusculaire <sup>6</sup> (préciser.....)                | O O            |
| 2.1.4 Maladie neurologique (préciser.....)                                | O O            |
| 2.1.5 Cardiopathie congénitale(préciser.....)                             | O O            |
| 2.1.6 Cancer Leucémie .....   | O O            |
| 2.1.7 Immunodépression congénitale.....                                   | O O            |
| 2.1.8 Maladie métabolique (préciser.....)                                 | O O            |
| 2.1.9 Autres antécédents significatifs (préciser.....)                    | O O            |
| 2.2 Ventilation non invasive avant <b>intubation</b> .....                | O O            |
| 2.3 Chimiothérapie à l'admission .....                                    | O O            |
| 2.4 Corticothérapie à l'admission .....                                   | O O            |
| 2.5 PRISM <sup>7</sup> à l'admission ( journée du calendrier).....        | _____          |
| si J1<4heures PRISM de J2.....  | _____          |
| 2.6 PELOD <sup>9</sup> à l'admission ( journée du calendrier) .....       | _____          |
| si J1<4heures PELODde J2.....   | _____          |
| 2.7 Raison(s) d'admission (cocher toutes les bonnes réponses):            | <i>ouinon</i>  |
| 2.7.1 Pathologie respiratoire .....                                       | O O            |
| 2.7.2 État de choc <sup>8</sup> .....                                     | O O            |
| 2.7.3 Cardiopathie congénitale .....                                      | O O            |
| 2.7.4 Insuffisance rénale aiguë .....                                     | O O            |
| 2.7.5 Transplantation .....   | O O            |
| 2.7.6 Greffe de moelle osseuse .....                                      | O O            |
| 2.7.7 Infection bactérienne ou virale (préciser.....)                     | O O            |
| 2.7.8 Polytraumatisme avec ou sans traumatisme crânien sévère .....       | O O            |
| 2.7.9 Traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤8) .....                       | O O            |
| 2.7.10 Traumatisme crânien (Glasgow >8) .....                             | O O            |
| 2.7.11 Brûlure cutanée .....  | O O            |
| 2.7.12 Post-opératoire de chirurgie cardiaque (opération planifiée) ..... | O O            |

- 2.7.13 Autre post-opératoire planifié (préciser.....) O O  
 2.7.14 Autre post-opératoire non planifié (préciser.....) O O  
 2.7.15 Coma non traumatique (Glasgow  $\leq 8$ ) ..... O O  
 2.7.16 Trouble de conscience non traumatique (Glasgow  $>8$ )..... O O  
 2.7.17 Status epilepticus ..... O O  
 2.7.18 Autre raison d'admission (préciser.....) ..... O O

### **3. Données de la première journée du calendrier (J1) après inclusion dans l'étude avec J1= première journée après intubation.**

#### **3.1 Données cliniques J1**

- 3.1.1 Nombre d'heure dans cette première journée du calendrier après inclusion .....h  
 3.1.2 TA minimale (canule ou brassard)  
     3.1.2.1 TA systolique minimale  
     3.1.2.2 TA diastolique minimale  
 3.1.3 Bilan In/Out ..... ml  
 3.1.4 Si J1 < 4h, noter bilan In/Out de J2 ..... ml  
 3.1.5 Score de Glasgow avant intubation .....

#### **3.2 Données paracliniques J1**

*Si J1 < 2h considérer le premier bilan biologique de J2 sauf pour SpO<sub>2</sub>*

- 3.2.1 PaO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub> artérielle) la plus basse .....mmHg  
     ou PcO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub> capillaire) la plus basse, si PaO<sub>2</sub> non disponible .....mmHg  
 3.2.2 PaCO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> artérielle) la plus élevée .....mmHg  
     ou Pcco<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> capillaire) la plus élevée, si PaCO<sub>2</sub> non disponible.....mmHg  
 3.2.3 SpO<sub>2</sub> (saturation par oxymétrie de pouls) la plus basse ..... %  
 3.2.4 FiO<sub>2</sub> au moment de la PaO<sub>2</sub> la plus basse.....  
 3.2.5 FiO<sub>2</sub> au moment de la SpO<sub>2</sub> la plus basse.....  
 3.2.6 Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> le plus bas si PaO<sub>2</sub> disponible.....  
 3.2.7 Rapport SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> le plus bas si PaO<sub>2</sub> non disponible .....  
     pour être calculée la SpO<sub>2</sub> doit être inférieure ou égale à 97%  
 3.2.8 Concentration d'Hb (hémoglobine) la plus basse .....g/L  
 3.2.9 Taux de lactate le plus haut .....mmol/L  
 3.2.10 HCO<sup>3-</sup> le plus haut sur le ionogramme .....mmol/L

#### **3.3 Médications dans les jours après intubation**

oui non

- 3.3.1 Midazolam (Versed) continu..... O O  
     si oui dose totale J1.....mg  
     si oui dose totale J2.....mg  
     si oui dose totale J3.....mg  
     si oui dose totale J4.....mg

3.3.2	Midazolam (Versed) discontinu.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.3	Lorazepam (Ativan) discontinu.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.4	Morphine continue.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.5	Morphine discontinue.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.6	Fentanyl continu.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.7	Fentanyl discontinu et préaspiration.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.8	Kétamine continue.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.9	Hydrate de chloral.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg
3.3.10	Rocuronium continu.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	si oui dose totale J1.....	_____	mg
	si oui dose totale J2.....	_____	mg
	si oui dose totale J3.....	_____	mg
	si oui dose totale J4.....	_____	mg

- 3.3.11 Rocuronium discontinu.....O O  
 si oui dose totale J1.....mg  
 si oui dose totale J2.....mg  
 si oui dose totale J3.....mg  
 si oui dose totale J4.....mg

#### **4. Variables dépendantes (outcomes) étudiées**

- 4.1 Depuis l'intubation ou l'admission aux soins intensifs, le patient a-t-il été ventilé sur tube endotrachéale ou sur trachéostomie plus de 96 heures? .....
- 4.2 Depuis l'intubation ou l'admission aux soins intensifs, le patient a-t-il été ventilé sur tube endotrachéale ou sur trachéostomie plus de 336 heures?.....O O
- 4.3 Date et heure de la 96ème heure ...../...../200....., ...h.....
- 4.4 Date et heure de la 336ème heure ...../...../200....., ...h.....

#### **5. Surveillance clinique et paraclinique après l'inclusion**

Facteurs potentiellement prédisposant à la ventilation mécanique prolongée (cocher oui ou non pour tous les facteurs observés pendant le séjour aux soins intensifs (3° colonne), ainsi que ceux précédant la 96ème heure de ventilation mécanique (1° colonne) ou précédant le 15<sup>ème</sup> jour de ventilation mécanique (2° colonne):

- |  | <i>avant</i>                 |            | <i>période 96h à</i>      |            | <i>séjour</i>           |            |
|--|------------------------------|------------|---------------------------|------------|-------------------------|------------|
|  | <i>96è h VM<sup>10</sup></i> |            | <i>J15 VM<sup>I</sup></i> |            | <i>SIP<sup>12</sup></i> |            |
|  | <i>oui</i>                   | <i>non</i> | <i>oui</i>                | <i>non</i> | <i>oui</i>              | <i>non</i> |
| 5.1 Insuffisance polyviscérale <sup>14</sup> |                              |            |                           |            |                         |            |
| 5.1.1 dysfonction respiratoire.....          | O                            | O          | O                         | O          | O                       | O          |
| 5.1.1.1 ALI <sup>13</sup> .....              | O                            | O          | O                         | O          | O                       | O          |
| 5.1.1.2 NO.....                              | O                            | O          | O                         | O          | O                       | O          |
| 5.1.1.3 Paramètres ventilatoires:            |                              |            |                           |            |                         |            |

	J1	J2	J3	J4
Pression moyenne la plus haute (cm d'eau)				
FiO2 la plus basse (%)				
PEEP la plus haute (si disponible)(cm d'eau)				

- |  | <i>avant</i>                 |            | <i>période 96 h</i>          |            | <i>séjour</i>           |            |
|--|------------------------------|------------|------------------------------|------------|-------------------------|------------|
|  | <i>96è h VM<sup>10</sup></i> |            | <i>à J15 VM<sup>11</sup></i> |            | <i>SIP<sup>12</sup></i> |            |
|  | <i>oui</i>                   | <i>non</i> | <i>oui</i>                   | <i>non</i> | <i>oui</i>              | <i>non</i> |
| 5.1.2 Dysfonction cardiovasculaire .....                     | O                            | O          | O                            | O          | O                       | O          |
| 5.1.2.1 Hypertension artérielle pulmonaire.....              | O                            | O          | O                            | O          | O                       | O          |
| (selon note, échographie cardiaque ou PAP 50% systémique)    |                              |            |                              |            |                         |            |
| 5.1.2.2 Amines .....   | O                            | O          | O                            | O          | O                       | O          |
| (dopamine, dobutamine, milrinone, adrénaline, noradrénaline) |                              |            |                              |            |                         |            |
| 5.1.2.3 Assistance circulatoire (ECMO, VAD)                  | O                            | O          | O                            | O          | O                       | O          |

	<i>avant</i>		<i>période 96h à séjour</i>		<i>séjour</i>	
	<i>96è h VM<sup>10</sup></i>		<i>J15 VM<sup>11</sup></i>		<i>SIP 12</i>	
	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
5.1.3 Dysfonction neurologique.....	O	O	O	O	O	O
5.1.3.1 Neuropathie des soins selon les notes .....	O	O	O	O	O	O
5.1.3.2 Syndrome de sevrage selon les notes .....	O	O	O	O	O	O
5.1.4 Dysfonction hématologique.....	O	O	O	O	O	O
5.1.4.1 Transfusion de culot globulaire.....	O	O	O	O	O	O
5.1.4.2 Transfusion de plaquettes .....	O	O	O	O	O	O
5.1.4.3 Transfusion de plasma .....	O	O	O	O	O	O
5.1.4.4 Transfusion de cryoprécipité .....	O	O	O	O	O	O
5.1.4.5 Phérèse .....	O	O	O	O	O	O
5.1.5 Dysfonction rénale aiguë.....	O	O	O	O	O	O
5.1.5.1 Hémodiafiltration/ dialyse, dialyse péritonéale	O	O	O	O	O	O
5.1.6 Dysfonction hépatique aiguë.....	O	O	O	O	O	O
5.1.7 Dysfonction digestive aiguë.....	O	O	O	O	O	O
5.2 Autres considérations:						
5.2.1 Hypothyroïdie						
TSH > 30 mU/l chez le nouveau-né	O	O	O	O	O	O
TSH >7 mU/l si ≠ nouveau-né	O	O	O	O	O	O
5.2.2 Phosphorémie <1,5 mmol/l si < 1 mois de vie	O	O	O	O	O	O
5.2.3 Phosphorémie <0.8 mmol/l si > 1 mois de vie	O	O	O	O	O	O
5.2.4 Calcémie ionisée < 1 mmol/l.....	O	O	O	O	O	O
5.2.5 Magnésémie <0.7 mmol/l .....	O	O	O	O	O	O
5.2.6 Infections bactériennes après admission (selon les notes)						
5.2.6.1 infection respiratoire haute	O	O	O	O	O	O
(laryngite, trachéite, sinusite)						
5.2.6.2 infection respiratoire basse (pneumonie)	O	O	O	O	O	O
5.2.6.3 septicémie/bactériémie	O	O	O	O	O	O
5.2.6.4 médiastinite/endocardite	O	O	O	O	O	O
5.2.6.5 méningite/encéphalite	O	O	O	O	O	O
5.2.6.6 pyélonéphrite	O	O	O	O	O	O

5.2.7 Nombre de procédures et identification (Picc line, Salle d'opération, scanner, RMI)

J1 _____	J5 _____	J9 _____
J2 _____	J6 _____	J10 _____
J3 _____	J7 _____	
J4 _____	J8 _____	

## **6 Outcomes.**

- 6.1 Mortalité: *oui non*
- 6.1.1 Décès pendant séjour aux soins intensifs .....
- 6.1.2 Décès pendant séjour hospitalier .....
- 6.1.3 Jour du décès (en jour après admission aux soins intensifs) ..... jour
- 6.1.4 Date du décès (jour/mois/année) ...../...../200....
- 6.2 Date et heure d'extubation n°1 (jour/mois/an)...../...../200..., .....h.....  
(noter date et heure d'extubation même si patient décédé.)
- 6.3 Échec d'extubation (= réintubation dans les 48 heures pour le même motif)
- Date et heure d'intubation n°2 (jour/mois/an) ...../...../200..., .....h.....
- Date et heure d'extubation n°2 (jour/mois/an)...../...../200..., .....h.....
- Date et heure d'intubation n°3 (jour/mois/an)...../...../200..., .....h.....
- Date et heure d'extubation définitive (jour/mois/an)...../...../200..., .....h.....
- 6.4 Pathologie laryngée acquise (stridor, œdème laryngé) *oui non*
- 6.5 Nombre de journée sans ventilation..... \_\_\_\_\_

## **7 Divers**

- 7.1 Date de la sortie des SIP (jour/mois/année) ...../...../200.....  
(noter date de décès si patient décédé.)
- 7.2 Durée de séjour aux soins intensifs (en jours) ..... jours
- 7.3 Cause d'exclusion a posteriori:
0. pas exclus;
1. cas perdu ou oublié; .....
2. décès avant 96<sup>ème</sup> heure de ventilation

## **8 Pour les patients de chirurgie cardiaque**

8.1 En préopératoire		<i>Oui non</i>
8.1.1 syndrome chromosomique ( préciser _____ ).....	O	O
8.1.2 hypertension pulmonaire <sup>16</sup> .....	O	O
8.1.3 inotropes = amines.....	O	O
8.1.4 prostaglandines.....	O	O
8.1.5 soins intensifs .....	O	O
8.1.6 ventilation invasive préopératoire.....	O	O
8.1.7 ventilation non invasive préopératoire.....	O	O
8.2 En peropératoire		<i>Oui non</i>
8.2.1 réopération.....	O	O
8.2.2 durée de CEC.....	_____ min	
8.2.3 durée de clampage (= tps X-Ao).....	_____ min	
8.2.4 arrêt circulatoire .....	_____ min	
8.2.5 pH le plus bas.....	_____	
8.2.6 BE le plus négatif.....	_____ mmol/l	
8.2.7 température rectale la plus basse.....	_____ °C	
		<i>oui non</i>
8.2.8 nécessité du pace maker (mode AAI , AOO ou DDD).....	O	O
8.2.9 NO.....	O	O
8.2.10 sortie thorax ouvert.....	O	O
8.2.11 > 2 amines.....	O	O
8.3 Première journée (c'est-à-dire J1 post op ; + J2 si J1<4h)		
8.3.1 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> la plus basse.....	_____ mmHg	
8.3.2 pH le plus bas.....	_____	
8.3.3 BE le plus négatif.....	_____ mmol/l	
8.3.4 créatininémie la plus haute .....	_____ mcmmol/l	
8.3.5 BUN le plus haut .....	_____ mmol/l	
8.3.8 diurèse.....	_____ ml/kg/h	
		<i>oui non</i>
8.3.9 NO.....	O	O
8.3.10 thorax ouvert.....	O	O
8.3.11 transfusion > 10 ml/kg .....	O	O
8.3.12 > 2 amines.....	O	O
8.3.13 ECMO.....	O	O
8.3.14 Reprise chirurgicale.....	O	O

## 8.4 Évènements post opératoires après 24 heures

	<i>oui non</i>	
8.4.1 paralysie diaphragmatique (à la fluoroscopie).....	O	O
8.4.2 date fermeture du thorax...../...../200....		
8.4.3 reprise chirurgicale ....	O	O
8.4.4 hypertension pulmonaire <sup>16</sup> .....	O	O
8.4.5 ECMO.....	O	O

**ANNEXE 2 : GUIDE DE REMPLISSAGE DU CASE  
*REPORT FORM.***

## Annexe 2 : Guide de remplissage du *Case report form*.

### FACTEURS DE RISQUE DE VENTILATION MÉCANIQUE PROLONGÉE AUX SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES

Par Valérie Payen, France Gauvin, Jacques Lacroix et Philippe Jouvét.

Initiales : écrire les initiales du nom puis du prénom de l'enfant

Numéro d'inclusion : correspond au numéro d'inclusion dans l'étude.  
Les patients éligibles mais non inclus n'ont pas de numéro d'inclusion

#### Livret d'observation

Remplir la section zéro de ce formulaire pour tous les patients admis aux soins intensifs pédiatriques (SIP) = patients éligibles.

#### **0. Dépistage des patients : éligibilité, critères d'inclusion et d'exclusion;**

0.1 Sexe: noter 1 pour féminin, 2 pour masculin

0.2 Poids à l'admission aux soins intensifs pédiatriques (SIP) en kg

0.3 Date de naissance (jour/mois/année)

0.4 Date et heure d'admission aux SIP (jour/mois/année ; heure)

0.5 Durée de ventilation non invasive pendant le séjour aux SIP en heures

*Définition : **enfant ventilé en ventilation NON invasive (VNI)** = tout patient recevant une ventilation en pression positive, à l'aide d'une interface de type masque ou tube nasopharyngé.*

*L'administration d'oxygène n'est pas considérée comme étant une ventilation mécanique.*

*Définition : **fin d'une ventilation non invasive** = non reprise de ventilation positive après 24 heures de retrait.*

*Par contre en cas de reprise de la VNI avant 48h, on considère qu'il n'y a eu qu'une seule période de ventilation.*

0.6 Cause d'exclusion : un seul critère suffit pour exclure un patient, cependant inscrire tous les critères d'exclusion parmi les suivants :

- 0- pas d'exclusion;
- 1- âge gestationnel corrigé < 38 semaines au moment de l'admission aux SIP;
- 2- âge >18 ans au moment de l'admission aux soins intensifs;
- 3- patient ventilé sur tube endotrachéale ou trachéostomie depuis plus de 48 heures à l'admission
- 4- patient déjà en mort cérébrale à l'admission;

- 5- décision déjà prise au moment de l'admission de cesser (to withdraw) ou de renoncer (to withhold) à certains traitements
- 6- cas d'obstétrique

### Livret d'inclusion

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

#### **2. Critère d'inclusion :**

Date et heure de début de ventilation mécanique invasive (jour/mois/année ; heures)

→ Définition : **enfant ventilé en ventilation invasive** = tout patient recevant une ventilation en pression positive, sur tube endotrachéal ou trachéostomie.

→ Définition : **fin de ventilation invasive** = non reprise de ventilation positive après 48 heures de retrait.

*On considère que les patients qui sont réintubés moins de 48 heures après extubation, ont eu une période ininterrompue de ventilation invasive.*

*Si le patient est réintubé plus de 48 heures après l'extubation, il s'agira d'une nouvelle période de ventilation même s'il a été sous ventilation non invasive entre les deux périodes.*

→ *si le patient est intubé et ventilé avant l'arrivée aux soins intensifs, il s'agit de la date d'admission aux soins.*

Interface de ventilation : endotrachéale = E ; trachéostomie = T

→ *en général, notée dans les feuilles d'inhalothérapie*

Si intubation, préciser si nasotrachéale = N ; ou orotrachéale = O

→ *parfois difficile à trouver :*

*si le patient vient en postopératoire, c'est noté dans la feuille d'anesthésie*

*parfois noté dans les feuilles d'inhalothérapie ou des infirmières*

#### **2. Données à l'admission pour les patients inclus dans l'étude.**

2.1 Antécédents personnels (cocher toutes les bonnes réponses):

→ *en général, notée dans les feuilles d'admission aux SIP ou dans les feuilles de l'urgence, préop...*

2.1.1 Ancien prématuré (terme.....)

2.1.2 Problème respiratoire (préciser.....)

2.1.3 Maladie neuromusculaire<sup>6</sup> (préciser.....)

→ Définition : ensemble des maladies avec atteinte du muscle, atteinte du nerf ou atteinte de la plaque motrice.  
 Atteinte du muscle : myopathie congénitale (central core, nemalin, à inclusions etc ..), dystrophies ( Duchêne, Becker, congénitales etc...), dystonies.  
 Atteinte du nerf : amyotrophies spinales, neuropathies.  
 Atteinte de la plaque motrice : myasthénie.

- 2.1.4 Maladie neurologique (préciser.....)
- 2.1.5 Cardiopathie congénitale (préciser.....)
- 2.1.6 Cancer Leucémie
- 2.1.7 Immunodépression congénitale
- 2.1.8 Autres antécédents significatifs (préciser.....)
- 2.2 Ventilation non invasive avant intubation
- 2.3 Chimiothérapie à l'admission
- 2.4 Corticothérapie à l'admission
  - noter si corticoïdes en inhalation ou par voie systémique per os ou IV
  - en général noté dans la feuille d'admission ou dans la FADM des jours précédents l'admission si le patient vient de l'étage.
- 2.5 PRISM à l'admission ( journée du calendrier) + si J1<4heures PRISM de J2

<i>Variable</i>	<i>&lt; 1 an</i>	<i>≥ 1 an</i>	<i>Pointage</i>
Fréquence respiratoire/min	0, apnée	0, apnée	5
	61-90	51-70	1
	> 90	> 70	5
Fréquence cardiaque/min	> 160	> 150	4
	< 90	< 80	4
PA systolique (mmHg)	> 160	> 200	6
	130-160	150-200	2
	55-65	65-75	2
	40-54	50-64	6
	< 40	< 50	7

<i>Variable</i>	<i>Tout âge</i>	<i>Pointage</i>
PA diastolique en mmHg	> 110	6
Score de Glasgow <sup>a</sup>	< 8	6
Réaction pupillaire	inégale ou dilatée	4
	fixe et dilatée	10
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> : mmHg (kPa)/FiO <sub>2</sub> <sup>b</sup>	200-300 (26,7-40)	2
	< 200 (26,7)	3
PaCO <sub>2</sub> : mmHg (kPa) <sup>c</sup>	51-65 (6,7-8,7)	1
	> 65 (8,7)	5
Bicarbonate : mmol/L ou mEq/L	< 16 ou > 32	3
Temps de Quick/PTT	1,5 x contrôle	2
Potassium : mmol/L ou mEq/L	< 3,0	5
	3,0-3,5	1
	6,5-7,5	1
	> 7,5	5
Calcium total : mmol/L (mg/dL)	< 1,75 (< 7)	6
	1,75-2 (7-8)	2
	3-3,75 (12-15)	2
	> 3,75 (> 15)	6
Glucose : mmol/L (mg/dL)	< 2,22 (< 40)	8
	2,22-3,33 (40-60)	4
	13,88-22,22 (250-400)	4
	> 22,22 (> 400)	8
Bilirubine totale : mmol/L (mg/dL)	60 (> 3,5)	6

→ <sup>a</sup> Ne pas inclure le score de Glasgow dans le compte de PRISM si sédation, anesthésie ou curarisation. Donner le score avant intubation

→ <sup>b</sup> Ne pas inclure la PaO<sub>2</sub> dans le compte de PRISM s'il y a un shunt intracardiaque ou une insuffisance respiratoire chronique. Valable seulement si prélèvement artériel.

→ <sup>c</sup> La PaCO<sub>2</sub> peut être mesurée sur un prélèvement capillaire.

→ il s'agit du calcium total et non du calcium ionisé !!!

→ à calculer le jour de l'admission (jour du calendrier) et si ce jour < 4 heures, donner le PRISM du 2<sup>ème</sup> jour après admission.

→ on note toujours la plus mauvaise valeur pour chaque variable.

## 2.6 PELOD à l'admission ( journée du calendrier) + si J1<4heures PELOD de J2

ORGANES	Points par niveau de sévérité pour chaque système			20
	0	1	10	
<b>1) SYSTÈME RESPIRATOIRE:</b>				
– PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ratio (mm Hg)	>70 et	–	≤70 ou	–
– PCO <sub>2</sub> (mm Hg ou kPa)	≤90 (11.7) et	–	>90 (11.7)	–
– ventilation mécanique	pas de ventilation	Ventilation	–	–
<b>2) SYSTEME CARDIOVASCULAIRE:</b>				
– Fréquence cardiaque (battements/minute)				
• <12 ans	≤195	–	>195	
–				
• ≥12 ans	≤150 et	–	>150 ou	
–				
– Pression artérielle systolique (mm Hg)				
• <1 mois	>65	–	35-65	<35
• 1 mois -1 an	>75	–	35-75	<35
• 1 an-12 ans	>85	–	45-85	<45
• ≥ 12 ans	>95	–	55-95	<55
<b>3) SYSTEME NEUROLOGIQUE:</b>				
– Glasgow coma score	12-15 et	7-11	4-6 ou	3
– Réflexe pupillaire	les deux réactives	–	les deux fixes	–
<b>4) SYSTEME HEPATIQUE:</b>				
– ALT ou SGOT (UI/L)	<950 et	> 950 ou	–	–
– Prothrombin time (% activity) ou INR	>60 ou <1.4	≤60 ou ≥1.4	–	–
<b>5) SYSTEME RENAL:</b>				
– Créatinine (µmol/L ou mg/dL)				
• <7 jours	<140 (1.59)	–	≥140 (1.59)	–
• 7 jours -1 an	<55 (0.62)	–	≥55 (0.62)	–
• 1 an-12 ans	<100 (1.13)	–	≥100 (1.13)	–
• ≥12 ans	<140 (1.59)	–	≥140 (1.59)	–
<b>6) SYSTEM HEMATOLOGIQUE:</b>				
– Nombre de globules blancs (10 <sup>9</sup> /L)	>4.5 et	1.5-4.4 ou	<1.5	–
– Nombre de plaquettes (n x 10 <sup>9</sup> /L)	≥35	<35	–	–

→ système respiratoire : PaO<sub>2</sub> : inscrire une valeur artérielle

PCO<sub>2</sub>: inscrire une valeur artérielle, capillaire ou veineuse

**enfant ventilé en ventilation invasive** = tout patient recevant une ventilation en pression positive, sur tube endotrachéal ou trachéostomie ≠ Ventilation non invasive et ≠oxygénothérapie au masque.

→ système neurologique : score de Glasgow : noter la pire valeur, si le patient reçoit une sédation lourde, noter le Glasgow avant sédation

*une pupille non réactive non mesurer plus de 3mm*

2.7 Raison(s) d'admission (cocher toutes les bonnes réponses; chercher dans le dossier au niveau de la feuille d'urgence, de l'histoire de cas ou de la feuille justifiant l'admission aux soins intensifs; au besoin, questionner le médecin traitant ou le fellow):

2.7.1 Pathologie respiratoire

2.7.2 État de choc

→ Définition : **État de choc**, défini comme défaillance cardiovasculaire, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

*Malgré un remplissage vasculaire de plus de 40 ml/kg en 1 heure : diminution de la pression artérielle < 5ème percentile pour l'âge ou de la pression artérielle < 2 SD sous la normale pour l'âge ou recours à des drogues vasoactives pour maintenir une pression artérielle normale (dopamine > 5 µg/kg/min ou dobutamine, épinephrine, ou norépinephrine quelque soit la dose) ou 2 critères parmi les suivants :*

- acidose métabolique inexpliquée : base excès > -5 mEq/l
- augmentation du lactate > 2 fois la limite supérieure de la normale
- oligoanurie : diurèse < 0.5 ml/kg/h
- temps de recoloration cutané > 5 s
- gradient de température entre la température centrale et la température périphérique > 3°C

2.7.3 Cardiopathie congénitale

2.7.4 Insuffisance rénale aiguë

→ Définition : **Insuffisance rénale aiguë (IRA)** : Le diagnostic d'IRA est confirmé une fois mise en évidence une diminution aiguë (< 21 jours) de la filtration glomérulaire se manifestant par une créatininémie qui double de valeur ou par une augmentation au-delà des normes de la créatininémie ou de la clairance de la créatinine ( $Cl_{cr}$ ). Les normes de créatininémie et de  $Cl_{cr}$  sont les suivantes:

– créatinine: ≤ 30 µmol/L (0,35 mg/dL) jusqu'à l'âge de cinq ans, ≤ 50 µmol/L (0,6 mg/dL) entre 6 et 12 ans, < 90 µmol/L (1,0 mg/dL) après la puberté;

–  $Cl_{cr}$  mesurée sur urine de 4 heures ou plus: La limite inférieure de la  $Cl_{cr}$  en fonction de l'âge est de 0,34 mL/sec/1,73 m<sup>2</sup> ou 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez le nouveau-né à terme, de 0,67 mL/sec/1,73 m<sup>2</sup> ou 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez le nourrisson âgé de 2 semaines à 1 an, et de 1,33 mL/sec/1,73 m<sup>2</sup> ou 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> chez l'enfant ≥ 1 an. Les valeurs adultes (1,25-

2,08 mL/sec/1,73 m<sup>2</sup> ou 75-125 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont atteintes après l'âge de deux ans.

2.7.5 Transplantation

2.7.6 Greffe de moelle osseuse

2.7.7 Infection bactérienne ou virale (préciser.....)

2.7.8 Polytraumatisme avec ou sans traumatisme crânien sévère

2.7.9 Traumatisme crânien sévère (Glasgow ≤8)

2.7.10 2.7.10 Traumatisme crânien (Glasgow >8)

→ Définition : Score de Glasgow pédiatrique

<b>"Y"</b>	<b>Ouverture des Yeux</b>
4	Spontanée
3	Au bruit / sur ordre
2	A la douleur
1	N'ouvre pas les yeux
<b>"V"</b>	<b>Réponse verbale</b>
5	Orientée
4	Mots
3	Sons
2	Cris
1	Aucune réponse verbale
<b>"M"</b>	<b>Réponse motrice</b>
6	Obéit à un ordre oral
5	Orientée (Chasse le stimulus)
4	Evitement non adapté
3	Décortication (flexion à la douleur)
2	Décérébration (extension à la douleur)
1	Pas de réponse motrice
<b>Y+V+M</b>	<b>Minimum : 3                      Maximum : 15</b>

2.7.11 Brûlure cutanée

2.7.12 Post-opératoire de chirurgie cardiaque (opération planifiée)

- 2.7.13 Autre post-opératoire planifié (préciser.....)
- 2.7.13 Autre post-opératoire non planifié (préciser.....)
- 2.7.14 Coma non traumatique (Glasgow  $\leq 8$ )
- 2.7.15 Coma non traumatique (Glasgow  $> 8$ )
- 2.7.16 Status epilepticus
- 2.7.17 Autre raison d'admission (préciser.....)

### **3. Données de la première journée du calendrier (J1) après inclusion dans l'étude avec J1= première journée après intubation.**

#### **3.1 Données cliniques J1**

*→ en général noté dans la feuille du jour d'inclusion dans l'étude c'est à dire le jour de début de ventilation mécanique invasive ou le jour d'admission si le patient est déjà intubé*

3.1.1 Nombre d'heure dans cette première journée du calendrier après inclusion ....h

3.1.2 TA minimale (canule ou brassard)

3.1.2.1 TA systolique minimale  
.....mmHg

3.1.2.2 TA diastolique minimale  
.....mmHg

*→ en général, noté en page 3 de la feuille des 24h ou sur une feuille d'instabilité hémodynamique.*

*Sur la feuille de route la tension représentée graphiquement à l'aide de flèches donnant la systolique et la diastolique est obtenue à l'aide d'une canule artérielle. Ce sont ces chiffres qu'il faut inscrire.*

*En l'absence de canule artérielle, les chiffres de tension prises au brassard sont notés en page3 de la feuille des 24h, avec la valeur en chiffre».*

3.1.3 Bilan In/Out ..... ml

3.1.4 Si J1 < 4h, noter bilan In/Out de J2 ..... ml

*→ en général, noté en page 2 de la feuille des 24h*

3.1.5 Score de Glasgow avant intubation .....

*→ si le patient reçoit une sédation, noter le Glasgow avant sédation*

**3.2 Données paracliniques J1*****Si J1<2h considérer le premier bilan biologique de J2***

→ en général noté page 4 de la feuille des 24 heures du jour d'inclusion dans l'étude c'est à dire le jour de début de ventilation mécanique invasive ou le jour d'admission si le patient est déjà intubé

Il est bon de vérifier soit à l'aide du logiciel LABO, soit en reprenant l'ensemble des feuilles de résultats que les données sur la feuille des 24h ont bien toutes été notées.

- 3.2.1 PaO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub> artérielle) la plus basse .....mmHg  
ou PcO<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub> capillaire) la plus basse, si PaO<sub>2</sub> non disponible .....mmHg
- 3.2.2 PaCO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> artérielle) la plus élevée .....mmHg  
ou PcCO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub> capillaire) la plus élevée, si PaCO<sub>2</sub> non disponible .....mmHg
- 3.2.3 SpO<sub>2</sub> (saturation par oxymétrie de pouls) la plus basse  
..... %
- 3.2.4 FiO<sub>2</sub> au moment de la PaO<sub>2</sub> la plus basse.....
- 3.2.5 FiO<sub>2</sub> au moment de la SpO<sub>2</sub> la plus basse.....
- 3.2.6 Concentration d'Hb (hémoglobine) la plus basse .....g/L
- 3.2.7 Taux de lactate le plus haut .....mmol/L
- 3.2.8 HCO<sup>3-</sup> le plus haut sur le ionogramme .....mmol/L

**3.3 Médications dans les jours après intubation**

→ en général, les médicaments donnés de façon discontinue sont notés sur la FADM ; pour les médicaments donnés de façon continue, la dilution et la quantité en ml donnée par 24h, est notée en page 2 de la feuille des 24h ; il suffit ensuite de l'exprimer en mg ou en mcg selon ce qui est demandé.

J1, J2, J3, J4 correspondent aux jours du calendrier APRES inclusion dans l'étude, c'est à dire le jour de début de la ventilation mécanique invasive après intubation ou le jour d'admission si le patient est déjà intubé

- |  | oui                   | non                   |
|--|-----------------------|-----------------------|
| 3.3.1 Midazolam (Versed) continu.....    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| si oui dose totale J1.....               | _____mg               |                       |
| si oui dose totale J2.....               | _____mg               |                       |
| si oui dose totale J3.....               | _____mg               |                       |
| si oui dose totale J4.....               | _____mg               |                       |
| 3.3.2 Midazolam (Versed) discontinu..... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| si oui dose totale J1.....               | _____mg               |                       |
| si oui dose totale J2.....               | _____mg               |                       |
| si oui dose totale J3.....               | _____mg               |                       |

si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.3 Lorazepam (Ativan) discontinu.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.4 Morphine continue.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.5 Morphine discontinue.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.6 Fentanyl continu.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.7 Fentanyl discontinu et préaspiration.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.8 Kétamine continue.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.9 Hydrate de chloral.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.10 Rocuronium continu.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	
3.3.11 Rocuronium discontinu.....		O O
si oui dose totale J1.....	_____mg	
si oui dose totale J2.....	_____mg	
si oui dose totale J3.....	_____mg	
si oui dose totale J4.....	_____mg	

#### **4. Variables dépendantes (outcomes) étudiées**

4.1 Depuis l'intubation ou l'admission aux soins intensifs, le patient a-t-il été *oui non*

- ventilé sur tube endotrachéale ou sur trachéostomie plus de 96 heures?  
 .....
- 4.2 Depuis l'intubation ou l'admission aux soins intensifs, le patient a-t-il été ventilé sur tube endotrachéale ou sur trachéostomie plus de 336 heures?.....
- 4.3 Date et heure de la 96ème heure ...../...../200....., ...h.....
- 4.4 Date et heure de la 336ème heure ...../...../200....., ...h.....

## **5. Surveillance clinique et paraclinique après l'inclusion**

*Facteurs potentiellement prédisposant à la ventilation mécanique prolongée* (cocher oui ou non pour tous les facteurs observés pendant le séjour aux soins intensifs *dans les premiers 28 jours post intubation* (3° colonne), ainsi que ceux précédant la 96ème heure de ventilation mécanique (1° colonne) ou précédant le 15<sup>ème</sup> jour de ventilation mécanique (2° colonne).

Donc si un patient est ventilé moins de 4 jours, on ne coche que les cases de la 3<sup>ème</sup> colonne ; s'il est ventilé plus de 4 jours, on coche les cases de la 1<sup>ère</sup> et de la 3<sup>ème</sup> colonne et s'il est ventilé plus de 14jours, on remplit toutes les colonnes.

	<i>avant</i>		<i>période 96h à</i>		<i>séjour</i>	
	<i>96h VM<sup>10</sup></i>		<i>J15 VM<sup>11</sup></i>		<i>SIP<sup>12</sup></i>	
	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>	<i>oui</i>	<i>non</i>
5.1 Insuffisance polyviscérale <sup>14</sup>						
5.1.1 dysfonction respiratoire.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

→ Définition : **dysfonction respiratoire**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

- $PaO_2/FiO_2 < 300$  en l'absence de cardiopathie cyanogène ou de maladie pulmonaire préexistante ou
- $PaCO_2$  augmentée de 20 mm Hg au dessus de la  $PaCO_2$  de base ou
- Nécessité de besoin en oxygène > 50% pour maintenir une saturation  $\geq 92\%$  ou
- Nécessité d'une ventilation mécanique invasive ou non invasive

5.1.1.1 ALI.....

→ définition : **Acute Lung Injury**- Inflammation pulmonaire aigue et persistante avec augmentation de la perméabilité vasculaire pulmonaire. Le syndrome d'ALI est caractérisé par les 4 items ci-dessous:

- épisode aigu d'hypoxémie
- infiltrat radiologique bilatéral (selon les rapports des radiologistes)
- $PaO_2/FiO_2$  entre 200 et 300 mmHg (calculé sur une  $PaO_2$  artérielle)

- Pas d'évidence de défaillance cardiaque congestive, définie comme une mesure de pression d'occlusion capillaire > 18 mmHg ou absence d'évidence échocardiographique de défaillance cardiaque congestive si une échographie cardiaque est jugée nécessaire par un médecin traitant ou absence de clinique évocatrice d'une défaillance cardiaque congestive.

5.1.1.2 NO.....

→ on trouve cette information sur des feuilles spéciales des inhalothérapeutes

5.1.1.3 Paramètres ventilatoires

→ on trouve cette information sur les feuilles des inhalothérapeutes.

J1, J2, J3, J4 correspondent aux jours du calendrier APRES inclusion dans l'étude, c'est à dire le jour de début de la ventilation mécanique invasive après intubation ou le jour d'admission si le patient est déjà intubé

	J1	J2	J3	J4
Pression moyenne la plus haute (cmH2O)				
FiO2 la plus basse (%)				
PEEP la plus haute (cmH2O)				

5.1.2 Dysfonction cardiovasculaire .....

avant période 96 h séjour  
96è h VM<sup>10</sup> à J15 VM<sup>11</sup> SIP<sup>12</sup>  
oui non oui non oui non

→ Définition : **dysfonction cardiovasculaire**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

Malgré un remplissage vasculaire de plus de 40 ml/kg en 1 heure :

- diminution de la pression artérielle < 5ème percentile pour l'âge ou de la pression artérielle < 2 SD sous la normale pour l'âge ou
- recours à des drogues vasoactives pour maintenir une pression artérielle normale (dopamine > 5 µg/kg/min ou dobutamine, épinephrine, ou norépinephrine quelque soit la dose) ou
- 2 critères parmi les suivants :
  - acidose métabolique inexplicée : base excès > -5 mEq/l
  - augmentation du lactate > 2 fois la limite supérieure de la normale
  - oligoanurie : diurèse < 0.5 ml/kg/h
  - temps de recoloration cutané > 5 s
  - gradient de température entre la température centrale et la température périphérique > 3°C

**Table. Age-specific vital signs and laboratory parameters 0 (Lower values for heart rate, leukocyte count, and systolic blood pressure are for the 5<sup>th</sup> and upper for 95<sup>th</sup> percentile).**

Age-Group <sup>a</sup>	Heart Rate (beats/min) <sup>b,c</sup>		Respiratory Rate (breaths/min) <sup>d</sup>	Leukocyte Count (leukocytes x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) <sup>b,c</sup>	Systolic Blood Pressure (mmHg) <sup>b,c,e,f</sup>
	Tachycardia	Bradycardia			
0 day – 1 week	>180	<100	>50	>34	<59
1 wk – 1 month	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 month- 1 year	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<75
2-5 years	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<74
6-12 years	>130	NA	>18	>13.5 or < 4.5	<83
13- < 18 years	>110	NA	>14	>11 or < 4.5	<90

5.1.2.1 Hypertension artérielle pulmonaire.....        
 (selon note, échographie cardiaque ou PAP 50% systémique)

→ définition : Hypertension pulmonaire définie soit selon l'échographie ♥ selon l'aspect de la courbure septale : type 2 ou type 3 ou soit selon le cathétérisme cardiaque ou selon les notes d'évolution

5.1.2.2 Amines .....        
 (dopamine, dobutamine, milrinone, adrénaline, noradrénaline)

5.1.2.3 Assistance circulatoire (ECMO, VAD)

avant période 96h à séjour  
 96h VM<sup>10</sup> J15 VM<sup>11</sup> SIP<sup>12</sup>  
 oui non oui non oui non

5.1.3 Dysfonction neurologique.....

→ Définition : **dysfonction neurologique**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

- Glasgow Coma Score ≤ 11 ou
- Changement de l'état de conscience avec une diminution du Glasgow de plus de 3 points par rapport à l'état antérieur

5.1.3.1 Neuropathie des soins selon les notes .....

5.1.3.2 Syndrome de sevrage selon les notes .....

5.1.4 Dysfonction hématologique.....

→ Définition : **dysfonction hématologique**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

- Plaquettes  $< 80\ 000/\text{mm}^3$  ou une diminution de plus de 50% du nombre de plaquettes par rapport aux résultats des 3 jours précédents ( si maladie hématologique ou oncologique chronique) ou
- INR (International Normalized Ratio)  $> 2$

5.1.4.1 Transfusion de culot globulaire.....

5.1.4.2 Transfusion de plaquettes .....

5.1.4.3 Transfusion de plasma .....

5.1.4.4 Transfusion de cryoprécipité .....

5.1.4.5 Phérèse .....

5.1.5 Dysfonction rénale aiguë.....

→ Définition : **dysfonction rénale aiguë**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

Créatinine sanguine  $\geq 2$  fois la limite supérieure pour l'âge ou une augmentation d'au moins deux fois la créatinine de base

5.1.5.1 Hémodilution/ dialyse, dialyse péritonéale

5.1.6 Dysfonction hépatique aiguë.....

→ Définition : **dysfonction hépatique aiguë**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

Bilirubine totale  $\geq 4$  mg/dl ( non applicable au nouveau-né) ou ALT (alanine transaminase)  $> 2$  fois la limite supérieure de la normale pour l'âge

5.1.7 Dysfonction digestive aiguë.....

→ Définition : **dysfonction digestive aiguë**, selon la définition du syndrome de défaillance multiviscérale :

Saignement digestif haut et un parmi les critères suivants

- chute de l'hémoglobine de plus de 20 g/L ( $\geq 2$  g/dL);
- transfusion sanguine
- hypotension artérielle avec PA  $< 3^{\text{ème}}$  percentile pour l'âge
- nécessité d'un traitement chirurgical gastrique ou duodéal

5.2 Autres considérations:

5.2.1 Hypothyroïdie

TSH  $> 30$  mU/l chez le nouveau-né

TSH  $> 7$  mU/l si  $\neq$  nouveau-né

5.2.2 Phosphorémie  $< 1,5$  mmol/l si  $< 1$  mois de vie

5.2.3 Phosphorémie  $< 0,8$  mmol/l si  $> 1$  mois de vie

5.2.4 Calcémie ionisée  $< 1$  mmol/l.....

5.2.5 Magnésémie  $< 0,7$  mmol/l .....

5.2.6 Infections bactériennes **après admission** (selon les notes)

5.2.6.1 infection respiratoire haute (laryngite, trachéite, sinusite)	<input type="checkbox"/>					
5.2.6.2 infection respiratoire basse (pneumonie)	<input type="checkbox"/>					
5.2.6.3 septicémie/bactériémie	<input type="checkbox"/>					
5.2.6.4 médiastinite/endocardite	<input type="checkbox"/>					
5.2.6.5 méningite/encéphalite	<input type="checkbox"/>					
5.2.6.6 pyélonéphrite	<input type="checkbox"/>					

5.2.7 Nombre de procédures et identification (Picc line, Salle d'opération, scanner, RMI)

J1 _____	J5 _____	J9 _____
J2 _____	J6 _____	J10 _____
J3 _____	J7 _____	
J4 _____	J8 _____	

→ J1, J2, J3, J4 etc correspondent aux jours du calendrier APRES inclusion dans l'étude, c'est à dire le jour de début de la ventilation mécanique invasive après intubation ou le jour d'admission si le patient est déjà intubé

**6 Outcomes.**

- 6.1 Mortalité: ouinon
- 6.1.1 Décès pendant séjour aux soins intensifs .....
  - 6.1.2 Décès pendant séjour hospitalier .....
  - 6.1.3 Jour du décès (en jour après admission aux soins intensifs) ..... jour
  - 6.1.4 Date du décès (jour/mois/année) ...../...../200....
- 6.2 Date et heure d'extubation n°1 (jour/mois/an)...../...../200..., .....h.....
- 6.3 Échec d'extubation O O
- Date et heure d'intubation n°2 (jour/mois/an) ...../ ...../200....., .....h.....
  - Date et heure d'extubation n°2 (jour/mois/an)...../ ...../200....., .....h.....
  - Date et heure d'intubation n°3 (jour/mois/an)...../ ...../200....., .....h.....
- 6.4 Pathologie laryngée acquise (stridor, œdème laryngé) ouinon  
O O
- 6.5 Nombre de journée sans ventilation.....  
...\_\_\_\_\_

**7 Divers**

- 7.1 Date de la sortie des SIP (jour/mois/année) ...../...../200.....
- 7.2 Durée de séjour aux soins intensifs (en jours) ..... jours
- 7.3 Cause d'exclusion a posteriori:
- 0. pas exclus;
  - 1. cas perdu ou oublié; .....
  - 2. décès avant 96<sup>ème</sup> heure de ventilation

**8 Pour les patients de chirurgie cardiaque**

- 8.1 En préopératoire oui non
- 8.1.1 syndrome chromosomique ( préciser \_\_\_\_\_ )..... O O
- 8.1.2 hypertension pulmonaire<sup>15</sup>..... O O  
 → *Définition* : Hypertension pulmonaire définie selon échographie ♥ préopératoire selon l'aspect de la courbure septale : type 2 ou type 3 ou selon cathétérisme cardiaque ou selon les notes pré opératoires.
- 8.1.3 inotropes..... O O
- 8.1.4 prostaglandines..... O O
- 8.1.5 soins intensifs..... O O
- 8.1.6 ventilation invasive préopératoire..... O O
- 8.1.7 ventilation non invasive préopératoire..... O O
- 8.2 En peropératoire oui non
- 8.2.1 réopération..... O O
- 8.2.2 durée de CEC..... \_\_\_\_\_ min
- 8.2.3 durée de clampage..... \_\_\_\_\_ min
- 8.2.4 arrêt circulatoire ..... \_\_\_\_\_ min
- on trouve cette information sur les feuilles des perfusionnistes
- 8.2.5 pH le plus bas..... \_\_\_\_\_
- 8.2.6 BE le plus négatif..... \_\_\_\_\_ mmol/l
- on trouve cette information soit dans le logiciel LABO pendant la durée du bloc opératoire soit sur les feuilles de résultats du laboratoire pendant la durée de l'intervention
- 8.2.7 température la plus basse..... \_\_\_\_\_ °C
- on trouve cette information sur les feuilles des perfusionnistes, m choisir la température rectale la plus basse.
- 8.2.8 nécessité du pace maker..... O O

8.2.9 NO.....	O	O
8.2.10 sortie thorax ouvert.....	O	O
8.2.11 $\geq 2$ amines.....	O	O
8.3 Première 24 heures		
8.3.1 PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> la plus basse.....	_____ mmHg	
8.3.2 pH le plus bas.....	_____	
8.3.3 BE le plus négatif.....	_____ mmol/l	
8.3.4 créatininémie la plus haute .....	_____ mcmmol/l	
8.3.5 BUN le plus haut .....	_____ mmol/l	
8.3.8 diurèse.....	_____ ml/kg/h	
	<i>oui</i>	<i>non</i>
8.3.9 NO.....	O	O
8.3.10 thorax ouvert.....	O	O
8.3.11 transfusion > 10 ml/kg .....	O	O
8.3.12 $\geq 2$ amines.....	O	O
8.3.13 ECMO.....	O	O
8.3.14 Reprise chirurgicale.....	O	O
8.4 Évènements post opératoires après 24 heures		
	<i>oui</i>	<i>non</i>
8.4.1 paralysie diaphragmatique (à la fluoroscopie).....	O	O
8.4.2 date fermeture du thorax...../...../200.....		
8.4.3 reprise chirurgicale .....	O	O
8.4.4 hypertension pulmonaire.....	O	O
8.4.5 ECMO.....	O	O

→ Définition : Hypertension pulmonaire postopératoire définie soit selon le chiffre de PAP : c'est à dire si PAPmoy > 1/ 2 PAM, soit selon échographie selon l'aspect de la courbure septale : type 2 ou type 3.

