

THÈSE

en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE

Discipline : Réanimation médicale

Pierre DEMARET

**Anémie à la sortie de réanimation pédiatrique :
prévalence, marqueurs de risque et prise en charge**

Sous la direction du
Professeur Stéphane LETEURTRE

Présentée et soutenue publiquement le 3 février 2020

Devant le jury composé de

Professeur Cécile Aubron, Université de Brest, Rapporteuse
Professeur Olivier Brissaud, Université de Bordeaux, Rapporteur
Professeur Alain Duhamel, Université de Lille, Examineur
Professeur Stéphane Leteurtre, Université de Lille, Directeur
Professeur Marisa Tucci, Université de Montréal, Présidente du jury

Remerciements

Ce travail n'aurait pu voir le jour sans l'aide précieuse de nombreuses personnes. Parmi celles-ci, je souhaite tout d'abord remercier mon directeur de thèse, le **Professeur Stéphane Leteurtre**. Nous ne nous connaissions pas lorsque je l'ai contacté en juin 2013 pour m'enquérir de la possibilité de réaliser un doctorat à l'Université de Lille sous sa supervision. Il m'a fait confiance et s'est d'emblée montré enthousiaste envers ce projet. Il a ensuite mis tout en œuvre pour que cette thèse se concrétise. Merci Stéphane pour ton accueil, ta disponibilité, ton encadrement à la fois rigoureux, professionnel et sympathique. Ta capacité d'analyse, tes questions et réflexions toujours pertinentes, ton calme et ta modération bien nécessaires pour freiner mon impatience parfois débordante sont autant de qualités qui font de toi un directeur de thèse exceptionnel. J'ai appris énormément à ton contact. Je te remercie sincèrement pour ton encadrement !

Cette thèse n'aurait pu être menée à bien sans le travail et la méthodologie rigoureuse du **Professeur Alain Duhamel** et de ses collaborateurs, **Hélène Béhal** et **Julien Labreuche**. Grâce à vous, j'ai pu bénéficier d'un encadrement optimal en biostatistique. Merci pour votre disponibilité et votre professionnalisme, mais aussi pour votre sympathie et vos explications patientes en réponse à mes questions fréquentes ! En outre, Professeur Duhamel, je vous remercie d'avoir fait partie de mon comité de suivi individuel, et de me faire l'honneur de votre présence dans le jury de thèse.

Le processus de thèse est long et bien cadré. Ainsi, j'ai bénéficié annuellement de l'avis d'un comité de suivi individuel ayant pour missions de juger de l'avancement de mes travaux et de me donner les conseils nécessaires au bon déroulement de la thèse. Le **Professeur Pierre Tiberghien**, de l'Établissement Français du Sang, a fait partie de ce comité. Je vous remercie pour votre disponibilité, pour votre intérêt envers mes travaux et pour les commentaires et conseils que vous avez formulés lors de nos réunions de comité de suivi individuel.

Je remercie également le **Professeur Etienne Javouhey** ainsi que le **Docteur Frédéric Valla**, réanimateurs pédiatriques à Lyon, grâce à qui nous avons pu mener à bien la seconde étude de cette thèse. L'inclusion des patients lyonnais dans notre cohorte a significativement amélioré la qualité de nos données. Merci pour votre réactivité et votre collaboration enthousiaste !

Ma vie professionnelle a pris un tournant déterminant lorsque j'ai entamé ma formation en réanimation pédiatrique au CHU Sainte-Justine à Montréal, en septembre 2009. J'y ai

progressé au-delà de toutes mes espérances, sur les plans clinique, scientifique et humain. Je ne peux citer ici tous les membres de l'équipe, bien que chacun d'eux me soit cher. Je souhaite toutefois remercier deux personnes en particulier, qui ont eu un impact majeur sur ma formation professionnelle, particulièrement ma formation scientifique. Le **Docteur Jacques Lacroix** ne doit plus être présenté ! Il est, chacun le sait, un chercheur exceptionnel dans le domaine de la réanimation pédiatrique et de la médecine transfusionnelle. Mais au-delà de ses qualités scientifiques, j'ai été – et suis toujours – impressionné par sa simplicité et son humilité, qui sont constantes et sincères malgré sa renommée internationale très justement fondée sur le nombre et surtout la qualité de ses publications. J'ai eu l'honneur de l'avoir pour directeur de maîtrise à l'Université de Montréal, puis de poursuivre avec lui une collaboration de recherche toujours plus riche en découvertes et en enseignements. Merci, Docteur Lacroix, de m'avoir toujours soutenu, fait confiance, impliqué dans divers projets. Cette thèse est en bonne partie le fruit de vos conseils toujours éclairés et bienveillants. Le **Docteur Marisa Tucci** se partage de façon exceptionnelle entre son activité clinique et son activité de recherche, ce qui permet aux étudiants qui ont la chance de la fréquenter de bénéficier de son expertise dans chacun de ces 2 domaines. Pour ma part, la formation clinique aux côtés de Marisa est terminée, mais la formation scientifique n'a jamais cessé ! Merci, Marisa, non seulement pour la qualité de ton encadrement scientifique, mais aussi pour ta confiance, ta gentillesse, ton accueil souriant et ta disponibilité permanente. Merci aussi, bien entendu, d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi individuel, puis de mon jury de thèse : j'en suis très honoré. Je ne sais pas si tu as conscience de l'importance que tu as eue dans ma formation : sache que pour ma part je mesure bien la chance que j'ai eue de t'avoir sur ma route professionnelle et personnelle, ainsi que le privilège que j'ai encore aujourd'hui de continuer à bénéficier de ton expertise et de ta personne dans les nombreux projets pour lesquels tu m'accompagnes !

Merci au **Professeur Olivier Brissaud** et au **Professeur Cécile Aubron** qui me font l'honneur d'être membres du jury de cette thèse. Olivier, connaissant ta rigueur et ton esprit analytique et critique qui te permettent d'émettre des avis toujours éclairés et de soulever des questions systématiquement pertinentes lorsque nous discutons de projets de recherche, je suis vraiment heureux que ce travail soit soumis à ton jugement d'expert. D'un point de vue plus personnel, j'apprécie ta personnalité et ton indescriptible sens de l'humour qui égaie systématiquement les moments que nous passons ensemble : c'est aussi pour cela que je suis heureux de te compter parmi les membres du jury de ma thèse ! Professeur Aubron, nous ne nous connaissons pas personnellement, mais j'ai d'emblée suggéré votre nom à mon directeur

de thèse lors de nos discussions sur la composition du jury, connaissant vos travaux en médecine transfusionnelle en réanimation adulte. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté notre invitation à participer à ce jury, et je me réjouis que l'évaluation de cette thèse puisse bénéficier de votre expertise.

Je tiens ensuite à remercier mon ami le **Docteur Oliver Karam**. Tu as d'abord été mon « grand frère » de fellowship, puis tu es devenu mon « grand frère » de la recherche ! Au-delà des liens extra-professionnels que nous avons tissés, je te remercie sincèrement pour ta présence et ton aide tout au long de ce projet de thèse. J'ai l'habitude de partager avec toi toutes mes interrogations médicales car je sais que tu y apporteras systématiquement une réponse avisée et pertinente, empreinte souvent par ailleurs d'humour et de sarcasme qui rendent nos projets communs plus amusants encore !

Un des écueils à la recherche clinique est la combinaison de cette activité scientifique avec une activité clinique dont les contraintes organisationnelles laissent parfois peu de temps disponible pour la recherche. Ceci est particulièrement vrai pour la concrétisation d'une thèse de doctorat. Pour faire face à ce problème, j'ai pu compter sur mes **collègues en réanimation pédiatrique et en réanimation adulte au CHC de Liège**. Sans leur compréhension et leur flexibilité, je n'aurais jamais pu concrétiser ce travail. Merci à vous tous, André, Frédéric, Isabelle, Alexandre, Caroline, Éric, Didier, Jean-Philippe, Julien, Laurence, Laurent, Léonie, Nicolas, Philippe, Pierre, Pierre et Simon.

Je terminerai en remerciant ma famille. **Mes parents**, bien entendu : merci pour tout, et notamment merci de vous être toujours démenés pour que je puisse m'épanouir dans les diverses activités que j'ai entreprises et pour que je puisse mener à bien l'ensemble de mon cursus scolaire, depuis la maternelle jusqu'à cette thèse de doctorat ! Merci également à **mes beaux-parents** : merci pour votre soutien indéfectible, pour votre intérêt pour nos différents projets et pour votre enthousiasme à nous voir les concrétiser (même lorsque cela impliquait un éloignement de plus de 5000 kilomètres) ! Merci à **mes enfants**, Victoria, Juliette et Eliott, qui se sont toujours montrés compréhensifs vis-à-vis du temps que je consacre à mon travail, que ce soit pour les gardes de nuit, pour les tours de salle de week-end, ou encore bien entendu pour la concrétisation de cette thèse. Enfin, merci à **Aurélie, ma merveilleuse épouse** qui m'accompagne et me soutient dans toutes mes entreprises depuis notre rencontre sur les bancs du collège, il y a plus de 20 ans. S'il y a une personne sans qui ce travail n'aurait jamais abouti, c'est bien toi. Je n'ai rien à t'écrire ici que tu ne saches déjà. Je te dédie cette thèse.

1. Résumés et mots clés

1.1. Résumé en français

Contexte : l'anémie est fréquente à l'admission et durant le séjour en réanimation pédiatrique. En outre, les recommandations actuelles encouragent des stratégies transfusionnelles restrictives en réanimation. Il est dès lors plausible que de nombreux enfants soient anémiques à la sortie de réanimation, ce qui pourrait leur nuire compte tenu des associations décrites entre anémie et pronostic défavorable dans divers contextes non réanimatoires. Les données publiées sur l'anémie à la fin du séjour en réanimation pédiatrique sont presque inexistantes. La première étape dans l'étude de cette anémie est l'obtention de données permettant de décrire l'état actuel de cette problématique.

Objectifs : décrire la prévalence de l'anémie chez les enfants sortant de réanimation, ses marqueurs de risque et sa prise en charge par les réanimateurs pédiatriques.

Méthodes : trois études ont été réalisées pour répondre à ces objectifs : 1) analyse post-hoc d'une cohorte prospective d'enfants admis dans un service de réanimation pédiatrique canadien ; 2) étude rétrospective d'une cohorte d'enfants admis dans deux services de réanimation pédiatrique français ; 3) enquête internationale auprès de réanimateurs pédiatriques en Amérique du Nord, en Australie / Nouvelle Zélande et en Europe.

Résultats : l'anémie est fréquente à la sortie de réanimation : sa prévalence est proche de 60% ; l'anémie à l'admission en réanimation est le marqueur de risque indépendant le plus important d'anémie à la sortie de réanimation, et elle détermine deux sous-groupes présentant une prévalence et des marqueurs de risque d'anémie de sortie différents ; les définitions habituelles de l'anémie, basées sur l'âge, ne sont peut-être pas appropriées pour les enfants admis en réanimation ; les réanimateurs pédiatriques utilisent des stratégies transfusionnelles restrictives à la sortie de réanimation, le fer est moins fréquemment prescrit que les globules rouges, et l'usage d'érythropoïétine est peu courant.

Conclusions : nos travaux sont les premiers à démontrer la prévalence élevée de l'anémie à la sortie de réanimation, à identifier certains de ses marqueurs de risque et à préciser sa prise en charge. Nos résultats incitent à poursuivre la recherche dans ce domaine, l'objectif final étant l'amélioration du pronostic post-réanimation.

1.2. Titre en anglais

Anemia at discharge from pediatric intensive care unit: prevalence, risk markers and management

1.3. Résumé en anglais

Background : anemia is frequent at admission to and during the stay in pediatric intensive care unit (PICU). Moreover, restrictive transfusion strategies are recommended for critically ill children. Anemia may thus be highly prevalent among children discharged from PICU, which could worsen post-PICU outcomes considering that anemia is associated with bad outcomes in several non-critical settings. Data on post-PICU anemia are almost nonexistent. Therefore, epidemiological data are required to describe this anemia.

Objectives: to describe the prevalence of anemia in children discharged from PICU, its risk markers and its management by pediatric intensivists.

Methods: three studies were conducted: 1) a post-hoc analysis of a prospective cohort of children admitted to a Canadian PICU; 2) a retrospective study of a cohort of children admitted to two French PICUs; 3) an international survey distributed to pediatric intensivists in North America, Australia / New Zealand and Europe.

Results: anemia is frequent at PICU discharge: its prevalence is close to 60%; anemia at PICU admission is the strongest independent risk marker of discharge anemia; anemia status at PICU admission defines two different subgroups of critically ill children with respect to the prevalence and the risk markers of anemia at PICU discharge; the usual age-based definitions of anemia in some subgroups of children may not be relevant in the critical care setting; pediatric intensivists use restrictive transfusion strategies at PICU discharge, iron is less frequently prescribed than red blood cells, and the prescription of erythropoietin is uncommon.

Conclusion: our data are the first to describe the high prevalence of anemia at PICU discharge as well as its risk markers and its management. Further studies are required to answer the numerous questions related to the post-PICU anemia, in order to improve post-PICU outcomes.

1.4. Mots clés en français

Anémie ; hémoglobine ; globule rouge ; érythrocyte ; réanimation ; enfant ; transfusion ; fer ; érythropoïétine ; pronostic.

1.5. Mots clés en anglais

Anemia ; hemoglobin ; red blood cell ; erythrocyte ; intensive care ; child ; transfusion ; iron ; erythropoietin ; prognosis.

2. Travaux scientifiques en rapport avec la thèse

2.1. Publications

2.1.1. Publications dans le cadre de la thèse

- 1- **Demaret P**, Karam O, Tucci M, Lacroix J, Behal H, Duhamel A, Lebrun F, Mulder A, Leteurtre S – Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers
Ann Intensive Care. 2017 Oct 24; 7(1):107 (impact factor 3.931 en 2018)
<https://annalsofintensivecare.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s13613-017-0328-8>
- 2- **Demaret P**, Valla FV, Behal H, Mimouni Y, Baudelet JB, Karam O, Recher M, Duhamel A, Tucci M, Javouhey E, Leteurtre S – Anemia at discharge from pediatric intensive care unit : a bi-center descriptive study
Pediatr Crit Care Med. 2019 Sep;20(9):e400-e409 (impact factor 2.798 en 2018)
https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2019/09000/Anemia_at_Discharge_From_the_PICU_A_Bicenter.19.aspx
- 3- **Demaret P**, Karam O, Labreuche J, Chiusolo F, Mayordomo Colunga J, Erickson S, Nellis ME, Perez MH, Ray S, Tucci M, Willems A, Duhamel A, Lebrun F, Loeckx I, Mulder A, Leteurtre S, on behalf of the Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP); the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet); and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) network – How 217 pediatric intensivists manage anemia at PICU discharge: online responses to an international survey
En cours de revision dans *Pediatric Critical Care Medicine*

2.1.2. Publications dans la même thématique que la thèse

J'ai eu l'honneur d'être convié à participer à une conférence de consensus sur la prise en charge de l'anémie par les transfusions de globules rouges en réanimation pédiatrique. Cette conférence de consensus, appelée *Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI)*, organisée sous l'égide du *Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet)* et du *Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network*, a abouti, au bout d'un processus de plus de 2 ans, à la publication de 12 manuscrits décrivant des recommandations de stratégies transfusionnelles pour l'enfant admis en réanimation, et proposant des priorités de recherche dans le domaine des transfusions de globules rouges en

réanimation pédiatrique. J'ai été associé à 10 de ces publications en tant que collaborateur. En outre, j'ai été auteur des 2 publications suivantes :

- 1- **Demaret P**, Emeriaud G, Hassan N, Kneiber M, Valentine S, Bateman S, Tucci M – Recommendations on red blood cell transfusions in critically ill children with acute respiratory failure from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative
Pediatr Crit Care Med. 2018 Sep; 19(9S Suppl 1):S114-S120 (impact factor 2.798 en 2018)
https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2018/09003/Recommendations_on_RBC_Transfusions_in_Critically.3.aspx
- 2- Valentine SL, Bembea MM, Muszybski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, Steiner ME, Tucci M, Hassan NE, Parker RI, Lacroix J, Argent A, Carson JL, Remy KE, **Demaret P**, Emeriaud G, Kneyber MCJ, Guzzetta N, Hall MW, Macrae D, Karam O, Russell RT, Stricker PA, Vogel AM, Tasker RC, Turgeon AF, Schwartz SM, Willems A, Jesphson CD, Luban NLC, Lehmann LE, Stanworth SJ, Zantek ND, Bunchman TE, Cheifetz IM, Fortenberry JD, Delaney M, van de Watering L, Robinson KA, Malone S, Steffen KM, Batemen ST; Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI), in collaboration with the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet) and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network – Consensus recommendations for RBC transfusion practice in critically ill children from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative
Pediatr Crit Care Med. 2018 Sep; 19(9):884-898 (impact factor 2.798 en 2018)
https://journals.lww.com/pccmjournal/Abstract/2018/09000/Consensus_Recommendations_for_RBC_Transfusion.13.aspx

2.2. Présentations orales

2.2.1. Présentations orales dans le cadre de la thèse

- 1- **Demaret P** – Présentation d'un protocole de recherche : Enquête internationale sur la prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation.
Journée recherche du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), 10 janvier 2017, Maison de la Réanimation, Paris, France.

- 2- **Demaret P** – Presentation of a research program on anemia at PICU discharge.
30th Meeting of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI), 14 septembre 2017, Montréal, Canada.
- 3- **Demaret P** – Présentation d'un protocole de recherche : Anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : étude de prévalence.
Journée recherche du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), 23 janvier 2018, Maison de la Réanimation, Paris, France.

2.2.2. Présentations orales dans la même thématique que la thèse

- 1- **Demaret P** – Stratégie transfusionnelle en réanimation pédiatrique.
Réanimation 2016 (Congrès de la Société de Réanimation de Langue Française), 14 janvier 2016, Paris, France.
- 2- **Demaret P** – Transfusion de l'enfant instable : qui, quand, comment?
XVI^{ème} journée des pédiatres des urgences, 29 septembre 2016, Paris, France.
- 3- **Demaret P** – Transfusions in critically ill children : recent advances and future perspectives.
45^{ème} congrès annuel de la Société Belge de Pédiatrie, 24 mars 2017, Anvers, Belgique.
- 4- **Demaret P** – Les transfusions en pédiatrie.
79^{ème} réunion du Groupement Belge des Pédiatres Francophones, 27 avril 2019, Liège, Belgique.

2.3. Présentation par affiche

- 1- **Demaret P**, Karam O, Tucci M, Lacroix J, Lebrun F, Mulder A, Leteurtre S – Anemia at discharge of pediatric intensive care unit.
8th world congress of the world federation of pediatric intensive and critical care societies (WFPICCS), 6 juin 2016, Toronto, Canada.

Table des matières

1. Résumés et mots clés	5
1.1. Résumé en français	5
1.2. Titre en anglais	6
1.3. Résumé en anglais	6
1.4. Mots clés en français	6
1.5. Mots clés en anglais	7
2. Travaux scientifiques en rapport avec la thèse	8
2.1. Publications	8
2.1.1. Publications dans le cadre de la thèse	8
2.1.2. Publications dans la même thématique que la thèse	8
2.2. Présentations orales	9
2.2.1. Présentations orales dans le cadre de la thèse	9
2.2.2. Présentations orales dans la même thématique que la thèse	10
2.3. Présentation par affiche	10
3. Introduction	14
3.1. L'oxygénation cellulaire	14
3.1.1. L'oxygène et le fonctionnement cellulaire	14
3.1.2. Le transport sanguin de l'oxygène	14
3.1.3. La diffusion de l'oxygène	15
3.2. L'anémie	16
3.2.1. Définition de l'anémie	16
3.2.2. L'anémie en réanimation	20
3.2.2.1. Épidémiologie	20
3.2.2.2. Causes	21
3.2.2.3. Conséquences	24
3.2.2.3.1. Tolérance de l'anémie	24
3.2.2.3.2. Anémie et pronostic	28
3.2.3. Traitement de l'anémie	28

3.2.3.1.	Transfusion de globules rouges	28
3.2.3.1.1.	Généralités	28
3.2.3.1.2.	Les transfusions de globules rouges en réanimation	31
3.2.3.2.	Fer	35
3.2.3.2.1.	Généralités	35
3.2.3.2.1.	Le fer en réanimation	43
3.2.3.3.	Érythropoïétine	44
3.2.3.3.1.	Généralités	44
3.2.3.3.2.	L'érythropoïétine en réanimation	45
3.2.3.4.	Transporteurs artificiels d'oxygène	46
3.2.3.4.1.	Généralité	46
3.2.3.4.2.	Transporteurs artificiels d'oxygène en réanimation	47
3.2.4.	L'anémie à la sortie de réanimation	48
3.2.4.1.	Relevance de la question	48
3.2.4.2.	État de la question	49
3.2.4.3.	Programme de recherche	50
4.	Objectifs et méthodologie générale de la thèse	53
4.1.	Objectifs de la thèse	53
4.2.	Méthodologie générale	53
5.	Article 1 : prévalence et facteurs de risque de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : étude d'une cohorte monocentrique Nord-Américaine	54
5.1.	Introduction	54
5.2.	Article : « Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers »	56
5.3.	Discussion	79
6.	Article 2 : prévalence et facteurs de risque de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : étude d'une cohorte bicentrique Européenne	83
6.1.	Introduction	83
6.2.	Article : « Anemia at discharge from pediatric intensive care unit: a bi-center descriptive study »	85

6.3.	Discussion	113
7.	<i>Article 3 : prise en charge actuelle de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : enquête internationale auprès des réanimateurs pédiatriques</i>	117
7.1.	Introduction	117
7.2.	Article : « How 217 pediatric intensivists manage anemia at PICU discharge: online responses to an international survey »	121
7.3.	Discussion	147
8.	<i>Discussion globale des résultats</i>	152
9.	<i>La suite du programme de recherche</i>	155
9.1.	Prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : enquête auprès des pédiatres hospitaliers	155
9.2.	Étude ancillaire d'un large essai randomisé contrôlé international sur l'âge du sang en réanimation pédiatrique	156
9.3.	Étude internationale multicentrique de prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique	157
9.4.	Autres idées de recherche	159
9.4.1.	Étiologie de l'anémie de sortie de réanimation.	159
9.4.2.	Anémie et pronostic post-réanimation	159
9.4.3.	Étude des interventions thérapeutiques	161
10.	<i>Conclusions</i>	165
11.	<i>Bibliographie</i>	166
12.	<i>Annexes</i>	200
12.1.	Annexe 1 : Études décrivant la distribution de l'hémoglobine au sein de populations pédiatriques	200
12.2.	Annexe 2 : questionnaire distribué pour l'enquête internationale	206
12.3.	Annexe 3 : Enquêtes publiées dans <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> , dans les principaux journaux de pédiatrie et de réanimation entre le 1 janvier 2017 et le 1 octobre 2019 (en réponse aux réviseurs de <i>Pediatric Critical Care Medicine</i> lors de la soumission de notre enquête internationale)	229

3. Introduction

3.1. L'oxygénation cellulaire

3.1.1. L'oxygène et le fonctionnement cellulaire

Découvert à la fin du XVIIIème siècle, l'oxygène est indispensable au fonctionnement cellulaire. En utilisant de l'oxygène (fonctionnement aérobie), les mitochondries peuvent produire, via le cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique, 32 moles d'adénosine triphosphate (ATP) pour chaque mole de glucose utilisée comme substrat¹. En l'absence d'oxygène (fonctionnement anaérobie), le rendement énergétique est nettement moindre, puisque la consommation d'une mole de glucose aboutit à la formation de 4 moles d'ATP seulement, avec par ailleurs accumulation d'acide lactique².

Pour pouvoir utiliser l'oxygène, les cellules doivent le recevoir. L'oxygénation tissulaire dépend de deux mécanismes : la convection, ou transport sanguin de l'oxygène inspiré d'une part; et la diffusion de l'oxygène depuis le sang jusqu'aux cellules d'autre part³.

3.1.2. Le transport sanguin de l'oxygène

Le transport de l'oxygène (TO_2) depuis les alvéoles pulmonaires jusqu'aux cellules dépend de deux variables : le débit cardiaque (DC), et le contenu artériel en oxygène (CaO_2). Il se définit selon l'équation suivante : $TO_2 = DC \times CaO_2$ ⁴.

Le CaO_2 est déterminé quant à lui par le taux d'hémoglobine (Hb), par la saturation en oxygène de cette Hb (SaO_2), et dans une moindre mesure par la pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO_2), selon l'équation suivante : $CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.003 \times PaO_2)$ ⁵. Deux constatations s'imposent à la lecture de cette équation : premièrement, l'oxygène dissout ne constitue qu'une fraction minime du CaO_2 (puisque multiplié par un facteur 0.003) si bien que, en dehors des situations d'anémie sévère, il est illusoire de vouloir augmenter le TO_2 en augmentant uniquement la PaO_2 ; deuxièmement, l'Hb et sa saturation sont d'une importance capitale dans le CaO_2 , et donc dans le TO_2 .

La diminution du TO_2 , quelle qu'en soit la cause, va initialement être compensée par une augmentation de l'extraction d'oxygène au niveau cellulaire, si bien que la consommation d'oxygène par la cellule (VO_2) ne sera pas affectée, jusqu'à un certain seuil d'abaissement du TO_2 (appelé TO_2 critique) en deçà duquel la cellule ne peut extraire davantage d'oxygène, si bien que toute diminution du TO_2 va s'accompagner d'une diminution de VO_2 (Figure I)⁵. Les apports en oxygène sont alors insuffisants par rapport aux besoins cellulaires : ce déséquilibre

est la base de l'état de choc, et ouvre la porte à la défaillance d'organes puis, ultimement, au décès du patient⁶.

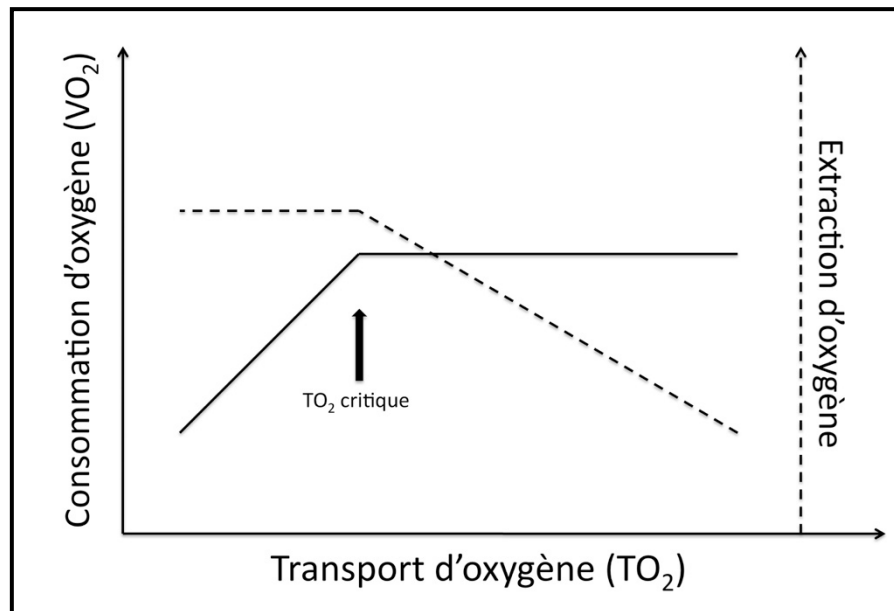


Figure I. Relation entre le transport en oxygène, la consommation d'oxygène et l'extraction d'oxygène par les cellules (Demaret P, à partir de⁷).

3.1.3. La diffusion de l'oxygène

Le transport diffusif de l'oxygène au niveau tissulaire est déterminé par le gradient de pression partielle en oxygène (PO_2) entre le globule rouge et la mitochondrie, par la consommation tissulaire en oxygène, et par l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène⁸. Cette affinité est représentée graphiquement par la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Le P50, niveau de PO_2 auquel l'Hb est saturée à 50%, est un indice généralement utilisé pour qualifier l'affinité de l'Hb pour l'oxygène⁹. Un déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite (en d'autres termes, une augmentation du P50), s'accompagne d'une libération plus aisée de l'oxygène par l'Hb. Il en résulte un transport diffusif accru⁹. Cependant, dans ces conditions d'augmentation du P50, l'oxygène est moins facilement capté par l'Hb au niveau des alvéoles pulmonaires. L'inverse se produit en cas de déplacement de la courbe vers la gauche (diminution du P50).

Différents facteurs peuvent influencer le P50, notamment le type d'Hb. Plusieurs centaines de variantes d'Hb sont en effet décrites, et ces variations peuvent avoir des conséquences sur l'affinité de l'Hb pour l'oxygène¹⁰. L'hyperthermie, l'acidose et la majoration

du taux de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) intra-érythrocytaire vont majorer le P50, au contraire de l'hypothermie, de l'alcalose et de la diminution du taux de 2,3-DPG¹¹. En outre, certaines intoxications peuvent augmenter significativement l'affinité de l'Hb pour l'oxygène (monoxyde de carbone, intoxications provoquant une méthémoglobinémie)^{12,13}. Ces variables vont donc modifier la diffusion de l'oxygène et, in fine, l'oxygénation tissulaire.

En résumé, ces principes physiologiques permettent de comprendre que l'Hb joue un rôle primordial dans le transport de l'oxygène depuis les alvéoles jusqu'aux cellules. L'hémoglobine, produite et transportée au sein des globules rouges ou érythrocytes, est une protéine tétramérique, composée de quatre globines : deux chaînes α et deux chaînes β ¹⁴. Chacune de ces chaînes possède un groupement prosthétique hémique, dont le fer lie l'oxygène de façon réversible. Les anomalies quantitatives et qualitatives de l'Hb peuvent avoir des conséquences négatives sur l'oxygénation cellulaire, qui peuvent être particulièrement dommageables pour le patient de réanimation. C'est au déficit quantitatif en Hb que nous allons nous intéresser dans le cadre de la présente thèse.

3.2. L'anémie

3.2.1. Définition de l'anémie

L'anémie est définie par une diminution de l'Hb en-dessous de la limite inférieure de l'intervalle normal. Cette définition peut paraître claire et simple, mais elle souffre d'un écueil : celui de la définition de l'intervalle normal.

Les seuils d'Hb les plus utilisés pour définir l'anémie sont ceux qui ont été proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1968 lors d'une conférence d'experts sur les anémies nutritionnelles^{15,16}. Quatorze experts ont pris part à cette conférence. Dans leur rapport, ils écrivent que *"The report of the 1958 World Health Organization Study Group recommended hemoglobin values below which anemia could be considered to exist. These figures were chosen arbitrarily and it is still not possible to define normality precisely"*. Ils expliquent ensuite que des données plus récentes suggèrent que ces seuils arbitraires devraient être modifiés. Sur cette base, ils recommandent les seuils rapportés dans le Tableau I pour diagnostiquer l'anémie (pour des sujets vivant au niveau de la mer) :

Age	Seuil d'Hb (g/L)
6 mois – 6 ans	110
6 – 14 ans	120
Homme adulte	130
Femme adulte, pas enceinte	120
Femme adulte, enceinte	110

Tableau I. Seuils d'hémoglobine proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé en 1968 pour diagnostiquer l'anémie¹⁵.

Les « données plus récentes » sur base desquelles ont été suggérés ces seuils sont, selon le rapport écrit par les experts de l'OMS, extraites de 5 références :

- Natvig *et al.* (1966) : cohorte de 312 hommes norvégiens (Oslo), âgés de 15 à 21 ans¹⁷.
- Tibblin : données non publiées.
- Kilpatrick *et al.* (1961) : cohorte de 723 adultes gallois (543 hommes, 180 femmes)¹⁸.
- De Leeuw *et al.* (1966) : cohorte de 62 femmes canadiennes (Montréal) enceintes, certaines bénéficiant d'une supplémentation martiale et d'autres non¹⁹.
- Sturgeon (1959) : cohorte de 149 femmes américaines (Los Angeles) enceintes, certaines bénéficiant d'une supplémentation martiale et d'autres non²⁰.

En somme, les seuils proposés par l'OMS en 1968 reposaient soit sur des choix arbitraires (du propre dire des experts de l'OMS), soit sur des études de petites cohortes d'adultes possiblement non représentatives de la population générale (villes spécifiques, femmes enceintes). Ces seuils ont été conservés par la suite, avec cependant une légère distinction entre les enfants âgés de 5 à 11 ans et ceux âgés de 12 à 14 ans instaurée pour refléter les résultats d'une étude de cohorte américaine, et avec l'apparition de seuils (subjectifs eux aussi) permettant de qualifier l'anémie de légère, modérée ou sévère. Cette méthodologie médiocre utilisée pour établir les critères d'anémie de l'OMS explique pourquoi cette définition de l'anémie, bien que presque universellement utilisée, est fréquemment critiquée et remise en question^{16,21,22}. La dernière version de la définition de l'anémie selon l'OMS a été publiée en

2017²³ (Tableau II). Elle propose des seuils inchangés par rapport aux précédentes versions. Cependant il semble exister une prise de conscience de la possible inadéquation des seuils proposés : d'une part les auteurs précisent que l'OMS travaille actuellement à l'adaptation des seuils proposés sur base de données plus larges et plus récentes, et d'autre part des facteurs correctifs sont proposés pour certaines ethnies.

Population	Pas d'anémie	Anémie		
		Légère	Modérée	Sévère
Enfants 6-59 mois	> 110	100-109	70-99	< 70
Enfants 5-11 ans	> 115	110-114	80-109	< 80
Enfants 12-14 ans	> 120	110-119	80-109	< 80
Femmes non enceintes	> 120	110-119	80-109	< 80
Femmes enceintes	> 110	100-109	70-99	< 70
Hommes	> 130	100-129	80-109	< 80

Tableau II. Taux d'hémoglobine (g/L) pour diagnostiquer l'anémie au niveau de la mer, selon l'Organisation Mondiale de la Santé²³.

D'autres définitions que celle de l'OMS ont été proposées, principalement dans des livres de référence en hématologie ; cependant ces définitions sont moins utilisées et elles souffrent des mêmes limitations que les critères de l'OMS²⁴. La raison principale de la médiocrité qualitative des définitions proposées est le manque de larges bases de données bien documentées et excluant les sujets malades, permettant de connaître la distribution de l'Hb dans la population saine et « normale ». L'évolution technologique récente permet la constitution de telles bases de données, ce qui devrait faciliter le développement de critères de définition de l'anémie davantage fiables. Beutler *et al.* se sont prêtés à cet exercice, en analysant deux larges bases de données américaines¹⁶. Ils ont exclu les sujets souffrant vraisemblablement d'une carence martiale, sur base des niveaux de ferritine et de saturation de la transferrine ; ils ont également exclu les sujets souffrant d'une consommation excessive d'alcool, de diabète, d'insuffisance rénale chronique, ainsi que ceux présentant des marqueurs inflammatoires augmentés ; enfin, ils ont exclu les femmes enceintes. Leurs analyses aboutissent aux seuils de définition de l'anémie repris dans le Tableau III.

Groupe	Seuil d'Hb (g/L)
Homme blanc	
20-59 ans	137
≥ 60 ans	132
Femme blanche	
20-49 ans	122
≥ 50 ans	122
Homme noir	
20-59 ans	129
≥ 60 ans	127
Femme noire	
20-49 ans	115
≥ 50 ans	115

Tableau III. Taux d'hémoglobine (g/L) pour diagnostiquer l'anémie proposés par Beutler *et al.*¹⁶.

Cette définition est plus précise que celle de l'OMS : elle présente des seuils d'Hb qui ne sont pas arrondis, et elle distingue les patients selon l'ethnie (du moins elle distingue 2 ethnies). Ces précisions compliquent cependant l'utilisation pratique d'une telle définition.

Il est important de souligner que les définitions proposées n'incluent généralement pas les populations pédiatriques, comme en témoigne le Tableau III par exemple. La définition de l'OMS ne considère pas les enfants de moins de 6 mois. L'absence d'une définition fiable et universelle de l'anémie est donc encore plus marquée pour les populations pédiatriques.

Les études sur la distribution de l'Hb chez les enfants sont rares, de qualité méthodologique variable, elles incluent des populations variables (origines variables, état de santé variable ou non spécifié) et elles montrent des résultats variables (voir Annexe 1). Par exemple, dans une étude publiée en 1999 et impliquant des enfants britanniques sains, l'Hb moyenne ($\pm$ déviation standard) était de 116.9 ± 11.4 g/L pour les enfants de 8 mois, de 117.5 ± 10.4 g/L pour les enfants de 12 mois, et de 116.9 ± 9.5 g/L pour les enfants de 18 mois²⁵. Plus récemment, une étude épidémiologique incluant plus de 40000 valeurs d'Hb de nouveau-nés américains a décrit, pour les enfants nés entre 34 et 42 semaines d'âge gestationnel, une limite inférieure de l'intervalle normal à 140 g/L à la naissance, à 110 g/L à 14 jours de vie, et à 95 g/L à 28 jours de vie²⁶. En 2013, dans une large étude épidémiologique incluant 1.9 millions de mesures d'Hb prélevées dans 190 pays différents, l'Hb moyenne (intervalle de confiance à 95%, IC95%) rapportée était de 123 (119-125) g/L pour les enfants de moins de 5 ans dans les pays à hauts revenus, alors qu'elle était de 100 (99-102) g/L pour les enfants de moins de 5 ans dans les pays d'Afrique centrale et Afrique de l'ouest²⁷. Il n'existe donc pas de définition universelle de l'anémie chez l'enfant. Comme pour l'adulte, des données épidémiologiques issues de larges banques de données sont nécessaires afin de préciser la distribution normale de l'Hb dans la population pédiatrique. Il est vraisemblable que des subtilités d'âge, d'origine ethnique et d'environnement doivent être introduites pour obtenir une définition fiable de l'anémie. Ces subtilités devront être mises en balance avec l'applicabilité pratique des critères ainsi construits.

3.2.2. L'anémie en réanimation

3.2.2.1. Épidémiologie

L'anémie est fréquente en réanimation. En 2002, Vincent *et al.* publiaient une large étude épidémiologique sur l'anémie et les transfusions sanguines en réanimation adulte. Cette étude observationnelle prospective incluait 3534 patients de 146 services de réanimation européens. A l'admission en réanimation, l'Hb moyenne ($\pm$ déviation standard) était de 113 ± 23 g/L ; 63% des patients présentaient une Hb en-dessous de 120 g/L, et 29% avaient une Hb inférieure à 100 g/L²⁸. Deux ans plus tard, une autre large étude épidémiologique sur l'anémie et les transfusions en réanimation adulte a été publiée par Corwin *et al.* Dans cette étude observationnelle prospective incluant 4892 patients de 284 services de réanimation américains, l'Hb moyenne à l'admission était de 110 ± 24 g/L ; deux tiers des patients avaient une Hb inférieure à 120 g/L à l'admission, et plus de 90% des patients étaient anémiques au 3^{ème} jour en réanimation^{29,30}. Dans une plus petite cohorte (n=100) de patients admis en réanimation

adulte, Thomas *et al.* ont quant à eux retrouvé une prévalence de l'anémie de 97% au huitième jour en réanimation, et de 100% au treizième jour³¹.

En réanimation pédiatrique, la plus large étude épidémiologique sur l'anémie a été publiée par Scot Bateman *et al.* en 2008. Dans cette étude conduite dans 30 services de réanimation pédiatrique en Amérique du Nord et incluant 977 enfants séjournant en réanimation durant au moins 48 heures, 33% des enfants étaient anémiques à l'admission en réanimation, et 41% devenaient anémiques durant leur séjour en réanimation³². Dans l'étude de cohorte incluant 679 enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique à Montréal, nous avons retrouvé une prévalence de l'anémie à l'admission en réanimation de 50.2%, et une incidence (c'est-à-dire proportion d'enfants non anémiques à l'admission et qui deviennent anémiques durant leur séjour en réanimation) de 30.6%³³.

L'anémie est donc hautement prévalente à l'admission en réanimation et incidente durant le séjour en réanimation, tant chez l'adulte que chez l'enfant.

3.2.2.2. Causes

L'anémie du patient de réanimation est multifactorielle. Les causes peuvent schématiquement être classifiées en 2 catégories : diminution de l'érythropoïèse, et diminution de la durée de vie des hématies circulantes (par pertes sanguines et/ou destruction des globules rouges) (Figure II). Plusieurs de ces mécanismes causaux sont partagés avec « l'anémie de l'inflammation », anciennement dénommée « anémie de maladie chronique », qui est en grande partie responsable de l'anémie des patients de réanimation³⁴. La physiopathologie de l'anémie de l'inflammation comporte 3 mécanismes : perturbation du métabolisme martial, inhibition de l'activité érythropoïétique, et réduction de la durée de vie des érythrocytes³⁵⁻³⁷.

compromet l'érythropoïèse^{39,40}. Contrairement à l'anémie ferriprive, qui résulte d'un déficit absolu en fer, l'anémie de l'inflammation est donc le fruit d'un défaut de distribution du fer⁴¹.

Le second mécanisme causal de l'anémie de l'inflammation est une inhibition de l'activité érythropoïétique indépendante des perturbations du métabolisme martial³⁵. L'érythropoïétine (EPO), protéine produite par le rein, est un agent stimulant l'érythropoïèse. Cependant, diverses cytokines comme le TNF α ou le transforming growth factor β (TGF- β) peuvent réduire la transcription du gène de l'EPO et diminuer la réponse médullaire à la stimulation de l'EPO^{36,42}.

Enfin, la réduction de la durée de vie des globules rouges est le troisième mécanisme impliqué dans la genèse de l'anémie de l'inflammation : l'érythrophagocytose par les macrophages hépatiques et spléniques, eux-mêmes activés par l'inflammation, est stimulée par le dépôt d'anticorps et de protéines du complément sur les parois des globules rouges ou encore par des lésions traumatiques des globules rouges dans la microcirculation entravée par des dépôts de fibrine. Bien que la réduction de la durée de vie des globules rouges soit généralement un facteur minime dans la genèse de l'anémie de l'inflammation, ce phénomène prend une ampleur significative dans l'anémie du patient de réanimation⁴¹. En effet, d'autres variables concourent à la perte accélérée des globules rouges circulants : l'hémolyse peut être favorisée par certaines infections^{43,44}, par certaines techniques (comme l'assistance circulatoire extra-corporelle⁴⁵), ou encore par divers médicaments^{46,47}. En outre, une hémophagocytose acquise peut également se développer chez le patient de réanimation⁴⁸. Par ailleurs, les pertes sanguines sont fréquentes en réanimation, non seulement par hémorragie (digestive, traumatique, chirurgicale...), mais aussi (et surtout) par prélèvements sanguins. Ainsi, en analysant les caractéristiques des prélèvements sanguins chez 1136 patients de réanimation adulte, Vincent *et al.* ont observé que le nombre moyen ($\pm$ déviation standard) de prélèvements sanguins était de 4.6 ± 3.2 par patient par 24 heures, et que le volume sanguin quotidiennement prélevé était en moyenne de 41.1 ± 39.7 mL. Chez l'enfant, Valentine *et al.* ont analysé 803 prélèvements sanguins de 63 enfants séjournant en réanimation plus de 48 heures⁴⁹. Ils ont observé que le volume moyen de sang quotidiennement prélevé était de 7.1 ± 5 mL dont 3.8 ± 3.6 mL étaient prélevés en excès (et donc jetés). Dans cette étude, les enfants de moins de 10 kg étaient plus à risque de spoliation sanguine par prélèvement : le volume sanguin prélevé était de 0.37 ± 0.22 mL/kg/j pour ces enfants, alors qu'il était de 0.16 ± 0.12 mL/kg/j pour les enfants de 10 à 50kg, et de 0.09 ± 0.11 mL/kg/j pour les enfants de plus de 50kg ($p < 0.001$).

3.2.2.3. Conséquences

3.2.2.3.1. Tolérance de l'anémie

Des réponses adaptatives sont mises en place en cas d'hypoxie tissulaire induite par l'anémie afin de préserver le métabolisme cellulaire autant que faire se peut. Ces réponses comprennent des adaptations respiratoires (augmentation de la ventilation minute, amélioration du rapport ventilation-perfusion par des mécanismes NO-induits), cardiovasculaires (augmentation du débit cardiaque, réduction des résistances vasculaires systémiques), métaboliques (adaptations cellulaires induites par le « facteur induit par l'hypoxie » (*hypoxia-inducible factor*, HIF⁵⁰)), ainsi qu'une augmentation de l'extraction tissulaire d'oxygène (déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, augmentation de la perfusion tissulaire, augmentation de la microcirculation)⁵¹. Des données animales suggèrent que ces réponses adaptatives pourraient varier d'un organe à l'autre, et que la tolérance de l'anémie pourrait donc également être différente d'un organe à l'autre^{52,53}.

Quelques rares observations cliniques permettent de juger de la tolérance de l'anémie chez les patients de réanimation. Chez l'adulte, les observations les plus pertinentes sont celles effectuées chez les patients refusant les transfusions de globules rouges pour des motifs religieux (témoins de Jéhovah). En 2002, Carson *et al.* ont publié l'analyse rétrospective d'une cohorte de 300 adultes témoins de Jéhovah admis en réanimation dans le décours d'une chirurgie⁵⁴. Comme le montre la Figure III, la mortalité et la morbidité augmentaient au fur et à mesure que l'Hb diminuait, mais cette augmentation était plus nette lorsque l'Hb chutait en-dessous de 50 g/L. L'odds ratio (OR) ajusté de mortalité pour chaque diminution de 10 g/L de l'Hb minimale était de 2.5 (IC95% 1.9-3.2). En 2014, Shander *et al.* ont répliqué cette étude en analysant 293 patients adultes admis en réanimation dans le décours d'une chirurgie et refusant les transfusions de globules rouges⁵⁵. Bien que la mortalité était moindre dans leur cohorte que dans celle de Carson *et al.* (ceci pouvant s'expliquer notamment par la progression de la qualité des soins réanimatoires, la première cohorte incluant des patients admis entre 1981 et 1994, la seconde des patients admis entre 2003 et 2012), Shander *et al.* ont eux aussi retrouvé une augmentation de la mortalité et de la morbi-mortalité au fur et à mesure que l'Hb minimale diminuait, avec une augmentation plus nette lorsque l'Hb passait en-dessous de 60 g/L (Figure III). Dans cette étude, l'OR (IC95%) ajusté de mortalité pour chaque diminution de 10 g/L de l'Hb minimale était de 1.82 (1.27-2.59).

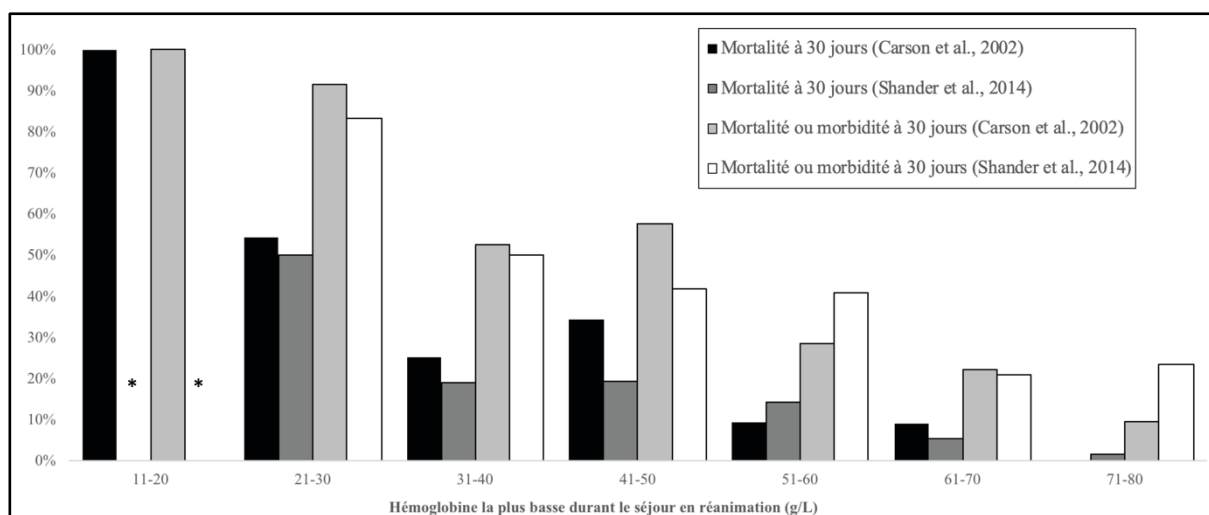


Figure III. Histogramme décrivant la mortalité et la morbi-mortalité chez des patients adultes admis en réanimation dans le décours d'une chirurgie et refusant les transfusions de globules rouges.

Deux cohortes sont décrites : l'une de 300 patients admis entre 1981 et 1994⁵⁴, l'autre de 293 patients admis entre 2003 et 2012⁵⁵. La cohorte de Shander *et al.* ne compte pas de patients avec une Hb minimale < 21 g/L (*).

Chez l'enfant, les données disponibles sur la tolérance de l'anémie proviennent d'études conduites en Afrique et incluant des enfants ayant un accès limité aux transfusions sanguines. Dans une cohorte de 2433 enfants kényans, Lacritz *et al.* ont observé que la mortalité était de 18% pour les enfants admis avec une anémie sévère (Hb < 50 g/L) alors qu'elle était de 8% pour les enfants admis avec une Hb ≥ 50 g/L⁵⁶. Dans cette étude, les transfusions de globules rouges étaient associées à une réduction de la mortalité lorsque données durant les 2 premiers jours aux enfants avec une Hb < 39 g/L (OR ajusté 0.3, IC95% 0.14-0.61), ce seuil étant de 47 g/L pour les enfants avec une détresse respiratoire associée à l'anémie (OR ajusté 0.19, IC95% 0.09-0.41). Quelques années plus tard, les mêmes auteurs ont étudié 303 enfants kényans présentant une anémie sévère (Hb < 50 g/L), dont 116 (38%) n'avaient pas reçu de transfusion par manque de produits sanguins disponibles⁵⁷. Chaque enfant était apparié avec un enfant hospitalisé présentant une Hb > 50 g/L. La mortalité à 2 mois était de 19.5% pour les enfants avec une Hb > 50 g/L et non transfusés (n=303). Pour les enfants avec une Hb < 50 g/L, la mortalité était de 21.4% pour les transfusés (n=187) et de 41.4% pour les non transfusés (n=116) (risque relatif de mortalité pour les transfusés 0.52, IC95% 0.36-0.73). Dans cette étude, on observait à nouveau que les transfusions avaient le plus d'impact sur la survie lorsque données précocement (dans les 2 premiers jours d'hospitalisation) aux enfants présentant une détresse respiratoire. Dans leur étude incluant 1185 enfants kényans hospitalisés avec malaria et une Hb < 50 g/L, English *et al.* ont quant à eux rapporté que la mortalité ne différait pas entre les enfants

transfusés et non transfusés lorsqu'on considérait la cohorte entière (5% *versus* 7%, respectivement), mais qu'elle était par contre significativement réduite chez les enfants avec détresse respiratoire lorsqu'ils étaient transfusés *versus* non transfusés (11% *versus* 25%, $p=0.005$)⁵⁸. En résumé, ces données semblent indiquer une bonne tolérance de l'anémie chez l'enfant, avec cependant une tolérance moindre lorsque cette anémie est associée à une détresse respiratoire (ce qui est le cas de beaucoup des enfants hospitalisés en réanimation). Il est important de souligner que la généralisabilité de ces études est clairement questionnable (enfants africains souffrant pour la plupart de malaria et vraisemblablement de malnutrition) et que la méthodologie descriptive de ces études ne permet de conclure qu'à des associations et aucunement à des liens de causalité.

Récemment, Maitland *et al.* ont conduit un essai randomisé factoriel afin d'évaluer l'effet des transfusions de globules rouges immédiates *versus* retardées, d'un volume de 30mL/kg de sang complet (15mL/kg de concentré érythrocytaire) *versus* 20mL/kg (10mL/kg) chez des enfants africains présentant une anémie sévère^{59,60}. Cette large étude conduite en Uganda et au Malawi a inclus des enfants âgés de 2 mois à 12 ans, hospitalisés avec une Hb < 60 g/L, ne présentant pas de pathologie chronique et n'ayant pas été admis pour un problème chirurgical (brûlure, traumatisme, chirurgie). Dans la première strate, constituée des enfants présentant une anémie qualifiée de « compliquée » (Hb < 40 g/L et/ou altération de la conscience et/ou détresse respiratoire et/ou hémoglobinurie aiguë et/ou drépanocytose connue), la randomisation ne concernait que le volume transfusé. Dans la seconde strate, constituée des enfants présentant une anémie « non compliquée », la randomisation concernait d'abord le délai de la transfusion (immédiate *versus* retardée) puis, pour le groupe « transfusion immédiate », le volume transfusé. La comparaison des volumes transfusés concernait 3196 enfants (1598 dans chaque groupe)⁵⁹. La transfusion d'un volume plus important (30mL/kg de sang complet ou 15mL/kg de concentré érythrocytaire) s'accompagnait d'une majoration plus importante du taux d'Hb dans les 48 heures post-transfusionnelles, d'une récupération plus rapide d'un taux d'Hb > 90 g/L et d'une réduction du risque de chute de l'Hb < 40 g/L après la transfusion ; cependant, les taux d'Hb étaient similaires entre les 2 groupes entre le jour 28 et le jour 180 post-randomisation. Par ailleurs, aucune différence n'a pu être observée entre les 2 groupes ni pour le critère de jugement principal (mortalité à 28 jours, 3.4% (haut volume) *versus* 4.5% (bas volume), $p=0.12$) ni pour aucun des critères de jugement secondaires. Parmi les 16 analyses de sous-groupe planifiées *a priori*, une seule a montré une différence entre les 2 stratégies comparées : pour les enfants afébriles au screening (< 37.5°C), la mortalité à 28 jours était de

2.5% dans le groupe « haut volume » *versus* 5.7% dans le groupe « bas volume » (hazard ratio (HR) 0.43, IC95% 0.27-0.69), alors que pour les enfants fébriles au screening, la mortalité à 28 jours était de 4.9% dans le groupe « haut volume » *versus* 2.6% dans le groupe « bas volume » (HR 1.91, IC95% 1.04-3.49). La comparaison des 2 délais transfusionnels (immédiat (dès l'inclusion) *versus* retardé (si Hb < 40 g/L et/ou signes de sévérité)) concernait quant à elle 1565 enfants (778 dans le groupe « transfusion immédiate », 787 dans le groupe « transfusion retardée » (ou groupe contrôle))⁶⁰. Comme attendu, l'augmentation du taux d'Hb dans les 48 heures post-randomisation ainsi que la vitesse de récupération d'un taux d'Hb > 90 g/L étaient plus importantes dans le groupe « transfusion immédiate ». Par ailleurs, la stratégie « transfusion immédiate » résultait en une réduction du risque de développement d'une anémie profonde (Hb < 40 g/L). Cependant, aucune différence n'a pu être observée entre les 2 groupes ni pour le critère de jugement principal (mortalité à jour 28 : 0.9% dans le groupe « transfusion immédiate » *versus* 1.7% dans le groupe contrôle, HR 0.54, IC95% 0.22-1.36), ni pour aucun des critères de jugement secondaires. Ces données récentes confirment donc que l'anémie sévère mais non profonde (Hb [40-60] g/L) et asymptomatique est bien tolérée chez l'enfant (pas d'avantage à transfuser immédiatement ces enfants, et pas d'avantage à transfuser un volume plus important qu'habituellement).

L'évaluation de la tolérance de l'anémie est primordiale, car elle est une des pierres angulaires dans la mise au point de stratégies transfusionnelles appropriées. Évaluer la tolérance de l'anémie revient à évaluer l'adéquation du transport en oxygène. Pour ce faire, le premier outil du praticien est l'examen clinique (fréquence cardiaque, pression artérielle, saturation pulsée en oxygène, température, perfusion cutanée, diurèse, altération de l'état de conscience...)⁶¹. Ensuite, l'usage des biomarqueurs est utile. Ces biomarqueurs incluent le lactate, la saturation veineuse centrale en oxygène, et le *near-infrared spectroscopy* (NIRS) mesurant l'oxygénation tissulaire⁶¹. D'autres indicateurs physiologiques ont également été décrits dans l'évaluation de l'adéquation du transport en oxygène, bien que moins utilisés en pratique courante : mesure de la consommation d'oxygène (VO_2) par calorimétrie indirecte, mesure de la différence artério-veineuse en oxygène ($\text{DAVO}_2 = \text{CaO}_2 - \text{CvO}_2$), calcul du ratio d'extraction d'oxygène ($\text{DAVO}_2/\text{CaO}_2$), calcul du TO_2 (le débit cardiaque pouvant être mesuré ou encore calculé via l'équation de Fick : $\text{VO}_2/\text{DAVO}_2$), mesure d'indices de variabilité de la fréquence cardiaque, tonométrie gastrique, mesure de la pression tissulaire cérébrale en oxygène (PbtO_2), monitoring des réactions d'oxydation-réduction (Redox)⁶²⁻⁶⁷. L'interprétation de la plupart de ces indicateurs n'est cependant pas aisée, et aucun de ces marqueurs n'est

suffisant à lui seul pour déterminer une inadéquation entre le TO₂ et les besoins en oxygène, en d'autres termes pour déterminer la tolérance de l'anémie et prendre les décisions thérapeutiques en conséquence (par exemple prescription d'une transfusion de globules rouges)⁶⁸.

3.2.2.3.2. Anémie et pronostic

De nombreuses observations conduites dans des populations d'adultes admis en réanimation indiquent que l'anémie est associée à une morbidité (par exemple échec d'extubation⁶⁹, durée de séjour accrue en réanimation et à l'hôpital²⁹, aggravation du pronostic neurologique⁷⁰, ou encore risque accru de complications cardiovasculaires chez les patients souffrant d'un syndrome coronarien aigu⁷¹) et même une mortalité accrues^{36,72}. Il est cependant important de souligner que ces associations peuvent être biaisées par des facteurs de confusion. Par exemple, l'anémie est également associée à la gravité de la maladie. Même si des efforts méthodologiques et statistiques peuvent être faits pour contrôler ces facteurs confondants, il n'est jamais possible d'exclure avec certitude le risque d'une confusion résiduelle. Ces associations rapportées dans des études observationnelles sont donc à interpréter avec prudence. Cela étant, ces associations entre anémie et mauvais pronostic sont fréquemment rapportées dans des contextes cliniques variés, et elles sont physiologiquement plausibles. Elles ne peuvent donc être ignorées ou minimisées, et elles soulèvent la question du traitement de l'anémie.

3.2.3. Traitement de l'anémie

3.2.3.1. Transfusion de globules rouges

3.2.3.1.1. Généralités

a. Historique

Les premières transfusions de sang ont été réalisées dans la seconde moitié du XVII^e siècle. Les expériences se sont rapidement multipliées à travers l'Europe, du sang de diverses espèces animales étant transfusé à des patients afin de les guérir de maux divers, comme le scorbut, la lèpre ou encore des troubles de la personnalité⁷³. L'issue de telles pratiques transfusionnelles fut évidemment catastrophique dans de nombreux cas, si bien que le parlement français bannit les transfusions de sang impliquant des humains en 1670, décision qui fut rapidement suivie par le parlement anglais, puis par l'Eglise catholique⁷³.

Il faut ensuite attendre le début du XX^e siècle pour que la médecine transfusionnelle prenne son envol afin d'aboutir progressivement aux pratiques que nous connaissons de nos jours. C'est en 1900 qu'un chercheur autrichien, Karl Landsteiner, observe des phénomènes

d'agglutination après avoir mélangé le sang de sujets humains sains^{73,74}. Ses recherches vont le mener à décrire les groupes sanguins A, B et O, découverte qui lui vaudra le prix Nobel en 1930. Les travaux de Karl Landsteiner lèvent un premier obstacle aux transfusions sanguines : celui de la compatibilité. Il persiste toutefois d'autres obstacles, dont la coagulation du sang et la perte de fonction et de viabilité des globules rouges (GR) in vitro⁷⁴. C'est en 1914 que Hustin réalise la première transfusion de sang citraté à un humain⁷⁵. Rous et Turner proposent l'usage du glucose comme solution de stockage des globules rouges en 1916^{74,75}. Ces découvertes permettent de séparer donneur et receveur dans l'espace (citrate) et dans le temps (glucose), ce qui n'était pas possible jusqu'alors⁷⁵.

Les premières banques de sang apparaissent à la fin de la première guerre mondiale. Le stockage se fait alors dans la glace, pour une durée maximale de 5 jours⁷⁶. La stérilisation chauffée apparaît au début de la seconde guerre mondiale, autorisant le stockage du sang dans des flacons stériles jusqu'à 21 jours⁷⁶. L'ajout de phosphate à la solution de stockage du sang, dans les années 1950-1960, permet d'augmenter davantage la durée d'entreposage^{74,76}. La conservation dans des emballages en plastique plutôt qu'en verre débute dans les années 1960⁷⁶. L'adénine fait quant à elle son apparition dans les années 1970⁷⁶. C'est également durant cette période que les transfusions de sang complet ont été remplacées par des transfusions de concentrés érythrocytaires, les globules rouges étant séparés du plasma⁷⁴. Les solutions additives ont été implémentées dans les années 1980, permettant une prolongation supplémentaire de la durée de stockage⁷⁶. Enfin, la leucoréduction apparaît dans les années 1990⁷⁶.

Actuellement, en France, les concentrés de GR (CGR) peuvent être préparés à partir du don de sang total ou à partir de prélèvements d'aphérèse. Les CGR subissent systématiquement une déleucocytation par filtration (devant aboutir à un contenu leucocytaire inférieur à 1000000 de leucocytes par CGR dans au moins 97% de la production), et ils sont transformés par l'ajout d'une solution additive composée de chlorure de sodium, d'adénine, de glucose et de mannitol (solution SAG-Mannitol, SAG-M). Plus rarement, pour certaines situations de néonatalogie, les CGR sont en solution anticoagulante et de conservation composée de citrate, phosphate, dextrose et adénine (CPDA-1). Les CGR ainsi produits ont un hémocrite compris entre 50 et 70%. Ils doivent être conservés à une température comprise entre 2 et 6°C pour une durée maximale de 42 jours à compter de la fin du prélèvement⁷⁷. Cette durée d'entreposage a été définie sur base de deux possibles indicateurs de l'efficacité des globules rouges transfusés : l'intégrité corpusculaire des érythrocytes et la survie érythrocytaire 24 heures après la

transfusion⁷⁸. Les agences de régulation ont défini les limites considérées comme acceptables pour ces 2 critères : un taux d'hémolyse moyen de moins de 0.8% en Europe (1% en Amérique du Nord) et une proportion d'érythrocytes transfusés circulants 24 heures après la transfusion chez des volontaires sains d'au moins 75%⁷⁹.

b. Effets bénéfiques des transfusions de globules rouges

Les transfusions de GR sont prescrites afin de stabiliser ou d'augmenter le taux d'Hb, la finalité étant l'augmentation du TO₂. Les transfusions de GR pourraient également, en augmentant la viscosité sanguine, diminuer les shunts intracardiaques et optimiser la perfusion pulmonaire en cas de cardiopathie cyanogène⁸⁰. Cet effet a cependant été documenté pour des taux d'Hb très élevés (> 150 g/L), dans des études à la méthodologie discutable, si bien que cette indication de transfusion ne peut être reconnue comme étant solidement fondée et régulièrement applicable⁸¹.

L'effet bénéfique des transfusions de GR est clairement établi dans les situations de choc hémorragique⁸², et un bénéfice sur la mortalité a été décrit en cas d'anémie très sévère (pour des seuils transfusionnels variant de 40 à 50 g/L selon la condition clinique du patient : voir plus haut)⁵⁶⁻⁵⁸. L'effet favorable des transfusions de GR est davantage hypothétique dans d'autres circonstances. Par exemple, l'intérêt de transfuser des GR pour améliorer l'oxygénation cérébrale en cas de traumatisme crânien grave est incertain⁸³, de même que le bénéfice des transfusions de GR chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu avec une anémie modérée⁸⁴⁻⁸⁶.

L'évaluation des effets bénéfiques des transfusions de GR est primordiale pour la mise au point de stratégies transfusionnelles adéquates, car ces transfusions ne sont pas sans risque.

c. Risques des transfusions de globules rouges

Les risques de transmission d'infection par les transfusions sanguines ont attiré l'attention publique dès les années 1940⁵¹, et ont concentré l'attention des chercheurs et des politiques de gestion des produits sanguins durant les décades qui ont suivi, notamment lors de la découverte de nouveaux agents infectieux transmissibles par le sang, comme le virus de l'immunodéficience humaine dans les années 1980⁸⁷. Les efforts menés contre la transmission d'infection via les transfusions sanguines ont porté leurs fruits. Si le risque n'est pas nul, il est devenu négligeable. Par exemple, en France, on estime que le risque de contamination d'un don de sang est de 1/4000000 pour l'hépatite B (HBV), de 1/14000000 pour l'hépatite C (HCV), de

1/3500000 pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou encore de 1/20000000 pour les virus T-lymphotropiques humains (HTLV1 et 2)⁸⁸.

Ce sont maintenant les risques non infectieux des transfusions sanguines qui occupent le devant de la scène (*non-infectious serious hazards of transfusions, NISHOTs*)⁵¹. En effet, le taux de risque de complication non infectieuse d'une transfusion est environ 100 à 1000 fois supérieur à celui de la transmission d'une infection virale par cette même transfusion⁸⁹. Les complications non infectieuses des transfusions peuvent être classifiées en réactions immunes et non immunes⁹⁰. Les réactions immunes contiennent entre autres les réactions hémolytiques, les réactions fébriles non hémolytiques, les réactions anaphylactiques, le *transfusion-related acute lung injury* (TRALI) et l'immunomodulation (*transfusion-related immunomodulation, TRIM*)⁹¹. Les réactions non immunes incluent notamment les erreurs humaines, la surcharge circulatoire (Transfusion-Associated Circulatory Overload, TACO), et les perturbations métaboliques.

Il est intéressant de noter que les erreurs humaines sont parmi les réactions transfusionnelles non infectieuses les plus fréquentes (incompatibilité ABO, erreurs de manipulation ou de stockage des produits sanguins)^{51,89,90}. Diverses procédures ont été développées durant les dernières années pour diminuer le taux d'erreurs humaines lors des transfusions de produits sanguins (procédures d'identification du patient, systèmes de contrôle informatisés,...)⁹². Le risque n'est cependant pas annihilé. Il est donc important d'être attentif à ce type de complications potentiellement graves, et de continuer à améliorer les techniques d'identification du patient et de délivrance des produits sanguins.

3.2.3.1.2. Les transfusions de globules rouges en réanimation

L'anémie est donc fréquente en réanimation et elle est associée à un mauvais pronostic. Le moyen le plus rapide de corriger une anémie est la transfusion de globules rouges, mais ces transfusions, si elles ont des effets bénéfiques certains, ne sont pas dépourvues de risque. Les complications des transfusions sont particulièrement préoccupantes pour les patients de réanimation, dont la sévérité de la maladie pourrait, selon la théorie du *double hit*, les rendre plus à risque de présenter certaines complications transfusionnelles^{93,94}. L'immunomodulation induite par les transfusions a été suspectée dans les années 1970 après l'observation d'une réduction du risque de rejet du greffon chez des patients transplantés rénaux transfusés⁹⁵. De nos jours, il est reconnu que les transfusions sanguines ont des effets pro-inflammatoires et immunosuppresseurs, responsables d'une immunomodulation aux conséquences variables selon le génotype du patient, le diagnostic de base, les comorbidités, la sévérité de la maladie

et le moment de la transfusion⁹¹. Le TRALI et le TACO sont des complications pulmonaires des transfusions, définies notamment par une aggravation de l'oxygénation dans les 6 heures suivant l'administration de produits sanguins⁹⁴. Alors que le TACO est dû à un œdème pulmonaire survenant chez des patients en surcharge hydrique absolue ou relative (typiquement chez un patient présentant une dysfonction myocardique), le TRALI est strictement inflammatoire et non cardiogénique^{96,97}. Ces 2 entités, dont la distinction n'est pas toujours aisée, peuvent être extrêmement dommageables chez des patients de réanimation déjà fragilisés par leur pathologie de base. Ces diverses complications transfusionnelles pourraient, en tout ou en partie, expliquer les associations maintes fois décrites entre transfusions de globules rouges et mauvais pronostic en réanimation, et notamment en réanimation pédiatrique. Ainsi, par exemple, les transfusions de globules rouges chez l'enfant hospitalisé en réanimation sont associées de façon indépendante à une durée de séjour accrue en réanimation, à une durée de ventilation mécanique accrue, à un risque accru de dysfonction d'organes, ou encore à un risque infectieux accru^{32,98,99}. Il est dès lors important que les indications transfusionnelles soient bien posées, afin que les culots globulaires profitent à ceux qui en ont besoin, mais ne nuisent pas à ceux qui pourraient s'en passer.

Auparavant, les recommandations transfusionnelles se basaient surtout sur l'avis d'experts, et les médecins utilisaient souvent un seuil de 100 g/L de taux d'Hb, ou un taux d'hématocrite (Htc) de 30%, pour décider de prescrire une transfusion de globules rouges¹⁰⁰. La recherche s'intéressant aux transfusions sanguines s'est bien développée durant les 25 dernières années, et des données scientifiques objectives (bien qu'encore incomplètes) sont maintenant disponibles pour baliser les pratiques transfusionnelles en réanimation.

Le premier essai randomisé contrôlé s'intéressant aux seuils transfusionnels a été publié en 1999¹⁰¹. Cette étude (TRICC, *Transfusion Requirements In Critical Care*) a été conduite dans 25 services de réanimation pour adultes au Canada, et a comparé deux stratégies transfusionnelles : l'une qualifiée de « restrictive » consistant à transfuser le patient si son Hb chutait en-dessous de 70 g/L, et l'autre « libérale » avec un seuil transfusionnel de 100 g/L. Le critère de jugement principal était la mortalité à 30 jours post-randomisation, rencontré chez 18.7% des 418 patients randomisés dans le groupe « restrictif » *versus* 23.3% des patients randomisés dans le groupe « libéral », $p=0.11$. L'étude des critères de jugement secondaires a montré tantôt l'absence de différence entre les 2 groupes, tantôt une différence statistiquement significative favorisant le groupe restrictif (dysfonction d'organes). L'étude TRICC a donc

encouragé l'utilisation d'un seuil transfusionnel de 70 g/L pour les patients adultes traités en réanimation qui sont euvolemiques et ne saignent pas activement.

L'équivalent pédiatrique a été publié 8 ans plus tard. Il s'agit de l'étude TRIPICU (*Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Unit*) qui s'est intéressée aux enfants admis en réanimation, hémodynamiquement stables, sans cardiopathie cyanogène, sans hypoxémie sévère et sans hémorragie active¹⁰². Cet essai randomisé contrôlé a démontré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive (transfusion si Hb inférieure à 70 g/L) était non inférieure à une stratégie libérale (transfusion si Hb inférieure à 95 g/L). En effet, le risque de défaillance d'organes nouvelle ou progressive (critère de jugement principal) était de 12% pour les 320 patients du groupe « restrictif » *versus* 12% pour les 317 patients du groupe « libéral », la réduction absolue du risque induite par la stratégie restrictive n'excédant pas la marge définissant la non-infériorité. En outre, le groupe « restrictif » et le groupe « libéral » ne différaient pour aucun des critères de jugement secondaires, et la stratégie restrictive permettait de réduire significativement la consommation de concentrés érythrocytaires (98% des enfants randomisés dans le groupe « libéral » avaient été transfusés *versus* 46% dans le groupe « restrictif », $p < 0.001$). Les études de sous-groupes issues de TRIPICU (enfants en phase post-opératoire de chirurgie cardiaque (non cyanogènes)¹⁰³, enfants en phase post-opératoire de chirurgie non cardiaque¹⁰⁴, enfants admis pour sepsis sévère / choc septique¹⁰⁵) ont également toutes démontré la non infériorité de la stratégie restrictive.

Par la suite, des essais randomisés contrôlés ont été menés chez l'adulte après chirurgie cardiaque^{106,107}, souffrant d'un choc septique¹⁰⁸ ou présentant une hémorragie gastro-intestinale haute¹⁰⁹ : ils ont abouti aux mêmes constatations que l'étude TRICC. Chez l'enfant, trois essais randomisés contrôlés ont étudié des patients admis en réanimation en post-opératoire d'une chirurgie cardiaque. Ces études, bien que monocentriques et de petit effectif, ont démontré l'équivalence d'une stratégie transfusionnelle restrictive (seuil transfusionnel 90 g/L (physiologie univentriculaire) ou 80 voire même 70 g/L (physiologie biventriculaire)) et d'une stratégie libérale (seuil transfusionnel 120-130 g/L (physiologie univentriculaire) ou 108 voire même 95 g/L (physiologie biventriculaire))¹¹⁰⁻¹¹².

Il faut cependant souligner que la non-infériorité d'une stratégie transfusionnelle restrictive est mise en doute dans certaines populations. Ainsi, il est possible qu'une stratégie plus libérale doive être privilégiée pour les patients souffrant d'une maladie coronarienne^{85,86}, pour les adultes cancéreux en choc septique¹¹³ ou pour les patients cérébrolésés¹¹⁴. Des études

supplémentaires menées dans ces sous-populations spécifiques sont nécessaires pour déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle pour ces patients.

Sur base des données actuellement disponibles, des recommandations transfusionnelles pour l'enfant admis en réanimation ont récemment été établies par un panel international d'experts (dont je faisais partie), réunis en conférence de consensus (conférence TAXI, décrite plus haut)¹¹⁵. Ces recommandations sont résumées dans la Figure IV.

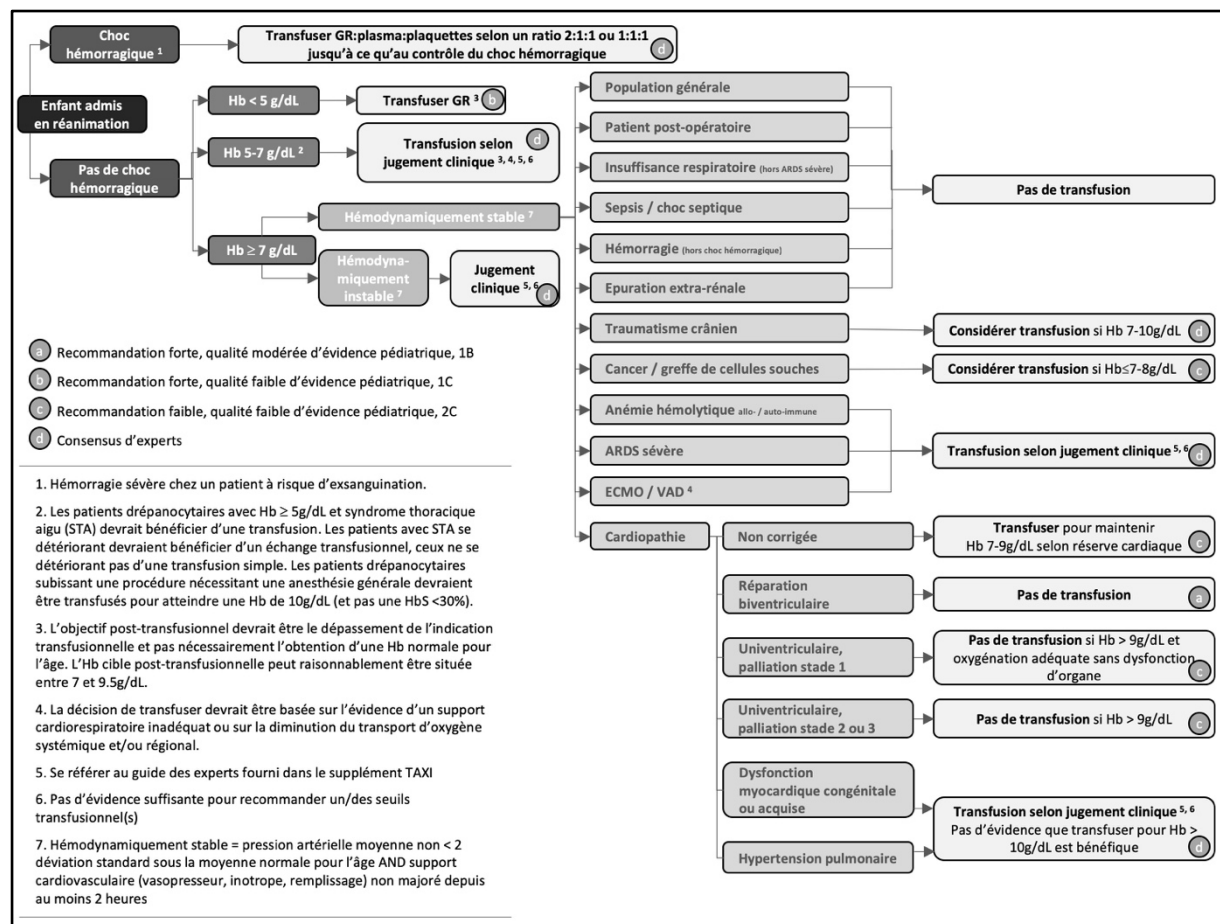


Figure IV. Algorithme décisionnel proposé par la conférence de consensus *Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI)*¹¹⁵. ARDS, acute respiratory distress syndrome; ECMO, extracorporeal circulatory membrane oxygenation GR, globules rouges ; Hb, hémoglobine ; STA, syndrome thoracique aigu ; VAD, ventricular assist device

3.2.3.2. Fer

3.2.3.2.1. Généralités

a. Le métabolisme du fer

Le fer est un oligo-élément qui joue un rôle fondamental dans plusieurs mécanismes de fonctionnement de l'organisme, incluant non seulement l'érythropoïèse, mais également d'autres processus importants tels que la myélinisation neuronale, la synthèse de l'ADN ou encore la production d'énergie via le cycle de l'acide citrique¹¹⁶. Son ingestion, son transport, sa distribution et son stockage sont précisément contrôlés, car tant le déficit que la surcharge en fer sont nuisibles pour l'organisme^{117,118}. Le corps humain, qui contient à l'âge adulte seulement 3 (femme) à 4 (homme) grammes de fer, n'est pas capable d'en réguler l'excrétion, si bien que la régulation du métabolisme martial passe uniquement par le contrôle de l'absorption^{118,119}. Ce fin contrôle est régulé par des transporteurs d'ions, des hormones et des facteurs de transcription.

Chez l'homme, le fer est absorbé principalement sous sa forme ferreuse (Fe^{2+}). Or, le fer alimentaire est généralement sous forme ferrique (Fe^{3+}) : il doit donc être réduit pour être absorbé, ce qui est possible grâce à l'action d'une ferrireductase membranaire exprimée par les entérocytes (*ferric reductase duodenal cytochrome B*, *DCYTB*)¹¹⁸. Le fer ferreux est absorbé via un transporteur appelé DMT1 (*Divalent Metal-ion Transporter 1*), localisé sur la surface intestinale des entérocytes¹²⁰. Une fois dans l'entérocyte, le fer se lie à la ferritine. La ferroportine (FPN) est localisée sur la membrane basolatérale des entérocytes et régule l'efflux de fer depuis la cellule vers la circulation sanguine, où le fer est oxydé en fer ferrique (Fe^{3+}) pour se lier à la transferrine.

En plus de l'absorption intestinale, une autre source majeure de fer pour l'organisme est le recyclage du fer érythrocytaire. En effet, lors de l'érythrophagocytose, phénomène de destruction des globules rouges sénescents par le système réticulo-endothélial, le fer relâché de l'Hb détruite peut être stocké dans le cytoplasme des macrophages par liaison avec la ferritine, mais il peut aussi retourner à la circulation sanguine en passant à travers la membrane macrophagique via la FPN puis en se liant à la transferrine¹¹⁸.

La transferrine transportant le fer dans la circulation peut se lier à un récepteur exprimé de façon ubiquitaire à la surface cellulaire, le récepteur 1 à la transferrine (TFR1)¹¹⁸. La transferrine est internalisée puis, une fois le fer libéré en intracellulaire, elle est relâchée à la

surface cellulaire et est à nouveau disponible pour le transport du fer dans la circulation sanguine¹¹⁸.

Comme indiqué plus haut, l'hepcidine est la pierre angulaire de la régulation du métabolisme du fer. Elle peut se lier à la FPN et induire son internalisation, réduisant dès lors l'efflux de fer vers la circulation sanguine. L'augmentation conséquente du fer intracellulaire induit une *down-regulation* du DMT1, aboutissant à une réduction de l'absorption intestinale du fer¹²⁰. La réduction de la disponibilité du fer induite par l'hepcidine a un objectif protecteur : le fer est nécessaire pour la prolifération de nombreux micro-organismes. L'hepcidine, bien qu'impliquée dans la genèse de l'anémie du patient de réanimation, induit donc une « immunité nutritionnelle » qui se veut bénéfique¹²¹. La production d'hepcidine est finement régulée par divers mécanismes, dont un des plus importants est l'état des réserves en fer de l'organisme : un excès de fer stimule la synthèse d'hepcidine, hormone hyposidérémiante^{117,122}. L'hepcidine est également régulée par l'érythropoïèse : l'érythroferrone est une hormone produite par les érythroblastes (notamment sous la stimulation de l'EPO) qui inhibe la synthèse de l'hepcidine, stimulant dès lors l'afflux de fer dans la circulation sanguine et augmentant la quantité de fer disponible pour la synthèse d'Hb¹¹⁷. Enfin, l'inflammation intervient également dans le métabolisme de l'hepcidine : de façon directe, puisque plusieurs cytokines (principalement l'IL-6) stimulent sa production ; et de façon indirecte puisque certaines cytokines comme l'interféron gamma (IFN- γ) inhibent l'érythropoïèse et donc le nombre d'érythroblastes, et par là la production d'érythroferrone^{118,122,123}. L'état des réserves en fer, l'érythropoïèse et l'inflammation sont donc les principaux modulateurs du métabolisme martial.

b. Carence martiale

Selon l'OMS, la carence en fer est la première cause d'anémie à travers le monde, contribuant approximativement à 50% de tous les cas d'anémie chez la femme et à 42% des cas d'anémie chez l'enfant de moins de 5 ans²³. Sachant qu'on estime que l'anémie est responsable de presque 9% de la morbidité globale dans le monde, avec des conséquences significatives non seulement en terme de santé mais aussi sur les plans social et économique, on comprend l'importance de la carence martiale en terme de santé publique²³.

Même si les troubles hématopoïétiques, menant ultimement à l'anémie ferriprive, sont les conséquences les mieux connues de la carence en fer, les multiples rôles du fer dans le fonctionnement de l'organisme expliquent pourquoi cette carence a également des répercussions multisystémiques non hématopoïétiques, pouvant être biochimiques

(métabolisme oxydatif, troubles de la synthèse de l'ADN, troubles de la myélinisation,...), fonctionnelles neurologiques (troubles mnésiques, dysfonction motrice,...) ou encore somatiques diverses (syndrome des jambes sans repos, fatigue, dysfonction cardiaque,...)^{119,124}. Ceci explique vraisemblablement pourquoi la carence martiale a été décrite comme associée à un mauvais pronostic indépendamment de l'anémie. Par exemple, chez le nourrisson, elle est associée à un moins bon développement neurocognitif^{125,126}, alors qu'elle est associée à un risque accru de transplantation cardiaque et de mortalité chez le patient adulte décompensé cardiaque chronique^{127,128}. Chez le patient de réanimation plus particulièrement, un « métabolisme restreint en fer » peut avoir des implications non seulement sur l'érythropoïèse, mais aussi sur le risque et la sévérité des infections nosocomiales et sur les dysfonctions cognitive, neuromusculaire et cardio-pulmonaire qui peuvent être associées aux maladies sévères¹²¹. Le diagnostic de la carence martiale est donc très important, peut-être même avant le développement d'une anémie carentielle.

A la naissance, si la mère est non carencée, le nouveau-né à terme (contrairement à l'enfant prématuré car les réserves martiales s'accumulent durant le troisième trimestre de la grossesse¹²⁶) a un stock élevé de fer et une forte concentration d'Hb, si bien que ses réserves martiales sont habituellement adéquates pour satisfaire les besoins durant les premiers mois de la vie même en cas d'allaitement maternel exclusif (le lait maternel est très pauvre en fer)¹²⁰. La cause la plus commune de déficit en fer chez le nourrisson et le jeune enfant est un apport alimentaire inadéquat à la suite d'une consommation excessive de lait de vache et/ou un allaitement maternel prolongé sans suppléments en fer¹²⁹. Parmi les autres causes de déficit en fer, on retrouve l'augmentation des besoins (pertes menstruelles, grossesse, croissance rapide...), les déficits d'absorption (gastrectomie, maladie céliaque, maladie digestive inflammatoire...), certains médicaments (inhibiteurs de la pompe à proton, antiinflammatoires non stéroïdiens, agents stimulants l'érythropoïèse...) ou encore des causes génétiques^{119,130}.

La carence martiale est le résultat d'un déséquilibre entre les besoins en fer d'une part et le fer disponible d'autre part : les réserves de fer mobilisables sont insuffisantes, ce qui s'accompagne de diverses modifications biologiques mesurables pouvant être utilisées pour le diagnostic de carence martiale¹²⁶, diagnostic pour lequel il n'existe cependant pas de véritable « gold standard ». Sur le plan hématologique, on distingue 3 étapes distinctes et successives en cas de déficit martial : la déplétion des réserves en fer, l'érythropoïèse déficiente en fer, puis enfin l'anémie ferriprive. Dès lors, les marqueurs biologiques de carence martiale vont se perturber d'une façon progressive, la ferritine étant habituellement le premier marqueur

perturbé et le taux d'Hb étant impacté en dernier¹¹⁹. Plusieurs marqueurs peuvent être utiles, chacun ayant ses limitations dont pour la plupart l'absence de seuil clairement établi pour définir la carence martiale, ou encore la difficulté d'interprétation dans les suites d'une transfusion de globules rouges (les hématies transfusées ont un volume et un contenu qui dépendent du métabolisme martial du donneur et non du receveur). Les marqueurs principalement proposés sont les suivants^{40,119,121,126,130-138} :

- *Fer sérique :*

- o Il est abaissé en cas d'inflammation suite à sa chélation par la ferritine et la lactoferrine dont la synthèse est stimulée par certaines cytokines.
- o Il est sujet à des variations nyctémérales importantes qui limitent son interprétation.
- o Dans la circulation, le fer est lié à la transferrine, dont le coefficient de saturation peut être mesuré (voir plus bas). Ce coefficient est plus sensible et spécifique que la mesure du fer sérique, qui n'est donc pas un indicateur utile pour évaluer le métabolisme martial.

- *Ferritine :*

- o Bon indicateur des réserves en fer : une ferritine basse est révélatrice d'un déficit absolu en fer, indépendamment de tout autre paramètre.
- o Un seuil de 12 µg/L a été proposé chez l'adulte, 10 µg/L chez l'enfant. Certains proposent également un seuil à 30 µg/L identifiant des sujets en léger déficit.
- o Protéine de la phase aiguë : peut donc être élevée en cas d'inflammation et être faussement rassurante. Il convient donc de combiner son dosage avec celui d'un marqueur inflammatoire (protéine C-réactive par exemple). En cas d'inflammation, un seuil de 100 µg/L (avec une saturation de la transferrine < 20%) est parfois proposé pour diagnostiquer la carence martiale.
- o Une valeur très élevée n'exclut pas la présence d'une carence martiale fonctionnelle.

- *Saturation de la transferrine :*

- o Non nécessaire au diagnostic de carence martiale absolue.

- o Peut être utile au diagnostic de carence martiale fonctionnelle, la ferritine étant inutile dans ce cas.
- o Seuil proposé : 16-20%, qui indique un transport de fer insuffisant pour soutenir l'érythropoïèse normale ; chez le jeune enfant, un seuil plus bas (10%) a été proposé.
- o Une saturation élevée peut indiquer une surcharge en fer, et est associée avec un mauvais pronostic chez le patient de réanimation.
- *Hémoglobine :*
 - o Manque de spécificité et de sensibilité (peut être normale alors qu'il existe une carence martiale).
- *Volume globulaire moyen (VGM), concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) :*
 - o Réduits en cas de carence martiale (pour le VGM, le seuil proposé varie de 70 à $80\mu^3$ selon l'âge).
 - o Peuvent être normaux si carence mixte.
 - o Manquent de spécificité (le VGM peut être réduit en-dehors de toute carence martiale, par exemple en cas de thalassémie ou d'anémie inflammatoire).
 - o Indicateurs tardifs compte tenu de la durée de vie des érythrocytes.
- *Pourcentage de globules rouges hypochromiques*
 - o Ces globules rouges hypochromiques sont le fruit d'une érythropoïèse restreinte en fer.
 - o Ils sont le principal marqueur recommandé pour le diagnostic de carence martiale fonctionnelle.
 - o Limitations en termes de stabilité d'échantillon après prélèvement et de disponibilité de l'analyse.
 - o Classiquement, une valeur $> 10\%$ (norme : $< 2.5\%$) reflète une érythropoïèse restreinte en fer durant les 3 derniers mois (durée de vie des globules rouges).
- *Contenu réticulocytaire en Hb (CHr) :*
 - o Reflète la synthèse d'Hb dans les précurseurs érythrocytaires médullaires.

- o Fournit une mesure indirecte du fer fonctionnellement disponible pour l'érythropoïèse durant les 3 à 4 derniers jours (contrairement aux autres paramètres qui sont influencés par la durée de vie de 120 jours des érythrocytes).
 - o Second marqueur recommandé pour le diagnostic de carence martiale fonctionnelle.
 - o Non influencé par l'inflammation ou les maladies chroniques.
 - o Limitations en termes de stabilité d'échantillon après prélèvement et de disponibilité de l'analyse.
 - o Un CHr bas est fortement corrélé à la carence martiale chez l'enfant. La valeur seuil n'est cependant pas clairement établie. Chez l'adulte, une valeur $< 28\text{pg}$ est indicative d'une érythropoïèse restreinte en fer ; chez le nourrisson et le jeune enfant, les seuils proposés sont de l'ordre de 25-28pg.
- *Récepteur soluble 1 de la transferrine (sTfR1) :*
- o Fragment du récepteur membranaire de la transferrine.
 - o Indicateur d'un déficit martial au niveau cellulaire (*up-regulation* du TfR1 en cas de déficit cellulaire en fer).
 - o L'augmentation dans le sérum ne survient que très tardivement.
 - o Non disponible en analyse courante.
 - o Le ratio sTfR1/log ferritine est un bon indicateur d'érythropoïèse déficiente en fer (un ratio > 2 suggère une carence martiale).
- *Zinc protoporphyrine érythrocytaire :*
- o Lorsque le fer est bas, le zinc est incorporé dans la protoporphyrine-IX à la place du fer.
 - o Dès lors, les niveaux de zinc-protoporphyrine s'élèvent et deviennent mesurables dans l'érythrocyte mature.
 - o Non disponible en analyse courante.
- *Indice de distribution des globules rouges (red cell distribution width, RDW) :*
- o Chez l'enfant, la combinaison d'une Hb $\leq 100\text{ g/L}$ et d'un RDW $> 15\%$ a été proposée pour le diagnostic d'anémie ferriprive.

- *Hepcidine* :

- o Non disponible en pratique courante.
- o Pas d'interprétation claire proposée.

Les valeurs seuils proposées pour chacun de ces marqueurs pour diagnostiquer la carence martiale varient selon le contexte (enfants malades, enfants dénutris, ...) et selon les études : leur interprétation est donc délicate. Des algorithmes complexes combinant ces différents marqueurs ont été proposés pour diagnostiquer la carence martiale en cas d'inflammation, mais aucun de ces algorithmes n'a été validé et les seuils à utiliser pour les différents marqueurs ne sont généralement pas connus¹³⁵. Le diagnostic de carence martiale n'est donc pas toujours chose aisée, en particulier chez le patient de réanimation qui présente souvent des comorbidités et un syndrome inflammatoire susceptible de perturber l'interprétation des marqueurs usuels du métabolisme du fer.

c. La supplémentation en fer

Bien que le fer soit essentiel au fonctionnement de l'organisme, il peut également être toxique du fait de sa capacité à réagir avec l'oxygène et à promouvoir la formation de radicaux libres¹³⁵. De plus, le fer pourrait affecter la flore intestinale car plusieurs pathogènes requièrent du fer pour leur prolifération¹²⁰. La supplémentation martiale doit dès lors être bien réfléchie¹³⁹. Ceci pourrait être d'autant plus vrai chez le jeune enfant : certaines données suggèrent en effet que l'homéostasie martiale est limitée chez le nourrisson, l'exposant à une absorption importante et non régulée du fer¹²⁰. Il faut cependant souligner que les études observationnelles ou interventionnelles menées en réanimation n'ont pas formellement démontré d'association entre l'administration de fer et un risque infectieux accru, et que la carence martiale peut être associée à une dysfonction immunitaire (le fer étant notamment important pour la régulation de la production cytokinique des macrophages)^{135,140,141}. La balance bénéfice-risque d'une supplémentation martiale n'est donc pas simple à évaluer.

Le fer peut être administré par voie orale ou par voie intraveineuse. Il existe de nombreuses formes de fer pour administration orale, parmi lesquelles les sels de fer (en particulier le sulfate ferreux) sont les plus couramment utilisés¹¹⁶. Les alternatives incluent les complexes polysaccharidiques et le carbonyl de fer, mais les sels de fer sont généralement prescrits en première intention car ils sont moins coûteux et mieux absorbés¹⁴². Enfin, plus récemment, de nouvelles formes de fer pour administration orale ont été mises sur le marché, avec pour avantages théoriques une meilleure absorption et une meilleure tolérance digestive.

Il s'agit du citrate ferrique (utilisé initialement comme chélateur de phosphore chez le patient insuffisant rénal), du maltol ferrique et du fer sucrosomial, formulations dont l'usage, bien que prometteur, reste actuellement limité¹⁴³.

La voie orale peut être compromise chez le patient de réanimation : l'absorption peut être réduite en raison de l'inflammation via les mécanismes décrits ci-avant d'une part, et en raison des complications digestives que peuvent présenter les patients de réanimation d'autre part¹³⁵. Ces obstacles à la supplémentation martiale peuvent être contournés par l'administration intraveineuse, qui permet quant à elle l'administration certaine d'une grande quantité de fer avec peu de risques^{116,144-146}. Parmi les autres indications de fer intraveineux, citons l'anémie sévère (qui doit être corrigée plus rapidement que l'anémie légère à modérée), l'anémie du second ou du troisième trimestre de grossesse, l'insuffisance rénale chronique avec traitement par EPO, ou encore la décompensation cardiaque de l'adulte avec carence martiale documentée¹³². La première génération de fer pour injection intraveineuse est apparue dans les années 1970. Il s'agissait de fer-dextran, formulation à haut poids moléculaire permettant l'administration de grandes doses de fer (jusqu'à 2.5g de fer élémentaire) mais responsable d'un taux élevé de réactions anaphylactiques, si bien que de nouvelles formulations (fer-sucrose et complexe ferrique-sodique-gluconate) de plus petits poids moléculaires et moins immunogènes ont été mises sur le marché à la fin des années 1990¹⁴⁷. L'inconvénient de ces formulations est qu'une proportion accrue de fer est relâchée directement dans le plasma, ce qui limite la dose maximale à 200mg de fer élémentaire par injection. Le ferumoxytol (Feraheme®) est une nanoparticule d'oxyde de fer développée initialement pour l'imagerie par résonance magnétique, puis approuvée pour la supplémentation martiale peu avant 2010 ; cette formulation permet l'administration de grandes quantités de fer élémentaire en une injection d'une quinzaine de minutes, avec un risque de réaction allergique nettement réduit en comparaison aux formulations de fer-dextran (le fer amené par le ferumoxytol est libéré progressivement par le système réticulo-endothélial plutôt que directement dans le plasma)¹⁴⁸. Enfin, plus récemment, le carboxymaltose ferrique (Injectafer®) a été approuvé pour la supplémentation martiale chez l'adulte. Cette formulation permet elle aussi l'injection d'une grande quantité de fer élémentaire (jusqu'à 1g) en 15 minutes, avec un risque allergique nettement réduit (tout comme pour le ferumoxytol, le fer est relâché progressivement par le système réticulo-endothélial). Son usage *off-label* a été décrit chez l'enfant comme étant sécuritaire et efficace¹⁴⁹. A l'exclusion des anciens fer-dextran, il n'y a actuellement pas de données permettant de privilégier une préparation de fer par rapport à l'autre, en particulier

chez l'enfant. Des essais randomisés contrôlés récents, menés chez l'adulte, indiquent que le carboxymaltose ferrique et le ferumoxytol seraient non inférieurs au fer-sucrose et auraient le même profil de sécurité^{150,151}, ou encore que le ferumoxytol serait non inférieur au carboxymaltose ferrique dans la prise en charge de l'anémie ferriprive¹⁴⁶. La recherche en la matière doit être poursuivie pour s'assurer que ces formulations de fer peuvent être utilisées de façon sécuritaire et efficace dans diverses populations de patients, incluant des enfants¹⁴⁷.

3.2.3.2.1. Le fer en réanimation

Si la supplémentation martiale est efficace pour stimuler l'érythropoïèse et réduire les besoins transfusionnels chez les patients ne séjournant pas en réanimation, son effet chez les patients de réanimation reste incertain^{152,153}. Cependant l'interprétation des données concernant ces derniers est très difficile, compte tenu de la complexité de leur métabolisme martial. En outre, le fer ne peut théoriquement fonctionner que chez les patients qui sont carencés et qui seront capables de l'utiliser. L'administration de fer à une population hétérogène de réanimation, sans chercher à identifier les patients souffrant d'un déficit martial absolu et/ou fonctionnel, est la porte ouverte à la mésestimation des effets de ce traitement¹²³.

Une sélection appropriée des patients pouvant bénéficier d'une supplémentation martiale en réanimation semble donc nécessaire. Cependant, considérant la difficulté de diagnostiquer la carence martiale chez les patients inflammatoires de réanimation, les stratégies de sélection doivent être précisées. Une stratégie basée sur l'hepcidine est séduisante et semble prometteuse. En effet, comme expliqué plus haut, si la synthèse d'hepcidine est stimulée en cas d'inflammation, elle est également réprimée lorsque l'érythropoïèse est stimulée. Des données animales indiquent que ce « stimulus érythropoïétique » l'emporterait sur le stimulus inflammatoire, avec en conséquence une diminution du taux d'hepcidine et une augmentation du fer disponible pour l'érythropoïèse¹⁵⁴. Par ailleurs, l'hepcidine semble être un bon prédicteur de l'incorporation érythrocytaire du fer administré¹⁵⁵. En pratique, l'hepcidine permettrait donc de sélectionner les patients pouvant recevoir du fer en distinguant les répondeurs (taux d'hepcidine bas) des non répondeurs (taux d'hepcidine élevé) en terme d'érythropoïèse après supplémentation martiale¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Cependant, cette stratégie relève encore du domaine expérimental et de nombreuses questions doivent être traitées (notamment les modalités de dosage de l'hepcidine et les seuils à utiliser) avant qu'une prescription de fer « basée sur l'hepcidine » puisse être recommandée¹⁵⁹. Par ailleurs, la question de l'intérêt du fer intraveineux chez les patients présentant un taux élevé d'hepcidine, afin de « contourner »

l'inhibition de l'absorption martiale intestinale induite par l'hepcidine, doit également être adressée par de futures études¹⁵⁸.

A ce jour, les essais randomisés contrôlés évaluant l'administration de fer en réanimation sont peu nombreux chez l'adulte (6 seulement ont pu être inclus dans une méta-analyse récente¹⁵³) et sont inexistants chez l'enfant. Il n'existe actuellement aucune évidence pour guider l'administration de fer en réanimation, et notamment aucune donnée évaluant l'intérêt théorique du fer sur le long cours pour les patients après leur sortie de réanimation.

3.2.3.3. *Érythropoïétine*

3.2.3.3.1. Généralités

L'EPO est une glycoprotéine dont la production, essentiellement rénale (et dans une moindre mesure hépatique), est stimulée principalement par le HIF¹⁶⁰. Son gène a pu être isolé en 1983 puis cloné en 1985, et l'utilisation de l'EPO humaine recombinante (rHuEPO) a été approuvée en Europe et aux États-Unis à la fin des années 1980¹⁶¹. L'époétine alfa fut la première rHuEPO commercialisée. D'autres formes ont été commercialisées par la suite (diverses époétine alfa, bêta, oméga, zêta, thêta ; darbépoétine alfa ; méthoxypolyéthylèneglycol-époétine bêta), résultant de diverses modifications biochimiques ayant pour conséquences des variations pharmacodynamiques et pharmacocinétiques¹⁶². Ainsi, par exemple, la darbépoétine alfa possède une demi-vie plus longue que l'époétine alfa, permettant une administration toutes les 1 à 4 semaine(s) selon l'âge et l'indication¹⁶³.

L'action la mieux connue de l'EPO est la stimulation de l'érythropoïèse. L'EPO est cependant également décrite comme une hormone pléiotrope pouvant interagir avec de multiples tissus grâce à l'expression d'un récepteur à la surface de diverses cellules (par exemple au niveau de l'endothélium, de l'endomètre, des muscles squelettiques, du muscle cardiaque, des neurones...) ¹⁶⁴⁻¹⁶⁷. L'EPO aurait ainsi une activité anti-inflammatoire, elle pourrait réduire l'apoptose et améliorer la microcirculation^{167,168}. Ces effets non hématopoïétiques de l'EPO pourraient être responsables des bénéfices de l'EPO démontrés dans certaines populations indépendamment d'une réponse hématopoïétique, tel qu'observé par exemple parmi les patients traumatisés¹⁶⁹. Considérant les risques thrombotiques attribués à l'action hématopoïétique de l'EPO (augmentation de la viscosité plasmatique, du taux et de l'agrégation plaquettaires), des formes alternatives d'EPO ont été synthétisées dans le but d'obtenir une molécule capable d'apporter les effets tissulaires bénéfiques de l'EPO mais ne

comportant que pas ou peu d'action hématopoïétique (et donc pas de risque thrombotique accru)¹⁶⁹. Ces dérivés synthétiques relèvent actuellement du domaine expérimental.

3.2.3.3.2. L'érythropoïétine en réanimation

L'intérêt d'un traitement par EPO des patients anémiques en réanimation prend tout son sens dans le fait que la réponse érythropoïétique à l'anémie chez le patient de réanimation est compromise par diverses cytokines inflammatoires, si bien que les taux d'EPO circulant sont faibles malgré l'anémie¹⁶⁶. L'administration d'EPO aux patients de réanimation pourrait contrer ce phénomène, optimiser la réponse érythropoïétique et dès lors réduire le risque / la durée d'anémie en réanimation (et donc réduire les transfusions de globules rouges)¹⁷⁰.

C'est donc d'abord pour son action érythropoïétique que l'EPO a été étudiée en réanimation. Les premiers essais randomisés contrôlés conduits en réanimation adulte ont montré un effet favorable de l'EPO sur la réduction des transfusions de globules rouges (sans effet sur la mortalité), mais ces premiers résultats n'ont pas pu être confirmés ultérieurement, vraisemblablement car les stratégies transfusionnelles en réanimation sont devenues plus restrictives, mais aussi possiblement car les doses d'EPO étaient insuffisantes dans le contexte de dépression médullaire induite par l'inflammation des patients réanimatoires, et/ou encore car les doses de fer administrées en parallèles étaient insuffisantes^{166,171-173}. En outre, un taux accru de complications thrombotiques a été observé chez les patients recevant de l'EPO^{173,174}. Toutefois, des analyses de sous-groupe ont soulevé l'hypothèse d'un effet favorable de l'EPO chez les patients traumatisés, avec réduction de la mortalité¹⁷⁵. Mais les analyses de sous-groupes ne sont généralement utilisées que pour générer des hypothèses, et pas pour établir des recommandations basées sur l'évidence. Par ailleurs, les études récentes n'ont pas pu démontrer un effet bénéfique de l'EPO en cas de traumatisme crânien, notamment en terme de pronostic fonctionnel^{176,177}. Des études spécifiquement conduites chez les patients traumatisés sont donc requises pour que les bénéfices et les risques de l'EPO dans cette population puissent être évalués de façon appropriée¹⁷⁸.

Les effets non hématopoïétiques de l'EPO ont également suscité de l'intérêt en réanimation, certaines données suggérant un effet bénéfique de l'EPO pour limiter la dysfonction d'organes associée à l'accident vasculaire cérébral, à l'infarctus du myocarde, au sepsis, à l'hémorragie ou encore aux pathologies traumatiques¹⁷⁹. Cependant, en dépit d'études animales prometteuses, les essais cliniques n'ont pas donné de résultats concluants, certaines données rapportant même une aggravation du pronostic associée à l'EPO^{167,179}.

Les données concernant l'usage de l'EPO en réanimation pédiatrique sont extrêmement pauvres. Nous avons retrouvé deux essais randomisés contrôlés, lesquels n'ont pas démontré d'intérêt de l'EPO en termes de réduction de prescription de transfusions de globules rouges^{180,181}. Cependant, en plus de leur manque évident de puissance (44¹⁸⁰ et 27¹⁸¹ enfants inclus), plusieurs caractéristiques de ces études peuvent expliquer ces résultats négatifs : durée de traitement par EPO insuffisante, durée de suivi des patients insuffisante, EPO administrée par voie intraveineuse plutôt que sous-cutanée, pas de recherche du profil martial ni de la cause d'anémie à la sélection des patients, critère de jugement principal possiblement inapproprié pour juger de l'efficacité de l'EPO¹⁸².

En résumé, tout comme pour le fer, l'interprétation des données publiées sur l'EPO en réanimation est complexe car les conditions d'études sont variables (notamment les populations étudiées, le type d'EPO injectée et la posologie utilisée) et les résultats inconstants. Certains estiment que les données actuellement disponibles ne permettent pas de recommander l'EPO en pratique courante en réanimation, ni pour la prévention ou le traitement de l'anémie, ni pour ses effets non hématopoïétiques^{164,183}. Cependant l'intérêt potentiel de ce traitement n'est certainement pas nul ; notamment, bien que les essais randomisés contrôlés sur l'EPO en réanimation adulte soient de qualité variable et que leur interprétation soit compliquée par l'hétérogénéité des populations étudiées et des schémas d'EPO étudiés, leur analyse groupée dans une méta-analyse récente a montré une réduction du risque de mortalité hospitalière pour les patients traités par EPO (risque relatif 0.82, IC95% 0.71-0.94). Certains experts estiment donc que l'EPO doit probablement être recommandée chez les patients adultes de soins critiques anémiques et/ou traumatisés, en l'absence de contre-indication, afin de réduire le recours à la transfusion de concentrés érythrocytaires et de diminuer la mortalité¹⁸⁴.

Il semble donc évident que d'autres études sont nécessaires pour préciser l'intérêt de l'EPO en réanimation. Notamment, l'intérêt de l'EPO pour la prise en charge de l'anémie post-réanimation mérite d'être étudié (l'EPO a-t-elle un effet sur la récupération érythrocytaire des patients anémiques à la sortie de réanimation, quels patients pourraient en bénéficier, selon quelle modalité d'administration, avec quelles conséquences sur le pronostic post-réanimation,...).

3.2.3.4. *Transporteurs artificiels d'oxygène*

3.2.3.4.1. Généralité

Les transfusions CGR sont le moyen le plus rapide et le plus efficace de traiter l'anémie. Cependant les CGR sont une ressource rare et précieuse, ils ne sont pas dénués de risque, et les stocks peuvent être amenés à faire défaut, notamment dans le futur avec le vieillissement de la population et le développement de techniques chirurgicales de plus en plus poussées¹⁸⁵. L'idée de transporteurs artificiels d'oxygène est donc séduisante.

Des transporteurs artificiels ont ainsi été développés. Leurs avantages théoriques sont nombreux : ils peuvent notamment subir des processus de stérilisation plus poussés que les GR, ils ne possèdent pas de groupes antigéniques susceptibles de déclencher une réaction immunitaire et sont donc débarrassés des problèmes de compatibilité, et ils peuvent être lyophilisés et conservés durant de longues périodes avant d'être facilement reconstitués en cas de besoin¹⁸⁶.

Les émulsions à base de perfluorocarbone et les transporteurs d'oxygène basés sur l'Hb sont les alternatives qui ont été initialement développées¹⁸⁷. En dépit de l'intérêt conceptuel et des diverses recherches qui ont été menées, les émulsions de perfluorocarbone n'ont pas répondu aux attentes, notamment à cause de problèmes de stabilité ou d'effets cérébro-vasculaires indésirables¹⁸⁸. Les transporteurs d'oxygène basés sur l'Hb utilisent un transporteur dérivé de l'Hb humaine ou bovine, ou encore obtenu par recombinaison génétique¹⁸⁷. Les premières versions de ces agents souffraient cependant d'un défaut de stabilité avec une demi-vie courte, et par ailleurs les études cliniques ont démontré une toxicité inacceptable, incluant des troubles de perfusion d'organes par vasoconstriction, de l'hypertension artérielle, des lésions myocardiques, de la neurotoxicité et une mortalité accrue^{187,189}.

Compte tenu de ces échecs, de nouvelles recherches ont été entreprises, permettant de développer des micro- et nanoparticules synthétiques (encapsulation de l'Hb synthétique) ou encore des transporteurs basés sur les cellules souches qui présentent une biocompatibilité améliorée ainsi qu'une interaction davantage physiologique avec l'oxygène (en termes de fixation puis de relargage)^{187,190}. Certaines données cliniques sur l'usage de ces nouveaux dérivés sont encourageantes, mais leur usage relève encore actuellement du domaine expérimental¹⁸⁹.

3.2.3.4.2. Transporteurs artificiels d'oxygène en réanimation

Les transporteurs artificiels d'oxygène ont suscité beaucoup d'intérêt dans le domaine de la traumatologie, qu'elle soit militaire ou civile. Malgré des résultats préliminaires encourageants, les différents produits développés n'ont pas pu démontrer leur efficacité dans

des études cliniques, et des craintes concernant leur sécurité ont été soulevées (notamment morbidité cardiovasculaire et mortalité accrue)¹⁹¹. Les recherches en la matière se poursuivent cependant, et peut-être ces transporteurs artificiels feront-ils partie, dans un futur plus ou moins proche, de l'éventail thérapeutique du réanimateur pour prendre en charge l'anémie. Et ce d'autant que d'autres avantages des nouvelles solutions de transporteurs artificiels d'oxygène sont des atouts pour la prise en charge du patient instable de réanimation : effet oncotique avec effet favorable sur la volémie, et effet vasopresseur (en partie expliqué par interaction avec le NO)¹⁹². Ces transporteurs artificiels ont donc un intérêt théorique, au-delà du patient en choc hémorragique, dans la prise en charge du patient souffrant d'un déséquilibre entre les besoins en oxygène et le transport en oxygène (par exemple choc septique ou, plus localement, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral)¹⁹². Actuellement cependant, ces considérations restent théoriques et expérimentales.

Enfin, à ce jour, aucune étude clinique n'a été menée sur l'usage des transporteurs artificiels d'oxygène en réanimation pédiatrique.

3.2.4. L'anémie à la sortie de réanimation

3.2.4.1. Relevance de la question

La prise en charge des enfants gravement malades s'est considérablement améliorée sur les dernières décennies. La mortalité en réanimation pédiatrique a ainsi diminué de plus de 50% : alors qu'elle était de l'ordre de 6-10% dans les années 1980^{193,194}, les données épidémiologiques récentes rapportent une mortalité de l'ordre de 2.5%^{195,196}. Les variables qui ont contribué à cette amélioration sont nombreuses : meilleure compréhension des phénomènes physiopathologiques, développement des techniques de suppléance (notamment ventilation mécanique, épuration extra-rénale, assistance circulatoire extra-corporelle, ...) et meilleures connaissances pharmacologiques en pédiatrie notamment. Bien que la mortalité en réanimation pédiatrique ne soit pas nulle, elle est donc extrêmement faible, mettant les réanimateurs pédiatriques face au challenge de la morbidité. Il s'agit d'un défi de taille : non seulement, plus de la moitié des enfants admis en réanimation présentent une ou plusieurs co-morbidité(s) lors de leur entrée en réanimation, mais en outre l'acquisition de nouvelle(s) co-morbidité(s) durant le séjour en réanimation est non négligeable, concernant de nos jours jusqu'à 5% des enfants sortant vivants de réanimation (contre 3% dans les années 1990)^{197,198}. Le pronostic post-réanimation est donc aujourd'hui un véritable objectif qualitatif pour les réanimateurs pédiatriques.

L'anémie n'est pas le propre de la réanimation : elle est universelle et a été largement décrite dans diverses conditions non réanimatoires où son association avec un pronostic péjoratif a été bien établie. Ainsi, par exemple, l'anémie est associée de façon indépendante à un taux d'hospitalisation accru et à une mortalité accrue chez les adultes présentant une décompensation cardiaque chronique¹⁹⁹ ou une bronchite chronique obstructive chronique²⁰⁰ ; à une altération de la qualité de vie, une réduction des capacités cognitives et de la dépression chez les femmes en post-partum²⁰¹ ; à une altération de la qualité de vie et une consommation accrue des ressources médicales chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine²⁰² ; ou encore à un risque accru de pathologies cardiovasculaires, d'altération de la qualité de vie et de mortalité chez les enfants souffrant d'une insuffisance rénale chronique²⁰³. Sur le plan neurologique, l'anémie semble également nocive : par exemple, l'anémie ferriprive de la femme enceinte est associée à un moins bon développement mental de l'enfant à 12, 18 et 24 mois²⁰⁴, et une hémoglobine basse à 48 heures et 7 jours après arrêt cardiaque est associée à un risque accru de pronostic neurologique défavorable à la sortie de l'hôpital²⁰⁵.

Comme discuté plus haut, il est bien établi que l'anémie est une problématique fréquente en réanimation^{29,32}. Il est donc logique de s'interroger sur l'anémie à la sortie de réanimation, question qui prend tout son sens à la lumière des données présentées ci-avant : l'anémie est associée à un mauvais pronostic dans divers contextes non réanimatoires, et le pronostic post-réanimation est un enjeu majeur pour les réanimateurs pédiatriques.

3.2.4.2. *État de la question*

Les données sur l'anémie à la sortie de la réanimation sont peu nombreuses. Chez l'adulte, Walsh *et al.* ont observé que 26% (194/755) des patients sortant vivant de réanimation présentaient une Hb inférieure à 90 g/L²⁰⁶. Par ailleurs, dans cette étude observationnelle multicentrique, 87% des hommes et 79.6% des femmes présentaient, à la sortie de réanimation, un taux d'Hb en-dessous la limite inférieure de l'intervalle normal. Walsh *et al.* se sont en outre intéressés à l'anémie à la sortie de l'hôpital pour les patients ayant séjourné en réanimation²⁰⁷. Dans cette étude, 77.4% des patients étaient anémiques à la sortie de l'hôpital. Le taux d'Hb à la sortie de réanimation était un facteur de risque indépendant d'Hb inférieure à 100 g/L à la sortie de l'hôpital. En comparant, pour chaque patient, les taux d'Hb à la sortie de réanimation et à la sortie de l'hôpital, les auteurs ont par ailleurs observé qu'environ trois quarts des patients anémiques à la sortie de réanimation présentaient une correction trop lente de l'anémie par rapport à la vitesse de correction observée chez les sujets sains. Poursuivant sur sa lancée, la même équipe de chercheurs s'est intéressée à l'évolution de l'anémie de 19 patients sortis de

réanimation avec un taux d'Hb inférieur à 100 g/L²⁰⁸. Ces patients ont été suivis durant 6 mois après leur sortie de réanimation. Au terme de ce suivi, 10 patients (53%) étaient encore anémiques. Pour les patients dont l'anémie s'était corrigée durant la durée de l'étude, le temps médian de normalisation du taux d'Hb était de 11 semaines. Les analyses hématologiques réalisées dans cette étude ont mis en évidence une moelle osseuse hyporéactive (réponse réticulocytaire faible) avec un taux d'érythropoïétine anormalement bas. Par ailleurs, ces 19 patients anémiques à la sortie de réanimation avaient une qualité de vie (appréciée par questionnaire auto-administré) inférieure à celle de la population normale d'une part, et à celle d'une cohorte générale de patients ayant séjourné en réanimation d'autre part. D'après ces données de la littérature adulte, l'anémie est donc fréquente en fin de séjour en réanimation, et sa correction spontanée est lente, ce qui implique une prévalence importante d'anémie en fin de séjour hospitalier et à distance de l'hospitalisation.

Les données pédiatriques sont plus pauvres. Dans une étude monocentrique conduite au Canada, Nog *et al.* ont décrit que 24% des enfants étaient anémiques lors de la sortie de réanimation, que l'Hb se normalisait avant la sortie de l'hôpital pour 32% d'entre eux et dans les 4 à 6 mois suivant la sortie de l'hôpital pour la totalité des enfants suivis à distance. Ces résultats sont donc rassurants comparativement aux données adultes. Il convient cependant de souligner que cette étude était monocentrique, que les nouveau-nés n'étaient pas inclus, que les enfants souffrant d'une cardiopathie cyanogène, d'une pathologie pulmonaire chronique, d'une anémie chronique, d'une hémorragie ou d'une pathologie oncologique étaient exclus, et que le suivi post-réanimation était limité (30% de perte à la sortie de l'hôpital, et 70% de perte au suivi post-hospitalier). La validité externe de cette étude est donc clairement questionnable, et aucune autre étude publiée ne s'est intéressée à cette potentielle problématique.

3.2.4.3. Programme de recherche

La finalité de cette thématique de l'anémie à la sortie de réanimation est donc l'amélioration du pronostic post-réanimation. Les questions de recherche sont nombreuses, et doivent selon nous être abordées dans une séquence logique :

- *Quelle est la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation ?* Si cette prévalence est faible, cette problématique est évidemment moins pertinente car son influence sur le pronostic post-réanimation est potentiellement moindre que si la prévalence est élevée.
- *Quels sont les marqueurs de risque d'anémie à la sortie de réanimation ?* En d'autres termes : quels sont les patients les plus à risque d'anémie à la sortie de réanimation ?

Cette question est importante car l'identification de sous-groupes de patients à risque permet de soulever des hypothèses étiologiques, ainsi que de déterminer les populations à suivre précocement (peut-être dès avant l'admission en réanimation en cas d'admission programmée) et pour lesquelles des stratégies préventives voire thérapeutiques pourront être implémentées tôt pour contrôler l'anémie à la sortie de réanimation si cela s'avère nécessaire.

- *Comment les cliniciens perçoivent-ils l'anémie de sortie de réanimation, et comment la traitent-ils ?* Cette question intéresse non seulement les réanimateurs pédiatriques, mais également les pédiatres hospitaliers qui prennent en charge les enfants après leur sortie de réanimation. L'enfant est le même quand il quitte la réanimation d'une part puis quand il est admis dans le service d'aval d'autre part : la prise en charge de son anémie doit donc théoriquement être la même. Est-ce le cas ? Quelles sont les stratégies thérapeutiques actuellement utilisées par les réanimateurs et par les pédiatres hospitaliers ? Comment ces médecins perçoivent-ils l'anémie de sortie de réanimation ?
- *Quelle est l'évolution de l'Hb après la sortie de réanimation, et quelle est la prévalence de l'anémie à la sortie de l'hôpital puis à distance de la sortie de l'hôpital ?* Si l'anémie se corrige rapidement et n'est pas soutenue dans le temps, il est peu probable qu'elle ait un impact sur le pronostic post-réanimation.
- *Quelles sont les causes de l'anémie de sortie de réanimation ?* S'il s'avère que l'anémie est fréquente à la sortie de réanimation et qu'elle perdure après le séjour en réanimation, il devient pertinent de s'intéresser à ses causes : comprendre la physiopathologie de cette anémie est indispensable pour l'élaboration de stratégies prophylactiques et thérapeutiques adéquates.
- *L'anémie de sortie de réanimation est-elle associée à un moins bon pronostic après la sortie de réanimation ?* Bien que fondamentale (puisque à la base de la justification de l'ensemble du programme de recherche), cette question est délicate, et y répondre nécessite une méthodologie rigoureuse, chronophage et coûteuse : suivi prospectif post-réanimation sur les plans clinique et biologique (prélèvements sanguins ? méthodes non invasives de mesure de l'Hb ?), en mettant l'accent notamment sur l'évolution neurologique, sur la qualité de vie et sur la consommation des ressources médicales (ces variables étant décrites comme associées à l'anémie dans divers contextes non réanimatoires).

- *Quelles stratégies préventives et/ou thérapeutiques peuvent être mises en place pour réduire le risque d'anémie à la sortie de réanimation ?* Cette question n'est pertinente que si l'anémie post-réanimation est fréquente, qu'elle perdure et qu'elle est associée à un moins bon pronostic post-réanimation. Pour y répondre, la physiopathologie de l'anémie du patient de réanimation doit être bien comprise. Cependant on peut d'ores et déjà supposer que diverses stratégies pourraient être étudiées :
 - o *Quelle stratégie transfusionnelle doit être recommandée après la phase aiguë / à la sortie de réanimation ?*
 - o *Une supplémentation martiale est-elle nécessaire, sous quelle forme, selon quel schéma, pour quelle durée ?*
 - o *Quelle est la place de l'érythropoïétine dans la prise en charge de l'anémie post-réanimation, selon quel schéma, pour quelle durée ?*
 - o *Selon l'étiologie de l'anémie post-réanimation, d'autres traitements sont-ils envisageables ? Thérapeutiques ciblant l'hepcidine ? Autres ?*
- *Le traitement de l'anémie post-réanimation améliore-t-il le pronostic post-réanimation ?* Association ne signifie pas causalité : même s'il s'avère que l'anémie à la sortie de réanimation est associée à un moins bon pronostic, un lien causal ne pourra pas être démontré par des études observationnelles. Des études interventionnelles seront nécessaires pour démontrer l'intérêt de stratégies préventives ou thérapeutiques pour la prise en charge de l'anémie post-réanimatoire afin d'améliorer le pronostic post-réanimation.

Les questions sont donc nombreuses. La présente thèse s'intéresse aux premières étapes du programme : la prévalence de l'anémie, ses marqueurs de risque et sa prise en charge par les réanimateurs pédiatriques.

4. Objectifs et méthodologie générale de la thèse

4.1. Objectifs de la thèse

Les objectifs de la thèse sont les suivants :

- Déterminer la prévalence de l'anémie en fin de séjour en réanimation pédiatrique.
- Déterminer les marqueurs de risque d'anémie en fin de séjour en réanimation pédiatrique.
- Évaluer la prise en charge de l'anémie de fin de séjour en réanimation par les réanimateurs pédiatriques.

4.2. Méthodologie générale

Afin de rencontrer les objectifs de cette thèse, nous avons conduit les 3 études suivantes :

- Étude descriptive monocentrique d'une cohorte nord-américaine d'enfants admis en réanimation (objectifs : déterminer la prévalence de l'anémie de sortie de réanimation ainsi que ses marqueurs de risque).
- Étude descriptive bi-centrique d'une cohorte européenne d'enfants admis en réanimation (objectifs : déterminer la prévalence de l'anémie de sortie de réanimation ainsi que ses marqueurs de risque, comparer les résultats à ceux obtenus sur la cohorte nord-américaine).
- Enquête internationale distribuée aux réanimateurs pédiatriques exerçant en Amérique du Nord, en Australie - Nouvelle-Zélande et en Europe (objectifs : déterminer la prise en charge de l'anémie de sortie de réanimation par les réanimateurs pédiatriques, évaluer leur perception de cette problématique).

5. Article 1 : prévalence et facteurs de risque de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : étude d'une cohorte monocentrique Nord-Américaine

5.1. Introduction

L'extrême pauvreté de la littérature sur la question de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique nous imposait de débiter ce programme de recherche par l'obtention de données épidémiologiques. Pour ce faire, il nous fallait étudier une cohorte d'enfants admis en réanimation. Grâce à la collaboration entretenue avec l'équipe de recherche en réanimation pédiatrique du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Sainte-Justine de Montréal (Canada), nous avons pu analyser la cohorte d'enfants inclus dans le projet « Transfusions de Globules Rouges, Plasma et Plaquettes » (TGRPP). Cette cohorte a été constituée prospectivement, en incluant tous les enfants admis consécutivement dans le service de réanimation pédiatrique du CHU Sainte-Justine entre le 21 avril 2009 et le 20 avril 2010. La base de données TGRPP a été constituée afin d'étudier la prévalence, les déterminants et l'impact des transfusions de globules, de plasma et de plaquettes dans cette cohorte d'enfants admis en réanimation, incluant des enfants admis dans les suites d'une chirurgie cardiaque^{98,209-211}.

Cette cohorte présente de nombreux avantages. Tout d'abord, sa nature prospective réduit le risque de biais d'information et de sélection. Ensuite, les critères d'exclusion appliqués étaient minimes (prématurité, âge > 18 ans, grossesse, post-partum, mort cérébrale à l'admission en réanimation), optimisant la représentativité de l'échantillon d'étude. En outre, le service de réanimation pédiatrique du CHU Sainte-Justine est un service polyvalent dans lequel sont admis des patients présentant des pathologies très variées, incluant la chirurgie cardiaque : ceci contribue à la validité externe de l'échantillon. Par ailleurs, l'échantillon a été collecté sur une période de 1 an, réduisant l'influence des variations saisonnières sur les pathologies admises et le risque de biais de sélection. Enfin, des variables caractérisant l'admission puis le séjour en réanimation pédiatrique ont été collectées pour chaque enfant inclus, chacune de ces variables pouvant être envisagée comme marqueur de risque d'anémie à la sortie de réanimation.

Cette cohorte présente également certaines faiblesses. Elle est monocentrique, ce qui limite sa validité externe. Elle est Nord-Américaine, et ses caractéristiques ne sont peut-être pas extrapolables à d'autres populations. Enfin, le défaut majeur de cette cohorte dans le cadre de notre étude sur l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique était l'absence de collecte de

l'Hb à la sortie de réanimation. Cette variable indispensable pour la concrétisation de notre étude a donc dû être collectée rétrospectivement, ce qui a pu être fait grâce à l'aide précieuse de l'équipe de recherche en réanimation pédiatrique du CHU Sainte-Justine.

Une fois l'Hb de sortie de réanimation collectée et ajoutée à la base de données, nous avons pu débiter les analyses de cette première étude, dont les objectifs étaient la détermination de la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation et l'identification de ses marqueurs de risque.

Notre première étude a été publiée dans *Annals of Intensive Care* (Ann Intensive Care 2017 Oct 24 ;7(1):107 ; PMID 29067568).

5.2. Article : « Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers »

Pierre Demaret, MD, MSc^{1,2}; Oliver Karam, MD, MSc^{2,3}; Marisa Tucci, MD, FRCPC⁴; Jacques Lacroix, MD, FRCPC⁴; Hélène Behal, BSt^{2,5}; Alain Duhamel, MD, PhD^{2,5}; Frédéric Lebrun, MD¹; André Mulder, MD¹; Stéphane Leteurtre, MD, PhD^{2,6}

¹Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, CHC, Liège, Belgium

² Université de Lille, EA 2694 - Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

³ Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

⁴Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital and Université de Montréal, Montreal, Canada

⁵ Department of Biostatistics, CHU Lille, Lille, France

⁶ CHU Lille, Pediatric Intensive Care Unit, F-59000 Lille, France

Authors' emails

Pierre Demaret: pierre.demaret@chc.be

Oliver Karam: oliver.karam@hcuge.ch

Marisa Tucci: marisa.tucci@recherche-ste-justine.qc.ca

Jacques Lacroix: jacques_lacroix@ssss.gouv.qc.ca

Hélène Behal: hbehalchr@gmail.com

Alain Duhamel: alain.duhamel@univ-lille2.fr

Frédéric Lebrun: frederic.lebrun@chc.be

André Mulder: andre.mulder@chc.be

Stéphane Leteurtre: stephane.leteurtre@chru-lille.fr

Institution where the study was performed

CHU Sainte-Justine

Pediatric intensive care unit

3175, Chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montréal QC, H3T 1C5, Canada

Correspondence author:

Pierre Demaret, MD, MSc

Clinique de l'Espérance - Service de soins intensifs pédiatriques

Rue Saint-Nicolas 447

4420 Montegnée (Belgium)

Phone: +32-4-224-9180

Fax: +32-4-224-91-95

E-mail: pierre.demaret@chc.be

Abstract

Background: Anemia is prevalent at pediatric intensive care unit (PICU) admission and incident during PICU stay, but little is known about anemia at PICU discharge. Anemia after critical illness is an important issue because it could impact post-PICU outcome. We aimed to estimate the prevalence of anemia at PICU discharge and to determine its risk markers.

Methods: This is an ancillary study of a prospective observational study on transfusion practices conducted in the PICU of a tertiary care children's hospital. All children consecutively admitted to the PICU during a one-year period were considered for inclusion. Data were prospectively collected from medical charts, except for hemoglobin (Hb) levels at PICU and hospital discharge that were collected retrospectively. Anemia was defined by an Hb concentration below the lower limit of the normal range for age.

Results: Among the 679 children retained for analysis, 390 (57.4%) were anemic at PICU discharge. After multivariate adjustment, anemia at PICU admission was the strongest risk marker of anemia at PICU discharge. The strength of this association varied according to age (interaction): the odds ratio (OR) (95%CI) of anemia at PICU discharge was 4.85 (1.67-14.11) for 1-5-months-old infants anemic versus not anemic at PICU admission, and it was 73.13 (13.43, 398.19) for adolescents anemic versus not anemic at PICU admission. Children admitted after a non-cardiac surgery had an increased risk of anemia at PICU discharge (OR 2.30 (1.37, 3.88), $p=0.002$). The proportion of anemic children differed between age categories while the median hemoglobin level did not exhibit significant variations according to age.

Conclusions: Anemia is highly prevalent at PICU discharge and is strongly predicted by anemia at PICU admission. The usual age-based definitions of anemia may not be relevant for critically ill children. The consequences of anemia at PICU discharge are unknown and deserve further scrutiny.

Key words

Child

Anemia

Erythrocyte

Pediatric intensive care unit

Pediatric

Outcome

Background

Anemia, defined as a concentration of hemoglobin (Hb) below the lower limit of the normal range for age (Table 1) ²¹², is a common issue in critically ill patients: approximately two thirds of critically ill adults are anemic at admission to the intensive care unit (ICU) ^{28,29} and up to 98% of them have been reported to be anemic by ICU day 8 ³¹. Anemia is frequent in pediatric ICU (PICU) as well: in a large North-American multicenter study, one third of the critically ill children with a PICU stay of at least two days were anemic at PICU admission and an additional 40% became anemic during their PICU stay ³².

Given the high prevalence and incidence of anemia at admission and during ICU stay and given that red blood cell (RBC) transfusion guidelines recommend a restrictive strategy for most critically ill patients ^{213,214}, it makes sense to wonder about anemia at ICU discharge.

There are scarce data suggesting that about 85% of adults are anemic when leaving the ICU ^{206,207} and that this anemia persists for weeks, most of the patients still being anemic at hospital discharge ²⁰⁷. It even seems that up to half of adults leaving the ICU with a Hb level < 100 g/L are still anemic 6 months after hospital discharge ²⁰⁸.

Data about anemia at PICU discharge are almost nonexistent. In a single center Canadian study with large exclusion criteria and no cases of cardiac surgery, 94/392 (24%) children were discharged from PICU with anemia ²¹⁵. No other pediatric study on this topic has been published so far.

Anemia is far from trivial and is associated with worse outcomes even in non-critically ill patients. For example, anemia is associated with mortality in African children and a recent meta-analysis of nearly 12,000 children showed that the risk of death falls by 24% for each 1g/dL increase in Hb²¹⁶. Anemia is associated with neurological outcome. For example, prenatal iron deficiency anemia is associated with a worse mental development of the child at 12, 18 and 24 months of age²⁰⁴, and a lower mean Hb after an hypoxic ischemic brain injury following cardiac arrest is associated with a higher odds of unfavorable neurological outcome at hospital discharge²⁰⁵. Anemia is also associated with a decreased quality of life and with an increase in healthcare resource utilization^{200,202}.

These associations between anemia and worse outcomes explain why the question of anemia after critical illness is of high importance. If anemia is frequent at PICU discharge, then it could play an important role in the post-PICU course.

Outcome after discharge from intensive care is a real challenge for PICU physicians. Mortality rates in PICU are very low (2.4%) as recently reported ¹⁹⁵. Cognitive impairments and physical impairments are currently recognized as potential post-intensive care morbidities of importance ²¹⁷, and anemia may have an impact on both of these. Limited adult data indicate that patients discharged from ICU with anemia may have a reduced health-related quality of life as compared to the normal population and to non-selected ICU survivors ²⁰⁸. To our knowledge, no pediatric data have been published so far on this issue.

The first step in assessing the role of anemia at PICU discharge is to determine its prevalence, which is currently unknown. We therefore conducted a study aiming to determine the prevalence of anemia at PICU discharge and its risk markers.

Methods

Study design, study site and population

This study is a post-hoc analysis of a single center prospective database aiming to describe transfusion practices in PICU ^{209,218}.

The PICU of Sainte-Justine University Hospital is a multidisciplinary PICU, serving both medical and surgical specialties. All consecutive admissions to PICU, from April 21st, 2009 to April 20th, 2010, were prospectively screened for recruitment. *A priori* defined exclusion criteria were: newborn with gestational age less than 40 weeks at the time of PICU admission, age less than 3 days or more than 18 years at PICU admission, pregnancy or admission just after labor. We excluded *a posteriori* all children with no Hb level at PICU discharge (as defined below).

Primary outcome

We retrospectively collected the Hb level at discharge from PICU, defined as follows: the Hb level closest to PICU discharge, collected on a complete blood count after PICU admission and not more than 7 days prior to PICU discharge.

Based on the World Health Organization (WHO) criteria for children aged 6 months and older ²¹⁹, and on the thresholds proposed in a pediatric textbook for infants younger than 6-months-of-age ²²⁰, we defined anemia as a Hb level < 130 g/L for neonates, < 95 g/L for 1-5-months-old infants, < 110 g/L for 6-59-months-old children, < 115 g/L for 5-11-years-old children, < 120 g/L for 12-14-years-old infants, < 120 g/L for female adolescents aged ≥ 15 years, and < 130 g/L for male adolescents aged ≥ 15 years (Table 1).

Data Collection

Trained research assistants prospectively collected data daily in a validated case report form. All information was abstracted from medical charts.

Patient characteristics and baseline data collected within 24 hours after PICU admission included age, gender, medical past and admission diagnoses (more than one diagnosis could be attributed to each patient). A predictive score of mortality, the Pediatric Risk of Mortality (PRISM score, first version) ²²¹ and a descriptive score of severity of multiple organ dysfunction, the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD score, first version) ²²² were used to describe severity of illness at PICU admission.

Several data were prospectively collected during the entire PICU stay. Organ dysfunctions and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) were defined according to Goldstein *et al.* ²²³. New MODS was diagnosed if a patient with no organ dysfunction or one organ dysfunction at the time of PICU admission developed two or more organ dysfunctions during PICU stay or if he/she died; progressive MODS was diagnosed if a patient who already had MODS at PICU admission developed dysfunction of at least one other organ during PICU stay or if he/she died. Infections were recorded as per medical notes in the patient chart and by following up all cultures done during PICU stay. Severe sepsis and septic shock were defined according to the definitions published by an international pediatric sepsis consensus conference ²²³. Use of extracorporeal support techniques as well as mortality (death in PICU and in hospital) and the length of stay in PICU and in hospital were recorded.

The Hb concentration at hospital discharge was collected retrospectively and was defined as the Hb level closest to hospital discharge, collected after PICU discharge, but not more than 7 days prior to hospital discharge.

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

Statistical analysis

Quantitative variables were expressed as mean (standard deviation) if the variable was normally distributed (as assessed graphically and by using the Shapiro-Wilk test) and as median (interquartile range) if not. Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages.

Association between anemia at PICU discharge and each patient characteristic at PICU admission or during PICU stay was first studied by bivariate analysis using a logistic regression with a random subject effect (General Linear Mixed Model, GLMM) that allowed us to account for the occurrence of repeated measures per subject (no more than 2 admissions per subject).

In order to identify independent risk markers of anemia at PICU discharge, we performed multivariable GLMM analysis using the following steps: first the variables with a p value less than 0.2 in bivariate analysis were introduced in a multivariable GLMM. The PRISM score was forced into the model, as we wanted to adjust for the severity of disease. Second, a backward selection at level 0.1 was performed to simplify the model by eliminating variables that were useless in the model. Third, considering the subset of variables selected at the previous step, all the possible first order interactions were tested in bivariate models. The final multivariable GLMM was obtained by considering the variables selected at the second step and the interactions having a significant level less than 0.1.

Results

Over the one-year study period, there were 913 consecutive PICU admissions ; 71 cases were excluded according to *a priori* criteria and 163 cases were excluded due to *a posteriori* criteria (figure 1). This left 679 cases for analysis. Children excluded *a posteriori* differed from those included: they were older (median age (IQR) 53 (12-155) *versus* 39 (6-141) months, $p=0.019$), less severely ill (median admission PRISM score 4 (0-6) *versus* 5 (2-9), $p<0.001$), had less congenital heart disease (8.6% *versus* 23.1%, $p<0.001$), and had a higher median Hb at PICU admission (122 (108-139) *versus* 110 (95-124) g/L, $p<0.001$).

Hemoglobin and anemia at PICU discharge

Among the 679 cases retained for analysis, 390 (57.4%) were anemic at PICU discharge. The last Hb before PICU discharge was collected on the day of PICU discharge for 543 (80%) children, one day before PICU discharge for 85 (12.5%) children, two, three, four, five, six or seven days before PICU discharge for 25 (3.7%), 11 (1.6%), 5 (0.7%), 6 (0.9%), 3 (0.4%) and 1 (0.1%) children, respectively. The median Hb (IQR) at PICU discharge was 96 g/L (86-106) in anemic children and 122 g/L (113-133) in non-anemic children ($p<0.001$) (figure 2A). The proportion of anemic children was higher in neonates (70.9%) and adolescents (male 71.4%, female 84.8%), while it was lower in infants aged 1 to 5 months (30.5%) (Table 1, Figure 3).

Bivariate association between patient, PICU admission or PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge

Children anemic at PICU discharge were older than non-anemic children, they were more likely to suffer from a cancer and less likely to have cyanotic congenital heart disease (Table 2). Children with a higher admission PELOD-score showed an increased risk of anemia at PICU discharge as well as those admitted after non-cardiac surgery or due to trauma.

Anemia and thrombocytopenia at PICU admission were significantly associated with anemia at PICU discharge (OR (95%CI) 11.27 (7.63, 16.65), $p<0.001$ and 1.72 (1.18, 2.50), $p=0.005$, respectively). RBC and platelet transfusions during PICU stay were associated with an increased risk of anemia at PICU discharge (OR 1.83 (1.21, 2.77), $p=0.005$ and 2.73 (1.4, 5.32), $p=0.004$, respectively) but plasma transfusions were not ($p=0.81$).

Incidence of anemia after PICU admission

Hb at PICU admission was available for 648 children. Among the 307 (49.8%) children not anemic at PICU admission, 94 (30.6%) were anemic at PICU discharge. These 94 children accounted for one quarter (94/390, 24.1%) of the children anemic at PICU discharge.

Hb levels at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge were available in 372 children. Among the 139 (37.4%) children not anemic at PICU admission, 38 (27.3%) became anemic during PICU stay and 19 (13.7%) became anemic during the hospital stay after PICU discharge; 38 (27.3%) were still anemic at hospital discharge.

Multivariable analysis

The adjusted association between anemia at PICU admission and anemia at PICU discharge varied according to age (interaction): the strongest association was for adolescents aged 12-14 years (adjusted OR 33.44 (7.91, 141.33)) and ≥ 15 years (adjusted OR 73.13 (13.43, 398.19)) while the lowest association was for infants 1-5-months-old (adjusted OR 4.85 (1.67, 14.11)) (Table 3). Non-cardiac surgery was an independent risk marker of anemia at PICU discharge (OR 2.30 (1.37, 3.88), $p=0.002$) as well. Renal dysfunction was retained in the final multivariable model, but its association with anemia at PICU discharge was not statistically significant. Admission PRISM score was forced into the multivariate model but it was not statistically associated with anemia at PICU discharge ($p=0.62$). All the other variables included in the multivariate analysis were not retained in the final model after backward selection (cancer ; congenital heart disease; thrombocytopenia at PICU admission; admission for respiratory disease, infection, seizure or trauma; RBC or platelet transfusion during PICU stay; respiratory, hematological, hepatic or renal dysfunction; severe sepsis / septic shock; renal replacement therapy).

Patient outcomes after PICU discharge

Children anemic at PICU discharge had a longer length of hospital stay after PICU discharge than non-anemic children (Table 4). Hospital mortality after PICU discharge did not differ between the two groups ($p=0.614$). When analyzing the 386 children for whom an Hb level at hospital discharge was available, we found that a high proportion of children with anemia at PICU discharge were still anemic at hospital discharge (178/247, 72%). Surprisingly 21% (29/139) of children who did not have anemia at PICU discharge developed anemia before hospital discharge.

The mean rate of Hb recovery between PICU and hospital discharge was 14.3 ± 40 g/L/week for the entire cohort; it was 18.5 ± 39.7 g/L/week for children anemic at PICU discharge and 6.7 ± 39.5 g/L/week for non-anemic children ($p < 0.001$)

Hemoglobin, transfusion and anemia at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge

Children anemic at PICU discharge already exhibited a lower median Hb at PICU admission as compared with children who were not anemic at PICU discharge, and this difference was still significant at hospital discharge (figure 2A). Children transfused with RBCs during their PICU stay had a lower median Hb at PICU admission than non-transfused children, but this difference was reduced (even though still significant) at PICU discharge and was no longer significant at hospital discharge (figure 2B).

The proportion of anemic children at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge showed the same trend through the age categories: this proportion was highest in female adolescents and lowest in infants aged 1-5 months (figure 3). However, such an age-dependant variation is not in phase with the trend of the median Hb level through the age categories: the median Hb level was quite stable from one age category to another and did not significantly decrease in 1-5-month old infants (figure 3).

Discussion

This observational study shows that anemia is frequent at PICU discharge (57% of children included in our study). We identified two independent risk markers of anemia at PICU discharge: anemia at PICU admission (the strongest risk marker, showing an interaction with age) and admission after a non-cardiac surgery. A high proportion (72%) of children discharged from PICU with anemia were still anemic at hospital discharge. Finally, the proportion of

anemic children at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge varied according to the age categories while the median Hb level was quite stable through these age categories (Figure 3).

Anemia of PICU patients: from admission to hospital discharge... and beyond?

Anemia is highly prevalent at PICU admission and incident during PICU stay ³². Our study shows that this anemia of critical illness is not limited to the acute phase of the disease but is still a significant issue at PICU discharge and maybe even subsequently.

We found that anemia at PICU admission was the stronger predictor of anemia at PICU discharge. We also found that the strength of this association varied according to age. Several hypotheses may be raised to explain such an interaction: causes of anemia may differ from one age category to another; the erythropoietic response may vary depending on age; nutritional and/or therapeutic supports may change from the neonatal period to adolescence and may be associated with a different course of anemia according to age.

Our data on anemia at hospital discharge are limited since the Hb level at hospital discharge was available for only 386 children. Keeping this limitation in mind, it is nevertheless noteworthy that 72% of children anemic at PICU discharge were still anemic when discharged from hospital. We do not have data on the Hb levels after hospital discharge. In a single center Canadian cohort, 69% (43/62) of children anemic at PICU discharge were still anemic at hospital discharge, but anemia resolved within 4-6 months in 28 patients who were subsequently followed up ²¹⁵. Bateman *et al.* studied 19 adult patients having left the ICU with an Hb < 100 g/L²⁰⁸; only 47% (9/19) recovered from their anemia after 6 months of follow-up, with a median time to recovery of 11 weeks. In our study, the mean rate of Hb recovery between PICU and hospital discharge was 14.3±40 g/L/week for the whole cohort; it was 18.5±39.7 g/L/week for children anemic at PICU discharge and 6.7±39.5 g/L/week for non-anemic children (p<0.001). The rate usually encountered in healthy adults is 10 g/L/week; to our knowledge the rate of recovery in healthy children has not been established yet ²⁰⁸. We do not know if children included in our study received RBCs, iron or erythropoiesis stimulating agents after PICU discharge: thus the rate of Hb recovery we observed cannot be properly interpreted, but it is possible that children anemic at PICU discharge exhibit a better erythropoietic reaction than their adult counterparts.

Our finding that 21% of children without anemia at PICU discharge developed anemia during the subsequent hospital stay is also of importance. Are the causes and consequences of

this anemia occurring after PICU discharge the same as those of anemia persisting after PICU discharge? What follow-up strategies should be implemented at PICU discharge, if any? Further studies are clearly required to clarify the epidemiology of this “post-PICU” anemia, to estimate the duration of this anemia and to better understand its mechanisms and its potential impacts.

Is the usual age-based definition of anemia relevant in PICU?

The WHO definition of anemia has been used in many studies. However, this definition has some limitations since it was established more than 40 years ago in a small population sample, without documentation of methodology ²⁴. Other diagnostic criteria have been proposed but none include pediatric criteria ¹⁶.

Studies on the distribution of normal Hb range in a healthy pediatric population are scarce and show quite variable results²⁵⁻²⁷. There is no universal definition of anemia in children. The normal range of Hb depends on several variables including age, race and socioeconomic status. The impact of age is largely explained by the transition from fetal Hb to adult Hb during the first weeks of life. This phenomenon, combined with a downregulation of EPO production related to the increase in blood oxygen content and tissue oxygenation delivery following birth, leads to the so-called “physiologic anemia of infancy”²²⁴.

However, according to our results (Figure 3), children admitted to PICU do not exhibit such an age-based fluctuation of Hb level. The usual age-based definitions of anemia are thus questionable in the PICU setting. We were surprised to find that the proportion of anemic children varied through the age categories (drop in 1-5-month-old infants) while the median Hb level was relatively constant. Our results raise the question of the appropriate Hb level to diagnose anemia in critically ill children: further research is required to address this question.

Red blood cell transfusions and anemia at PICU and hospital discharge

Children included in our study were transfused according to a restrictive strategy, which recommends transfusion for stable non-cyanotic PICU patients only if their Hb level drops below 70 g/L. In the patients retained for our study, including unstable and cyanotic children, the mean Hb level before the first transfusion was 77.7 ± 22.2 g/L ²⁰⁹. We do not know to what extent this restrictive RBC transfusion strategy may have impacted the Hb level at PICU discharge. It is plausible that a restrictive strategy increases the risk of anemia at PICU discharge. Indeed, in the Transfusion Requirements In Pediatric Intensive Care Unit study, the overall average lowest Hb concentration from randomization to PICU discharge was 87 ± 4 g/L in the restrictive group and 108 ± 5 g/L in the liberal group ($p < 0.001$) while the Hb levels were

similar in these two groups at randomization (80 ± 10 g/L versus 80 ± 9 g/L) ¹⁰². On the other hand, patients transfused with RBCs do not seem to exhibit a greater Hb level than non-transfused patients at (P)ICU discharge. Indeed, it has been shown in a large adult cohort study that the mean Hb difference between transfused and non transfused patients was high at ICU admission but then decreased over time and becomes non significant ²⁹. We observed the same trend in our study (figure 2B).

All in all, it seems that RBC transfusion during PICU stay is not a reliable tool to distinguish between children who will be anemic at PICU / hospital discharge and those who will not, even when a restrictive transfusion strategy is applied.

Limitations and strengths

Our study has several limitations. First, Hb levels at PICU and hospital discharge were collected retrospectively, which increases the risk of information bias. Second, the date of occurrence of the variables collected during the PICU stay was not documented, and the Hb we used to characterize anemia at PICU discharge could have been collected within the 7 days prior to discharge. It is thus theoretically possible that a variable considered as a risk marker of anemia at PICU discharge actually occurred after measurement of the discharge Hb. However, we believe that the risk of such protopathic bias is reduced since the discharge Hb was collected the day before or on the day of PICU discharge in 628 out of the 679 included patients (92.5%). Third, the Hb on the day of PICU discharge was not available for all patients, and we considered that a Hb level collected one to seven days before PICU discharge should be a good surrogate of the Hb on the day of PICU discharge. This assertion could not be true and could result in information bias leading to an over- or underestimation of the prevalence of anemia at PICU discharge. However, as stated above, the vast majority of our patients had their last Hb collected the day before or on the day of PICU discharge. The risk of such information bias is thus significantly reduced. Fourth, we excluded 163 cases *a posteriori* that differed from the included cases; this may have induced a selection bias, which may limit the external validity of our study. Fifth, our study was single center, which also limits its external validity; however, our critical care unit is comparable to most multidisciplinary university-affiliated North American PICUs with regard to case mix and severity of illness. Sixth, our database was been collected in 2009-2010 and some practices may have changed since then, so that our study population may not appropriately reflect children discharged from PICU nowadays.

Our study has also several strengths. This is the first study that evaluates anemia at PICU discharge in a large cohort of critically ill children including neonates and children with

congenital heart disease. We enrolled in this study all consecutive PICU admissions over a 1-year period, which resulted in a case mix with a limited risk of selection bias and no influence due to seasonal variation. Finally, all the independent variables were collected prospectively, which is a major asset to minimize information bias.

Conclusions

Anemia is frequent at PICU discharge and is strongly associated with anemia at PICU admission. While previous studies have focused on anemia at PICU admission and during PICU stay, it seems that the anemia of critically ill child is not limited to the acute phase of the critical illness: there seems to be a continuum of anemia from PICU admission to PICU discharge and hospital discharge.

As it is plausible that anemia at PICU discharge is associated with worse outcomes after PICU stay, efforts should be made to better understand its causes and consequences as well as to implement optimal care and follow-up strategies.

Abbreviations

CI, confidence interval

EPO, erythropoietin

Hb, hemoglobin

IL, interleukin

IQR, interquartile range

MODS, multiple organ dysfunction syndrome

OR, odds ratio

PELOD, pediatric logistic organ dysfunction

PICU, pediatric intensive care unit

PRISM, pediatric risk of mortality

RBC, red blood cell

WHO, world health organization

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Funding

This study was supported by the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (grant #24460).

Authors contributions

PD, SL, JL and MT designed the study; PD, AD and HB conducted data analysis and wrote the tables; PD, SL, JL, MT and OK contributed to data interpretation; PD wrote the manuscript except for the “Statistical analysis” section which was written by AD and HB; PD, SL, JL, MT, OK, AM and FL commented on the manuscript; all authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Nicole Poitras, Mariana Dumitrascu and Christian Dong for their support in the realization of this study.

Figures titles and legends

Figure 1. Flow chart of study patients.

PICU, Pediatric Intensive Care Unit

Figure 2. Whisker plots of the hemoglobin level at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge for children anemic and non anemic at PICU admission (A), and for children transfused and non transfused during their PICU stay (B).

PICU, Pediatric Intensive Care Unit

Points and asterisks represent outliers and extreme outliers, respectively

Figure 3. Double Y axis graph on the proportion of anemic children at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge according to age, and median Hb level at PICU admission, PICU discharge and hospital discharge according to age.

Hb, Hemoglobin; PICU, Pediatric Intensive Care Unit

Table 1. Hemoglobin thresholds used to diagnose anemia and anemia prevalence at PICU discharge.

Age	Hb threshold to diagnose anemia (g/L)	Proportion of patients anemic at PICU discharge in our study ^a
< 1 month	<130	39/55 (70.9)
1-5 months	<95	32/105 (30.5)
6 – 59 months	<110	125/231 (54.1)
5-11 years	<115	70/119 (58.8)
12-14 years	<120	55/81 (67.9)
≥ 15 years		
Female	<120	39/46 (84.8)
Male	<130	30/42 (71.4)
Total		390/679 (57.4)

^a Number of anemic children / total number of children in the age category (%)

Hb, hemoglobin; PICU, pediatric intensive care unit

Table 2. Bivariate association between patient and PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge.

	All patients (n=679)	Not Anemic (n=289)	Anemic (n=390)	Crude OR (CI _{95%})	p value
Patient characteristics					
Age (months)	39 (6-141)	20 (4-89)	57.5 (10.8-159.3)		<0.001
<1 month	55 (8.1)	16 (5.4)	39 (10.0)	Reference	
1–5 months	105 (15.5)	73 (25.3)	32 (8.2)	0.18 (0.09, 0.38)	
6–59 months	231 (34.0)	106 (36.7)	125 (32.1)	0.48 (0.25, 0.94)	
5–11 years	119 (17.5)	49 (17.0)	70 (17.9)	0.59 (0.29, 1.20)	
12-14 years	81 (11.9)	26 (9.0)	55 (14.1)	0.86 (0.40, 1.88)	
≥ 15 years	88 (13.0)	19 (6.6)	69 (17.7)	1.47 (0.66, 3.30)	
Gender male	353 (52.0)	147 (50.9)	206 (52.8)	1.08 (0.78, 1.50)	0.62
Cancer (n, %)	37 (5.4)	10 (3.5)	27 (6.9)	2.08 (0.99, 4.37)	0.048
Congenital heart disease (n, %)					0.018
Cyanotic	84 (12.4)	49 (17.0)	35 (9.0)	0.49 (0.29, 0.80)	
Non cyanotic	73 (10.8)	29 (10.0)	44 (11.3)	1.04 (0.61, 1.77)	
No congenital heart disease	522 (76.9)	211 (73.0)	311 (79.7)	Reference	
PICU admission day					
PRISM score					0.35
>10	125 (18.4)	53 (18.3)	72 (18.5)	0.84 (0.48, 1.46)	
6-10	194 (28.6)	93 (32.2)	101 (25.9)	0.67 (0.40, 1.11)	
1-5	250 (36.8)	101 (34.9)	149 (38.2)	0.91 (0.56, 1.48)	
0	110 (16.2)	42 (14.6)	68 (17.4)	Reference	
PELOD score					0.034
>20	27 (4.0)	7 (2.4)	20 (5.1)	2.82 (1.09, 7.29)	
11-20	153 (22.5)	56 (19.4)	97 (24.9)	1.71 (1.1, 2.67)	
1-10	271 (39.9)	113 (39.1)	158 (40.5)	1.39 (0.95, 2.03)	
0	228 (33.6)	113 (39.1)	115 (29.5)	Reference	
Lowest Hb (g/L), mean±SD	108.9±24.3	120.8±20.1	100.4±23.4	0.96 (0.95, 0.96)	<0.001

Anemia	341 (50.2)	57 (21.1)	284 (75.1)	11.27 (7.63, 16.65)	<0.001
Lowest platelets count (x10 ⁹ /L), mean±SD	234.5±133.9	250.2±114.6	223.2±145.2	0.98 (0.97, 0.99)	0.021
Thrombocytopenia ^a	194 (28.6)	63 (23.4)	131 (34.7)	1.72 (1.18, 2.5)	0.005
Admission diagnosis					
Respiratory disease	239 (35.2)	127 (43.9)	112 (28.8)	0.51 (0.36, 0.72)	<0.001
Infection	254 (37.5)	120 (41.5)	134 (34.4)	0.74 (0.53, 1.04)	0.079
Non-cardiac surgery	165 (24.3)	48 (16.7)	117 (30.2)	2.16 (1.44, 3.21)	<0.001
Cardiac surgery	106 (15.6)	47 (16.3)	59 (15.1)	0.91 (0.59, 1.42)	0.69
Seizures	49 (7.2)	27 (9.3)	22 (5.6)	0.58 (0.31, 1.07)	0.081
Any shock	46 (6.8)	16 (5.6)	30 (7.7)	1.44 (0.74, 2.79)	0.28
Trauma	23 (3.4)	19 (4.9)	4 (1.4)	3.62 (1.17, 11.26)	0.027
PICU stay					
Transfusion (n, %)					
Any transfusion	176 (25.9)	59 (20.4)	117 (30.0)	1.67 (1.14, 2.45)	0.009
Red blood cells	143 (21.1)	45 (15.6)	98 (25.1)	1.83 (1.21, 2.77)	0.005
Plasma	94 (13.8)	39 (13.5)	55 (14.1)	1.06 (0.66, 1.7)	0.81
Platelets	58 (8.5)	13 (4.5)	45 (11.5)	2.73 (1.4, 5.32)	0.004
Respiratory dysfunction	337 (49.6)	159 (55.0)	178 (45.6)	0.69 (0.5, 0.95)	0.025
Cardiovascular dysfunction	14 (2.1)	4 (1.4)	10 (2.6)	1.91 (0.56, 6.55)	0.30
Hematological dysfunction	115 (16.9)	32 (11.1)	83 (21.3)	2.15 (1.35, 3.42)	0.002
Neurological dysfunction	388 (57.1)	162 (56.1)	226 (57.9)	1.09 (0.79, 1.51)	0.60
Hepatic dysfunction	98 (14.4)	33 (11.4)	65 (16.7)	1.55 (0.97, 2.5)	0.069
Renal dysfunction	24 (3.5)	4 (1.4)	20 (5.1)	3.86 (1.25, 11.95)	0.02
New or progressive MODS	112 (16.5)	43 (14.9)	69 (17.7)	1.22 (0.78, 1.89)	0.38
Death in PICU	25 (3.7)	9 (3.1)	16 (4.1)	1.35 (0.56, 3.24)	0.50
Infection (proven or suspected)	301 (44.3)	137 (47.6)	164 (42.3)	0.81 (0.58, 1.12)	0.20
Severe sepsis / septic shock	63 (9.3)	19 (6.6)	44 (11.3)	1.8 (1.00, 3.26)	0.051
Support techniques (n, %)					

Mechanical ventilation	350 (51.5)	147 (50.9)	203 (52.1)	1.05 (0.76, 1.45)	0.75
Duration (day), median (Q1-Q3) ^b	2 (1-5)	2 (1-5)	3 (1-5)		
ECMO / Berlin heart	8 (1.2)	4 (1.4)	4 (1.0)	0.74 (0.17, 3.24)	0.68
Plasmapheresis	5 (0.7)	1 (0.3)	4 (1.0)	-	-
Renal replacement therapy	13 (1.9)	1 (0.3)	12 (3.1)	9.12 (1.11, 75.09)	0.04
PICU length of stay (day), median (Q1-Q3) ^c	3 (2-6)	3 (2-6)	3 (2-6)		0.70
PICU stay > 48h (n, %)	450 (66.3)	185 (64.0)	265 (67.9)	1.2 (0.85, 1.68)	0.30

Values are frequencies and percentage unless otherwise specified.

^aOdds ratio calculated for an increase of $10 \times 10^9/L$

^bCalculated for patients mechanically ventilated only.

^cMann-Whitney U test was used for this variable due to its distribution.

OR, odds ratio; PICU, pediatric intensive care unit; PRISM, pediatric risk of mortality; PELOD, pediatric logistic organ dysfunction; Hb, hemoglobin; SD, standard deviation; MODS, multiple organ dysfunction syndrome; ECMO, extra-corporeal membrane oxygenation; CI, confidence interval.

Table 3. Multivariable analysis: risk markers of anemia at PICU discharge.

	Adjusted OR (CI _{95%})	p value
Anemia at PICU admission x age		0.056
Anemia at PICU admission ^a :		
< 1 month	9.32 (1.99, 43.75)	
1-5 months	4.85 (1.67, 14.11)	
6 months – 4 years	6.79 (3.58, 12.91)	
5-11 years	9.13 (3.57, 23.37)	
12-14 years	33.44 (7.91, 141.33)	
≥ 15 years	73.13 (13.43, 398.19)	
Non cardiac surgery	2.30 (1.37, 3.88)	0.002
Renal dysfunction	3.19 (0.85, 11.92)	0.083

^aFor each age category, children anemic at PICU admission are compared to non anemic children (reference group).

OR, odds ratio; PICU, pediatric intensive care unit; CI, confidence interval

Table 4. Outcomes after PICU discharge.

Outcome	All patients (n=679)	Not Anemic (n=289)	Anemic (n=390)	Univariate OR (CI _{95%})	p Value
Hospital length of stay after PICU discharge, median (Q1-Q3) ^a	5 (2-13)	4 (2-9)	6 (3-15)		<0.001
Death in hospital, n (%) ^a	12 (1.8)	6 (2.2)	6 (1.7)	0.75 (0.24, 2.34)	0.614
Hb at hospital discharge, median (Q1-Q3) ^b	109 (97-124)	124 (111-136)	102 (92-117)		<0.001
Anemia at hospital discharge (n, %) ^b	207 (54)	29 (21)	178 (72)	9.79 (5.97, 16.1)	<0.001

Continuous variables are expressed as median (interquartile range).

^aFor children discharged alive from PICU.

^bAvailable for 386 children.

OR, odds ratio; Hb, hemoglobin; CI, confidence interval

Figure 1.

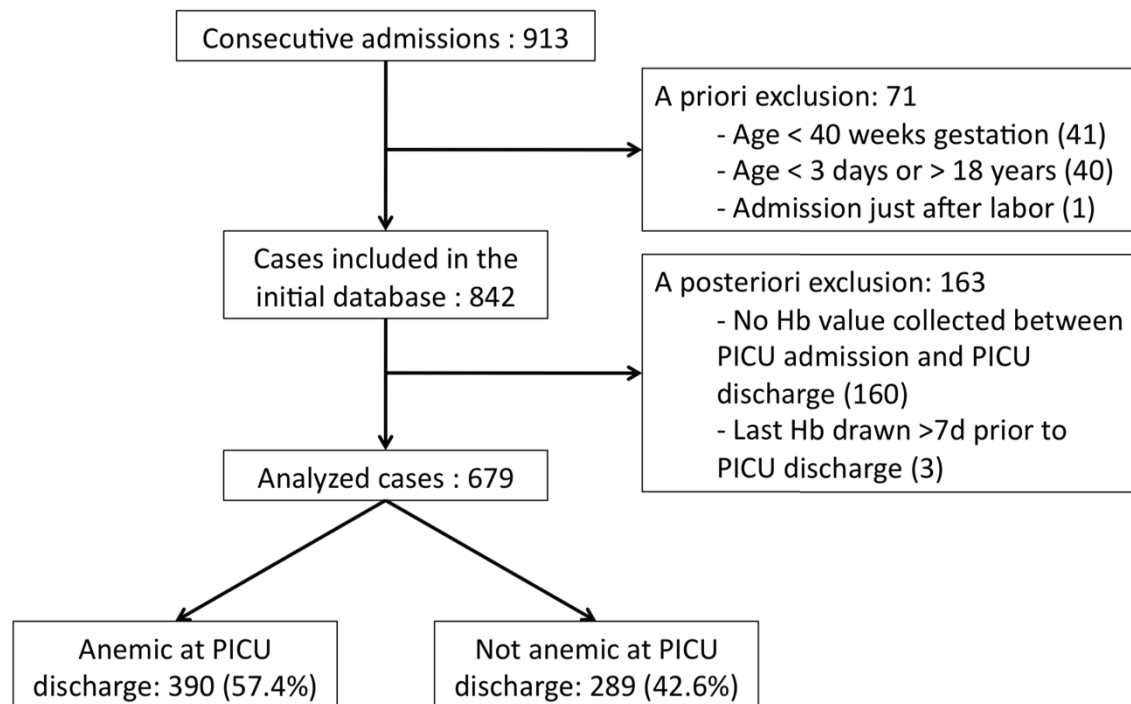


Figure 2.

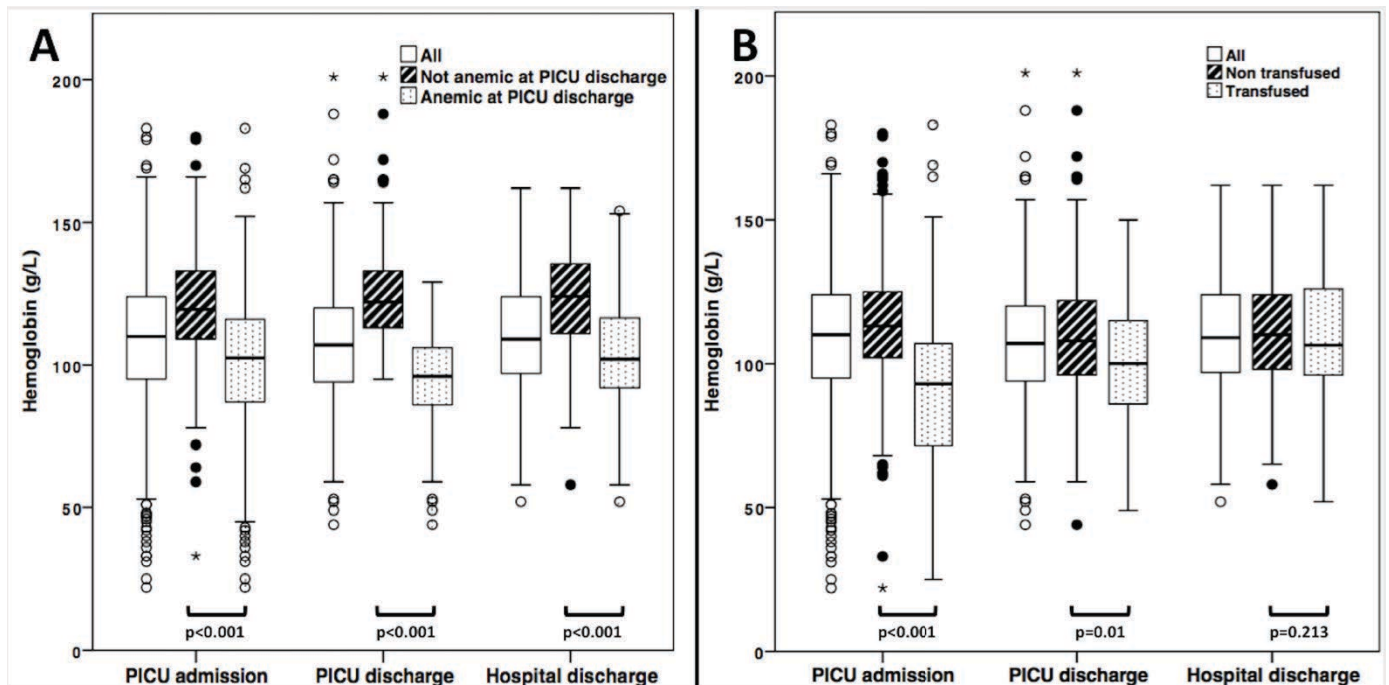
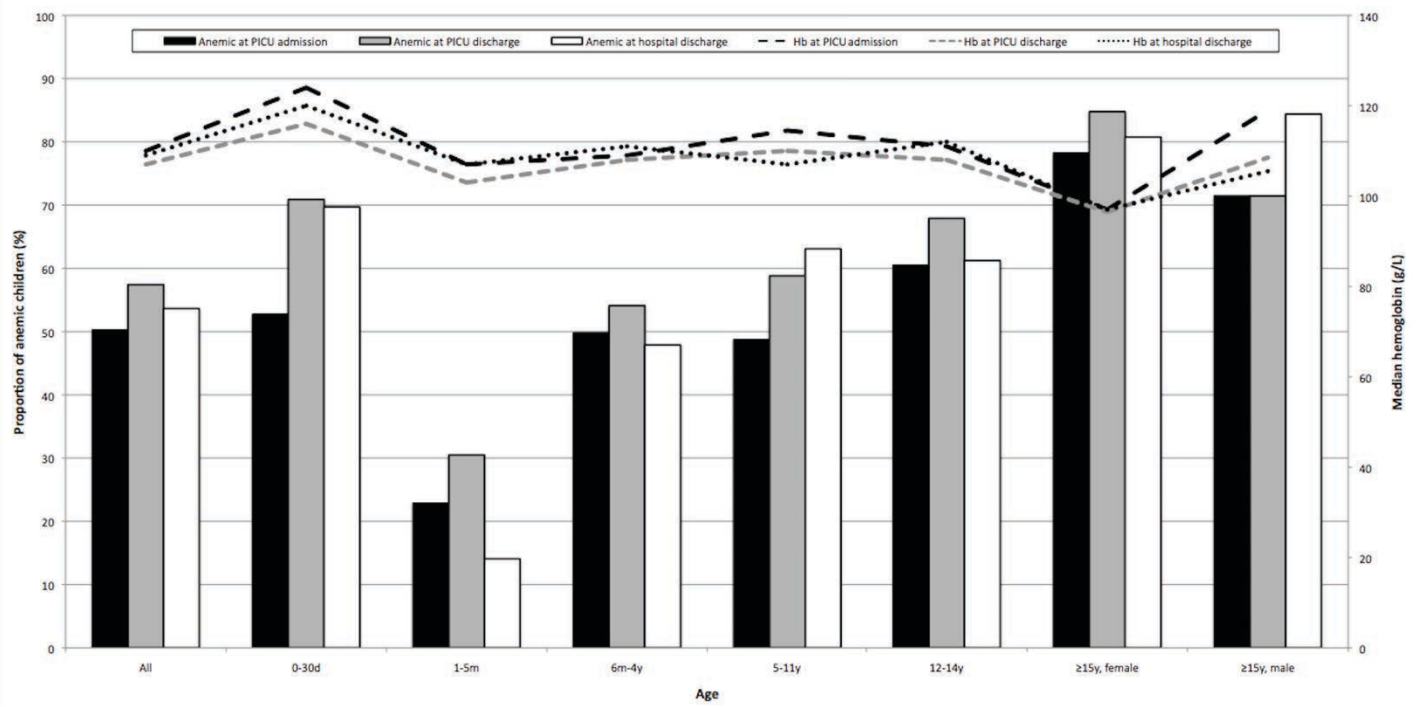


Figure 3.



5.3. Discussion

Les découvertes principales de cette étude de cohorte monocentrique sont les suivantes :

- L'anémie est fréquente à la sortie de réanimation pédiatrique : sa prévalence est de presque 60%.
- L'anémie à l'admission en réanimation est le marqueur de risque le plus important d'anémie à la sortie de réanimation, et l'association entre ces 2 variables varie en fonction de l'âge à l'admission en réanimation (interaction).
- L'admission après une chirurgie non cardiaque est un autre marqueur de risque indépendant d'anémie à la sortie de réanimation.
- Nous avons retrouvé un signal pouvant indiquer un lien indépendant entre dysfonction rénale et anémie à la sortie de réanimation, bien que cette association ne fût pas statistiquement significative à l'analyse multivariée.
- L'anémie à la sortie de réanimation est associée à l'anémie à la sortie de l'hôpital : il semble exister un continuum d'anémie depuis l'admission en réanimation jusqu'à la sortie de l'hôpital.
- La proportion d'enfants anémiques à la sortie de réanimation varie significativement d'une catégorie d'âge à l'autre, alors que le taux médian d'Hb ne varie pas ou peu en fonction de l'âge. Cette fluctuation de la prévalence d'anémie en fonction de l'âge est donc liée aux seuils d'Hb utilisés pour définir l'anémie, qui varient en fonction de l'âge. Ces seuils reflètent les observations conduites dans la population d'enfants sains, où l'on a notamment constaté une chute dite « physiologique » de l'Hb chez les nourrissons âgés de 1 à 6 mois. Mais nos données indiquent que ces fluctuations ne sont pas retrouvées chez les enfants de réanimation : l'Hb est relativement stable d'une catégorie d'âge à l'autre. Cette observation remet en question la pertinence des définitions usuelles de l'anémie, basées sur l'âge, chez les enfants admis en réanimation.

Lors de la construction du protocole de cette étude, nous avons fait face à une double interrogation concernant la définition de notre variable dépendante, à savoir l'anémie à la sortie de réanimation. La première interrogation concernait les seuils d'Hb définissant l'anémie, compte tenu de l'absence de seuils universellement acceptés et la variabilité dans la définition d'une Hb « normale » (voir notre introduction). Nous avons finalement choisi d'utiliser les seuils proposés par l'OMS qui, malgré leurs limites, ont l'avantage d'être les plus couramment

utilisés. Un des problèmes de la définition de l'OMS est l'absence de critères pour les nourrissons de moins de 6 mois. Pour définir l'anémie chez ceux-ci, nous avons arbitrairement décidé d'utiliser comme seuil d'Hb la limite inférieure de l'intervalle normal proposé un livre de référence faisant l'unanimité dans le domaine pédiatrique, le *Nelson Textbook of Pediatrics*. Bien que ces choix soient justifiables, ils restent arbitraires et ont pu conditionner la prévalence d'anémie que nous avons observée. Cette difficulté à laquelle nous avons fait face souligne l'importance fondamentale d'une définition claire, universelle et opérationnelle de toute variable d'intérêt si l'on souhaite étudier une problématique de façon qualitative, reproductible et efficace. L'absence d'une telle définition est un réel écueil dans l'étude de l'anémie.

La seconde interrogation portait sur la définition de l'Hb de sortie de réanimation. En effet, la base de données TGRPP était strictement observationnelle, ce qui impliquait notamment qu'aucun prélèvement sanguin n'était réalisé à des fins de recherche durant la collecte de cette base de données. Les analyses sanguines disponibles pour cette étude avaient donc été prescrites sur base des besoins cliniques uniquement, et il n'y avait dès lors pas de prélèvement sanguin systématique le jour de la sortie de réanimation. Nous aurions pu n'inclure que les enfants pour lesquels une Hb avait été collectée le jour de la sortie de réanimation. Cependant, cette stratégie nous aurait exposés à un haut risque de biais de sélection et aurait vraisemblablement compromis la validité externe de notre étude. Nous avons réfléchi à des critères plus larges que le seul jour de sortie afin d'optimiser notre échantillon, tout en veillant à ce que l'Hb retenue pour définir le statut anémique à la sortie de réanimation soit un reflet le plus fidèle possible de l'Hb au moment de la sortie de réanimation. C'est ainsi que nous avons retenu les critères suivants pour définir l'Hb de sortie de réanimation, qui était l'Hb

- Disponible sur le serveur du laboratoire dans une analyse du sang complet
- La plus proche de la sortie de réanimation
- Collectée avant la sortie de réanimation (pour ne considérer que les analyses sanguines prélevées durant le séjour en réanimation et pas après)
- Collectée après le premier jour en réanimation (pour ne pas considérer l'Hb d'admission en réanimation comme étant celle de sortie : critère particulièrement important pour les séjours courts)
- Collectée dans les 7 jours précédant la sortie de réanimation (pour ne pas considérer comme représentative de l'Hb du jour de sortie une Hb qui aurait été collectée trop longtemps avant la sortie : critère particulièrement important pour les séjours longs)

Ces critères, bien que subjectifs, nous semblaient « physiologiquement » et méthodologiquement justifiables, mais leur nature arbitraire expose nos résultats à un risque non négligeable de biais d'information. Cette problématique de la définition de l'Hb de sortie se posera inévitablement dans le futur pour toute étude sur l'anémie, que ça soit lors de la sortie de réanimation ou encore lors de la sortie de l'hôpital. Le scénario idéal serait une collecte prospective de cette Hb de sortie, en prélevant l'échantillon sanguin juste avant la sortie de réanimation. Ce scénario n'est évidemment pas sans écueil, que ça soit sur le plan organisationnel ou sur le plan éthique (un prélèvement sanguin uniquement à des fins de recherche doit être bien justifié, surtout en pédiatrie). Une mesure non invasive de l'Hb serait certainement d'une aide précieuse pour la collecte de cette variable. Il faudrait toutefois veiller à ce que cette mesure soit fiable (précise, reproductible) et applicable à tous les patients (du nouveau-né à l'adolescent, quelles que soient les comorbidités).

Lors du processus de soumission, notre manuscrit a été analysé par 2 réviseurs. Nous n'avons eu qu'une seule phase de révision, le manuscrit ayant été accepté après notre première réponse aux réviseurs. Parmi les points soulevés par les réviseurs, soulignons les suivants :

- L'analyse de l'anémie stratifiée selon son degré de sévérité (anémie légère – modérée – sévère) plutôt que comme variable dichotomique (anémie oui/non) serait peut-être plus pertinente.
- L'intérêt de cette question de recherche est surtout relatif au pronostic post-réanimation : un projet de recherche sur le suivi post-réanimation des enfants anémiques serait intéressant.
- Il serait également pertinent de s'intéresser aux causes de l'anémie, et notamment à l'association entre les prélèvements sanguins durant le séjour en réanimation et l'anémie à la sortie de réanimation.

Il est évident que l'analyse de l'anémie stratifiée selon le degré de sévérité est pertinente. Toutefois, son intérêt siège essentiellement (si pas exclusivement) dans l'impact éventuel de l'anémie sur le pronostic post-réanimation. Or, notre étude avait pour objectifs de décrire la prévalence de l'anémie de sortie et ses marqueurs de risque. Notre base de données ne nous permettait pas de nous intéresser à la question du pronostic post-réanimation, question primordiale au demeurant tel qu'expliqué dans notre introduction. En outre, la taille de notre effectif n'était pas optimale pour une analyse stratifiée : en effet, nous n'avions que 38 enfants présentant une anémie sévère lors de la sortie de réanimation. Pour répondre plus extensivement

au réviseur, nous avons comparé les enfants présentant une anémie légère à ceux présentant une anémie modérée à sévère ; ces deux groupes ne différaient ni par le score de PRISM à l'admission, ni par la proportion d'enfants souffrant d'une cardiopathie congénitale, ni par le diagnostic d'admission. Nous avons suggéré de ne pas présenter ces analyses, pour des raisons de clarté du manuscrit, ce qui a été accepté par le réviseur.

La question relative aux causes de l'anémie est évidemment primordiale. Toutefois, elle ne faisait pas partie des objectifs de notre étude, et notre base de données ne nous permettait pas de la traiter adéquatement. Cependant, l'étude des marqueurs de risque est importante dans cette démarche de recherche de causes, car ces marqueurs de risque permettent d'élaborer des hypothèses causales / des démarches de recherche visant à évaluer la cause de cette anémie de sortie de réanimation. Ainsi, l'association forte entre anémie d'admission en réanimation et anémie de sortie de réanimation indique clairement que toute étude visant à rechercher les causes de l'anémie de sortie de réanimation devra idéalement s'intéresser à ce qui se passe *avant* la réanimation. Par ailleurs, le signal que nous avons observé concernant l'association entre dysfonction rénale et anémie est une piste étiologique possible. Le rôle des prélèvements sanguins devra également être considéré dans de futures études, bien que les données actuellement disponibles indiquent une association évidente entre prélèvements et anémie (ce qui a justifié l'expression de *vampirisme des soins intensifs*²²⁵).

6. Article 2 : prévalence et facteurs de risque de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : étude d'une cohorte bicentrique Européenne

6.1. Introduction

Notre première étude concernait une cohorte monocentrique Nord-Américaine : la généralisabilité de nos résultats à d'autres services de réanimation et dans d'autres régions du globe est donc questionnable. C'est la raison pour laquelle nous avons voulu répliquer cette étude sur un échantillon multicentrique et européen.

S'agissant d'une étude non financée, et considérant les contraintes temporelles inhérentes à la présente thèse, nous nous sommes orientés vers une collecte rétrospective des données. Le logiciel de gestion des dossiers médicaux et paramédicaux des enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique au CHU de Lille est *IntelliSpace Critical Care and Anesthesia* (ICCA) de la société Philips. Afin d'homogénéiser le travail d'extraction des données, nous avons cherché un service de réanimation pédiatrique travaillant également avec ce logiciel. C'est ainsi que nous avons sollicité nos collègues de Lyon, qui ont d'emblée accepté de collaborer avec nous sur ce projet.

Nous avons décidé d'extraire pour analyse tous les patients admis en réanimation pédiatrique durant la durée d'étude, laquelle durée a été définie arbitrairement : son commencement a été défini par le début de la disponibilité du dossier médical informatisé au CHU de Lille, et sa fin a été déterminée par le moment auquel nous avons commencé l'extraction. Sur base de ces critères, et voulant avoir une période d'étude s'étalant sur des années entières et aussi longue que possible (pour optimiser la représentativité de l'échantillon, et sachant que le travail d'extraction est le même quelle que soit la durée d'étude), nous avons extrait les données des enfants admis entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2016. C'est ainsi que nous avons obtenu une cohorte de 9405 patients.

Notre plan analytique initial était identique à celui de notre première étude, étant donné que nos objectifs étaient les mêmes, à savoir décrire la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation et ses marqueurs de risque. Nous avons donc, après avoir parcouru les variables documentées dans ICCA à Lille, sélectionné celles qui nous semblaient pertinentes pour caractériser l'admission et le séjour en réanimation, notre plan étant de classer les patients en anémiques / non anémiques à la sortie de réanimation et de comparer ces 2 groupes en termes

de caractéristiques d'admission et de caractéristiques de séjour afin d'isoler des marqueurs de risques d'anémie à la sortie de réanimation puis, dans un second temps, des marqueurs de risques indépendants à l'aide d'une analyse multivariée.

A des fins de comparaison, nous avons d'emblée défini notre variable dépendante (l'anémie à la sortie de réanimation) sur base des mêmes critères que ceux utilisés dans notre première étude et discutés plus haut : mêmes critères de définition de l'Hb de sortie, et mêmes seuils d'Hb pour définir l'anémie (critères variables en fonction de l'âge).

Cette seconde étude a été publiée dans *Pediatric Critical Care Medicine* (*Pediatr Crit Care Med* 2019 Sep ; 20(9):e400-e409).

6.2. Article : « Anemia at discharge from pediatric intensive care unit: a bi-center descriptive study »

Pierre Demaret, MD, MSc^{1,2}; Frédéric V. Valla, MD, MSc³; Hélène Behal, Bst⁴, Yanis Mimouni⁵; Jean-Benoît Baudalet, MD⁶; Oliver Karam, MD, PhD⁷; Morgan Recher, MD^{2,6}; Alain Duhamel, MD, PhD^{2,4}; Marisa Tucci, MD, FRCPC⁸; Etienne Javouhey, MD, PhD³; Stéphane Leteurtre, MD, PhD^{2,6}

¹ Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, CHC, Liège, Belgium

² Université de Lille, EA 2694 - Santé Publique : épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

³ Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Universitaire Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴ CHU Lille, Unité de Biostatistiques, F-59000 Lille, France

⁵ Centre d'Investigation Clinique, EPICIME (Epidémiologie, Pharmacologie, Investigation Clinique, Information Médicale, Mère-Enfant), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁶ Pediatric Intensive Care Unit, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁷ Division of Pediatric Critical Care Medicine, Children's Hospital of Richmond at VCU, Richmond, VA, USA

⁸ Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital and Université de Montréal, Montreal, Canada

Copyright form disclosure: The authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest

Institutions where the study was performed

Hôpital Universitaire Jeanne de Flandre

Service de réanimation pédiatrique

2, avenue Eugène Avinée

59037 Lille Cedex, France

Hôpital Universitaire Femme Mère Enfant

Hospices Civils de Lyon

Service de réanimation pédiatrique

59, boulevard Pinel

69677 Lyon-Bron, France

Corresponding author:

Pierre Demaret, MD, MSc

Clinique de l'Espérance - Service de soins intensifs pédiatriques

Rue Saint-Nicolas 447

4420 Montegnée (Belgium)

Phone: +32-4-224-9180

Fax: +32-4-224-91-95

E-mail: pierre.demaret@chc.be

Reprints will not be ordered

Financial support: None

Keywords: anemia, erythrocyte, pediatric intensive care unit, outcome, critically ill, child

Article tweet: #Anemia is frequent at #PICU discharge and its prevalence and risk markers differ according to the anemia status at PICU admission.

Competing interests: The authors disclose that they do not have any potential conflicts of interest

Abstract

Objective: To determine the prevalence and risk markers of anemia at pediatric intensive care unit (PICU) discharge.

Design: Bi-center retrospective cohort study.

Setting: Two multidisciplinary French PICUs.

Patients: All children admitted during a 5-year period, staying in the PICU for at least 2 days and for whom a hemoglobin (Hb) was available at PICU discharge.

Interventions: None.

Measurements and main results: Patient, admission and PICU stay characteristics were retrospectively collected in the electronic medical records of each participating PICU. Anemia was defined according to the World Health Organization criteria. Among the 3,170 patients included for analysis, 1868 (58.9%) were anemic at discharge from PICU. The proportion of anemic children differed between age categories, while the median Hb level did not exhibit significant variations according to age. After multivariate adjustment, anemia at PICU admission was the strongest predictor of anemia at PICU discharge, and the strength of this association varied according to age (interaction). Children anemic at PICU admission had a reduced risk of anemia at PICU discharge if transfused with red blood cells during the PICU stay, if less than 6-month-old, or if creatinine level at PICU admission was low. Children not anemic at PICU admission had an increased risk of anemia at PICU discharge if they were thrombocytopenic at PICU admission, if they had higher C-reactive protein levels, if they received plasma transfusion, inotropic / vasopressor support, or mechanical ventilation during the PICU stay.

Conclusions: Anemia is frequent after pediatric critical illness. Anemia status at PICU admission defines different subgroups of critically ill children with specific prevalence and risk markers of anemia at PICU discharge. Further studies are required to confirm our results, to better define anemia during pediatric critical illness, to highlight the causes of post-PICU stay anemia, its course and its association with post-PICU outcomes.

Introduction

Red blood cells (RBCs) are essential for oxygen transport. Appropriate matching between oxygen transport and oxygen requirements is a keystone for the management of critically ill patients. This fundamental role of RBCs makes assessment of anemia in critically ill patients very relevant. Anemia is frequently encountered during critical illness. In a large North-American multicenter study published in 2008, one third of critically children in pediatric intensive care unit (PICU) for 2 days or more were anemic when admitted to PICU and an additional 40% became anemic during their PICU stay³². More recently, a cross-sectional study conducted including almost 2,400 critically ill children sampled at random, showed that half of them had a Hb < 11.0g/dL and that one quarter exhibited a Hb < 9.6g/dL²²⁶.

Therefore, it is reasonable to question about anemia at PICU discharge and after critical illness. This is highly relevant, as anemia has been found to be associated with bad outcomes in several non-critical settings. For example, anemia is associated with reduced health-related quality of life in patients with renal transplant²²⁷ as well as those with cancer²²⁸, with infection in ischemic stroke²²⁹, and with a higher likelihood of unfavorable neurological outcome following cardiac arrest²⁰⁵. Based on these observations, one could hypothesize that there exists an association between anemia at PICU discharge and worse outcomes after PICU stay. Considering the very low mortality rates recently reported in PICU (2.4%), appropriate measures to ascertain post-PICU outcomes are a real challenge for PICU physicians at the present time¹⁹⁵.

Data on anemia at PICU discharge are scarce. In a single center Canadian study, 94 out of 392 children (24%) discharged from PICU were anemic²¹⁵. In 2017, our group published an analysis of 679 children discharged from another Canadian PICU³³. We found a prevalence of anemia of 57% at PICU discharge, and we observed that the strongest risk marker of anemia at PICU discharge was anemia at PICU admission. Anemia at PICU discharge could thus be highly prevalent. This would be in accordance with the adult data suggesting that about 85% of adults are anemic when leaving the ICU^{206,207}.

Assessing the prevalence and the risk markers of anemia at PICU discharge is an important step in a research program aiming to study anemia of critical illness. Considering that the currently available data are scarce and that their external validity may be questioned (monocenter samples, North-American children only), we aimed to confirm our previous

findings in a larger sample of European children with this two-center five-year retrospective study aiming to determine the prevalence of anemia at PICU discharge and its risk markers.

Materials and methods

Study design, study site and population

This is a five-year retrospective study conducted in 2 French multidisciplinary PICUs serving both medical and surgical specialties (with the exclusion of cardiac surgery). The electronic medical records of both participating PICUs were searched for all consecutive admissions to PICU, from 2012 to 2016. Exclusion criteria were the following: planned admission for adjustment of home noninvasive ventilation, PICU stay less than 48 hours (short PICU stays are less likely to have an impact on the Hb level, and children with longer PICU stay could most benefit from PICU interventions aiming to reduce the risk of anemia), and children with no Hb collected at PICU discharge (as defined below).

Primary outcome

The Hb level at discharge from PICU was defined as follow³³: the Hb level closest to PICU discharge, collected on a complete blood count after PICU admission, not more than 7 days prior to PICU discharge and up to 1 day after PICU discharge.

Based on World Health Organization (WHO) criteria for children aged 6 months and older²¹⁹, and on thresholds proposed in a pediatric textbook for infants younger than 6 months²²⁰, we defined anemia as a Hb level < 13.0g/dL for neonates, < 9.5g/dL for 1-5-months-old infants, < 11.0g/dL for 6-59-months-old children, < 11.5g/dL for 5-11-years-old children, < 12.0g/dL for 12-14-years-old children, < 12.0g/dL for female adolescents aged ≥ 15 years, and < 13.0g/dL for male adolescents aged ≥ 15 years.

Data Collection

Trained data managers retrospectively retrieved data in the electronic medical records of each participating PICU.

Patient characteristics and baseline data included age, gender, past medical history, and admission type (medical or surgical). In addition, some laboratory data collected within the 24 hours following PICU admission. The severity of illness at PICU admission was assessed by the revised version of the Pediatric Index of Mortality score (PIM2) ²³⁰. Several data were collected to characterize the PICU stay: laboratory data (lowest Hb, lowest platelet count, as well as highest International Normalized Ratio (INR), liver enzymes, bilirubin, creatinine, C-

reactive protein (CRP), and procalcitonin (PCT) levels); blood product transfusions; respiratory, renal and hemodynamic support. Lastly data were collected at the time of PICU discharge: vital status, PICU length of stay, hematologic parameters (Hb level, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin concentration) and levels of inflammatory markers (CRP and PCT).

Approval for data collection and analysis was obtained from the ethics committee of the Société de Réanimation de Langue Française (CE SRLF 15-04) as well as from the French authorities (CNIL DR-2016-454 and CCTIRS 15-771).

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation if the variable was normally distributed, as median and interquartile range otherwise.

Associations between anemia at PICU discharge and admission or PICU stay characteristics were first studied by bivariate analysis using a logistic regression with a random subject effect (General Linear Mixed Model, GLMM) in order to account for multiple observations per subject. Variables with a skewed distribution were log-transformed. Log linearity was checked for continuous variables. When the log linearity assumption was not verified, variables were classified according to the quartiles.

In order to identify independent risk markers of anemia at PICU discharge, we performed multivariable GLMM analysis. Variables with a p value less than 0.2 in bivariate analysis were selected. Interaction between age and anemia at PICU admission was added in the multivariable model since it was significant in a previous study³³. A backward selection with a removal criterion of $p=0.05$ was performed to simplify the model.

Missing data were treated by multiple imputation, using regression switching approach (chained equation with $m=10$ imputations). An imputation procedure was performed under missing at random assumption using all patient characteristics at PICU admission and during PICU stay as covariates, with predictive mean matching method for continuous variables and logistic regression models (binary, ordinal or polynomial) for categorical variables. We combined the estimates from each imputed dataset using the Rubin's rules²³¹.

In addition to the analysis of the cohort as a whole, bivariate and multivariable analyses were conducted in two subgroups: children anemic, and not anemic, at PICU admission.

Data were analyzed using SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Over the five-year study period, there were 9,405 PICU admissions, among which 6235 were excluded mainly because the PICU length of stay was less than two days (Figure 1). A total of 3170 admissions were retained for analysis. Excluded children differed from those included: they were slightly older (median age 33 (7-108) *versus* 30 (5-112) months, $p=0.017$), less severely ill (median admission PIM2 1.2 (0.5-3.7) *versus* 3.1 (1.1-7.4), $p<0.001$), more frequently admitted for surgical reasons (39% *versus* 33%, $p<0.001$) and had a higher Hb at PICU admission (11.4 ± 2.1 *versus* 10.5 ± 2.1 g/dL, $p<0.001$)

Hemoglobin and anemia at PICU discharge

Among the 3,170 cases retained for analysis, 1,868 (58.9%) were anemic at PICU discharge. Anemia at PICU discharge was normocytic (median mean corpuscular volume 85 fL (80.9-90.0)) and normochromic (median mean corpuscular hemoglobin 27.8 pg (26.4-29.3)). The last Hb before PICU discharge was collected on the day of PICU discharge for 1,050 (33.1%) children, one day before PICU discharge for 898 (28.3%) children, two, three, four, five, six or seven days before PICU discharge for 459 (14.5%), 287 (9.1%), 171 (5.4%), 120 (3.8%), 95 (3%) and 90 (2.8%) children, respectively. The mean Hb at PICU discharge was 9.5 ± 1.3 g/dL in anemic children and 12.1 ± 1.6 g/dL in non-anemic children ($p<0.001$). The proportion of anemic children was higher in adolescents (male 76.8%, female 75.9%), while it was lower in infants aged 1 to 5 months (30.5%) (Figure 2). The prevalence of anemia at PICU discharge did not vary according to the length of stay in PICU: it was 59.6% for children in the first quartile of PICU length of stay (≤ 3 days), 58.8% for children in the second quartile (> 3 days and ≤ 5 days), 55.7% for children in the third quartile (> 5 days and ≤ 9 days) and 61.1% for children in the fourth quartile (> 9 days) ($p=0.207$).

Hb at PICU admission was available for 2983 children (94% of the whole cohort), among which 1791 (60%) were anemic at PICU discharge. Eighty-four percent of those 1791 children anemic at PICU discharge (1511/1791) were already anemic at PICU admission. Among the 1132 children not anemic at PICU admission, 430 (38%) developed anemia during the PICU stay, among which 280 (65%) were still anemic at PICU discharge.

Bivariate association between patient, PICU admission or PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge

Children anemic at PICU discharge were older than non-anemic children ($p<0.001$), were less likely to be previously healthy ($p<0.001$) or to suffer from a respiratory comorbidity ($p<0.001$), were less likely to have been admitted for a medical reason ($p<0.001$) and seemed to be more severely ill when admitted to PICU as assessed by a higher PIM2 score ($p=0.004$ for comparison according to the third quartile) (Table 1).

Anemia (OR 13.52 (95%CI 11.3-16.18), $p<0.001$) and thrombocytopenia ($p<0.001$) at PICU admission were significantly associated with anemia at PICU discharge (Table 1). Plasma ($p<0.001$) and platelet ($p<0.001$) transfusions during PICU stay were associated with an increased risk of discharge anemia but RBC transfusions were not ($p=0.22$) (Table 2).

Children with discharge anemia had higher creatinine levels at PICU admission as well as during PICU stay: the OR of discharge anemia for children in the fourth quartile of creatinine, as compared with children in the first quartile, were 3.61 (95%CI 2.78-4.68) for admission creatinine and 2.70 (2.08-3.52) for the worst creatinine during PICU stay (Tables 1 and 2). Furthermore, elevated inflammatory markers were associated with anemia at PICU discharge: anemic children had higher CRP ($p<0.001$) and PCT ($p=0.004$) levels at PICU admission as well as during the PICU stay ($p<0.001$ for CRP and $p=0.024$ for PCT). At the time of PICU discharge, CRP levels were still significantly higher for anemic children ($p<0.001$) while PCT levels were no longer different at that time between anemic and non-anemic children ($p=0.421$).

Finally, the use of respiratory, renal or hemodynamic support was associated with an increased risk of anemia at PICU discharge, while non-invasive techniques were associated with a reduced risk of discharge anemia.

Results of the bivariate analyses for children anemic, and not anemic, at PICU admission are presented in Supplemental Digital Contents 1 and 2, respectively.

Anemia at PICU admission and PICU discharge according to the age

The proportion of anemic children at PICU admission and PICU discharge showed the same trend through all age categories: this proportion was highest in adolescents and lowest in infants aged 1-5 months. However, this age-dependent variation was not in phase with the trend of the median Hb level through the age categories: the median Hb level was quite stable from one age category to another and did not significantly decrease in 1-5-month old infants (Figure 2).

Multivariable analysis

The adjusted association between anemia at PICU admission and anemia at PICU discharge varied according to age (interaction, $p < 0.001$): the strongest associations were for adolescents aged 12-14 years (adjusted OR 28.98 (95%CI 14.45-58.13)) and ≥ 15 years (adjusted OR 23.67 (95%CI 10.69-52.42)) while the lowest associations were for neonates (adjusted OR 4.63 (95%CI 2.51-8.53)) and for infants 1-5-months-old (adjusted OR 6.13 (95%CI 4.17-9.03)) (Table 3).

As compared with surgical admissions, admissions for medical reasons were independently associated with a reduced risk of anemia at PICU discharge (adjusted OR 0.75 (95%CI 0.61-0.91), $p = 0.004$).

Finally, renal dysfunction as reflected by the creatinine level at PICU admission (adjusted OR 2.03 (95%CI 1.47-2.8) for children in the fourth quartile *versus* first quartile) and by the use of renal replacement therapy (RRT) during the PICU stay (adjusted OR 2.07 (95%CI 1.12-3.84)), as well as inflammatory syndrome at PICU admission (adjusted OR 1.11 (95%CI 1.04-1.20) for each 1-unit increase in the log-transformed CRP level) were independently associated with an increased risk of discharge anemia.

When considering only children anemic at PICU admission, RBC transfusion (adjusted OR 0.36 (95%CI 0.28-0.46)) and the absence of comorbidity (adjusted OR 0.72 (95%CI 0.55-0.94)) were associated with a reduced risk of anemia at PICU discharge, while an older age and a higher creatinine level at PICU admission were associated with an increased risk of anemia at PICU discharge (Table 4).

Lastly, for children not anemic at PICU admission, the following independent risk markers of anemia at PICU discharge were identified in the multivariable analysis (Table 4): CRP at PICU admission (adjusted OR 1.20 (95%CI 1.06-1.36) for each 1-unit increase in the log-transformed CRP level), thrombocytopenia at PICU admission (adjusted OR 1.52 (95%CI 1.04-2.21)), requirement of inotrope / vasopressor (adjusted OR 1.75 (95%CI 1.20-2.57)), mechanical ventilation (adjusted OR 1.91 (95%CI 1.42-2.58)), and plasma transfusion during PICU stay (adjusted OR 2.32 (95%CI 1.04-5.18)).

Discussion

This large bi-center European study confirms the findings of our previous single center North-American study: anemia is frequent at PICU discharge and anemia at PICU admission is

the strongest risk marker of anemia at PICU discharge (with a significant interaction with age). This study also confirms that the usual age-based definition of anemia in children may not be relevant in the critical care setting since the median Hb level (at PICU admission and at PICU discharge) is quite stable through all age categories. Moreover, our findings indicate that anemia status at PICU admission defines two different sub-groups of critically ill children with respect to the risk of anemia at PICU discharge.

The anemia of critical illness: multifactorial, and polymorphic?

Children anemic versus not anemic at PICU admission are two different populations. For example, in our cohort, as compared with children not anemic at PICU admission, anemic children were older, were more frequently admitted for a surgical reason, were more severely ill at PICU admission, were more frequently mechanically ventilated and required RRT more frequently during the PICU stay. Moreover, we observed that, among the 1851 children anemic at PICU admission, 81.6% were still anemic at PICU discharge, while only 24.7% of children not anemic at PICU admission were anemic when leaving the PICU. Based on these observations, we analyzed those 2 sub-groups separately and found that the risk markers of anemia at PICU discharge were different depending on the anemia status at PICU admission.

The anemia of critical illness is multifactorial: it is the consequence of several mechanisms leading to a shortened RBC circulatory life span and/or diminished erythropoiesis³⁶. Some of these mechanisms (abnormal iron metabolism and impaired erythropoiesis) are also responsible of the anemia of chronic disease (also known as anemia of inflammation), while others are more specific to critically ill patients (blood losses because of samplings, surgery or trauma; hemolysis in extracorporeal circuit)^{35,36}. The relative importance of each of those mechanisms could vary, leading to different kinds of anemia of critical illness. The post-PICU anemia could be mainly due to the same mechanisms as those leading to the anemia of chronic disease for some children (those anemic at PICU admission), or due to mechanisms more specific to the PICU stay for other children (those not anemic at PICU admission). This could explain that the risk markers of discharge anemia differ between those two sub-groups. This hypothesis is supported by the fact that most of the independent risk markers of discharge anemia for children not anemic at PICU admission are related to the critical illness and its management (mechanical ventilation, inotrope or vasopressor use; thrombocytopenia and plasma transfusions which could be surrogates of increased bleeding), while the only variable showing an independent positive association with discharge anemia for children anemic at PICU admission is the creatinine level at PICU admission. Increased

creatinine levels could be related to renal dysfunction. Anemia is a well-known complication of chronic kidney disease (CKD) and increases in severity as kidney function worsens²³². Mechanisms similar to those leading to the anemia of CKD, including impaired production of erythropoietin, may be involved in the anemia of some critically ill children.

If different types of anemia of critical illness exist, a different progression of anemia after discharge from the PICU may be expected. The same sub-group approach (i.e. distinguishing between children anemic versus not anemic at PICU admission) should be considered when the course of anemia after PICU discharge is evaluated in future studies.

How to define anemia in critically ill children?

Studies on the distribution of normal Hb range in a healthy pediatric population are scarce and show quite variable results²⁵⁻²⁷. In a study involving healthy British children that was published more than 15 years ago, the 5th percentile of the Hb level was 9.7g/dL for 8-month-old children (n=1053), 10.0g/dL for those 12-month-old (n=900) and 10.2g/dL for those 18-month-old (n=796)²⁵. More recently, an epidemiological study that included almost 40,000 Hb values from US newborns found an Hb value of 14.0g/dL as the lower limit of the normal range at birth in term infants; this falls down to 11.0g/dL at 15 days of life and to 9.0g/dL at 28 days of life²⁶. In a large study that included 1.9 million Hb measurements from children in 190 countries, the 5th percentile of the Hb level was 11.9g/dL for children < 5 years of age in high income regions, while it was 9.9g/dL for those living in Central and West Africa²⁷.

There is thus no universal definition of anemia in children. However, the influence of age on the Hb level of healthy children is constantly observed and has led to the concept of “physiologic anemia of the infancy”²²⁴. Interestingly, our study shows that children admitted to PICU do not exhibit such age-based fluctuations of their Hb level. When considering the age-based definition of anemia we used, we observed that the proportion of anemic children was much lower in the 1 to 5 months old infants as compared to older children while the median Hb level did not change from one age category to the next. This finding is entirely concordant with the observation from our previous study on anemia at PICU discharge³³. The present study confirms thus that the usual age-based definitions of anemia are questionable, and perhaps not applicable, for critically ill children. Critically-ill 1-5-month-old infants admitted to the PICU are not in a healthy condition: the “physiologic anemia of the infancy” may not be physiologic during and just after critical illness.

A universal definition of anemia in critically ill children is required. Several factors should be accounted for when establishing this definition. The distribution of the Hb needs to be specified in large samples of critically ill children at several time points of the disease, ideally from hospital admission to hospital discharge. Our finding that the Hb level is stable through the age categories needs to be verified on larger samples. The possible influence of the race and the geographical region needs to be analyzed. In order to highlight the influence of the sole critical illness on the Hb level, children with acute or chronic diseases directly related to the Hb level such as blood cancer, hemolytic disease or hemoglobinopathy should be considered separately. Finally, we need a definition of anemia that is meaningful for the clinicians and for the patients: the Hb thresholds defining anemia and its degree of severity should be determined based on relevant clinical outcomes. Hospital outcomes (length of PICU stay, duration of mechanical ventilation, degree of organ support, length of hospital stay, etc.) and post-hospital outcomes (quality of life, neurocognitive outcome, etc.) should be considered separately, and their association with the Hb level should be sought at different time point (Hb at hospital admission and at PICU admission (hospital outcomes), at PICU discharge and at hospital discharge (post-PICU outcomes)).

Limitations and strengths

Our study has several limitations. First, it is a retrospective study which increases the risk of information bias. Second, the Hb on the day of PICU discharge was not available for all patients, and we considered that a Hb level collected one to seven days before PICU discharge would be a good surrogate of the Hb on the day of PICU discharge. This could be untrue, and our definition of the “discharge Hb” may have led to an information bias leading to an over- or an underestimation of the prevalence of anemia at PICU discharge. However, as stated above, most of our patients (75.9%) had their last Hb collected within the 2 days preceding PICU discharge. Third, we excluded 1941 children because no discharge Hb had been sampled. This information bias could also result in an over- (more likely) or underestimation of the prevalence of anemia at PICU discharge in our study. But this is not only a bias and is, in fact, important information that indicates that PICU physicians probably do pay little attention to the risk of anemia after critical illness (since about one third of the children were discharged from PICU without a control of their Hb level). Fourth, because of the retrospective and observational nature of our study, there was a significant amount of missing values for several variables (especially variables from blood analyses). Even if statistical strategies were implemented to properly manage the missing values, there is a potential for information bias. Fifth, there is no

universal definition of anemia and our results might have been different, had we chosen other definition criteria. However, the WHO criteria are frequently used to define anemia and we wanted to use the same criteria as those used in our previous North-American study for comparison purposes. Sixth, the possible risk markers of anemia analyzed in our study were listed by the investigators based on their knowledge and expertise and on the possibility to extract them from our electronical databases. Some important risk markers may have been missed, such as the number of blood samplings and the volume of blood drawn during the PICU stay.

Our study has also several strengths. Data on anemia at PICU discharge are scarce: only two studies have been published thus far on this topic, and our study is the first to investigate this question in a European cohort of critically ill children. Moreover, this is a two-center study which improves its external validity as compared with previous single center studies^{33,215}. Furthermore, all consecutive PICU admissions over a 5-year period were considered for inclusion which resulted in a large sample of critically ill children, which reduces the risk of selection bias. Finally, multiple admissions were controlled by our statistical analyses in order to limit their influence on the observed associations.

Conclusions

This study confirms that anemia is frequent at PICU discharge and that anemia status at PICU admission is of crucial importance when considering the risk of anemia at PICU discharge. The etiology of this anemia is certainly multifactorial, involving acute, sub-acute and chronic variables, possibly leading to several phenotypes of anemia among critically ill children.

The course and consequences of post-PICU anemia are currently not known: this should be investigated because it is plausible that anemia is associated with worse outcomes after PICU discharge. Should this be true, then interventions aiming to reduce the risk of and to treat post-PICU anemia should be studied. These interventions could include EPO, iron administration and RBC transfusions. These research questions are particularly relevant in an era where post-PICU outcomes have become an important focus for all PICU physicians.

Acknowledgements

We thank Mr Behaa Krefa (Centre d'Investigation Clinique, Hospices Civils de Lyon, France) for his contribution to data extraction.

Figures titles and legends

Figure 1. Flow chart of study patients.

Hb, Hemoglobin; PICU, Pediatric Intensive Care Unit

Figure 2. Double Y axis graph on the proportion of anemic children at PICU admission and PICU discharge according to age, and median Hb level at PICU admission and PICU discharge according to age.

Hb, Hemoglobin; PICU, Pediatric Intensive Care Unit

Each bar of the histogram contains the number of anemic children / the total number of children in the age category. The Hb at PICU admission was missing for 187 children which explains why the sample size is 2983 rather than 3170 when considering anemia at PICU admission.

Table 1. Bivariate associations between patient characteristics at the day of admission to PICU and anemia at PICU discharge.

Patient characteristics	All patients n=3170 (100%)	Not Anemic at PICU discharge n=1302 (41.1%)	Anemic at PICU discharge n=1868 (58.9%)	Crude OR (CI _{95%})	p value
Age (months)	30.2 (4.9-112.1)	13 (2.3-70.8)	49.5 (10.6-133.9)		<0.001
<1 month	227 (7.1)	121 (9.3)	106 (5.7)	Reference	<0.001
1–5 months	651 (20.5)	446 (34.2)	205 (11)	0.52 (0.38- 0.72)	
6–59 months	1097 (34.5)	390 (29.9)	707 (37.8)	2.08 (1.54- 2.81)	
5–11 years	640 (20.2)	204 (15.6)	436 (23.3)	2.43 (1.76- 3.35)	
12-14 years	315 (9.9)	86 (6.6)	229 (12.2)	3.01 (2.07- 4.37)	
≥ 15 years	246 (7.7)	58 (4.4)	188 (10)	3.67 (2.44- 5.51)	
Gender male	1759 (55.6)	740 (57.0)	1019 (54.6)	0.91 (0.79- 1.05)	0.19
Comorbidity (n,%)					
Respiratory	305 (9.6)	157 (12.1)	148 (7.9)	0.63 (0.5- 0.8)	<0.001
Cardiovascular	140 (4.4)	61 (4.7)	79 (4.2)	0.9 (0.64- 1.26)	0.54
Neurologic	391 (12.3)	153 (11.8)	238 (12.7)	1.1 (0.88- 1.36)	0.40
Other	1103 (34.8)	377 (29)	726 (38.9)	1.56 (1.34- 1.82)	<0.001
No comorbidity	1717 (54.2)	751 (57.7)	966 (51.7)	0.79 (0.68- 0.91)	<0.001
Admission reason (n,%)					
Medical	2081 (67.4)	950 (75.0)	1131 (62.1)	0.55 (0.47-0.64)	<0.001
Surgical	1006 (32.6)	317 (25)	689 (37.9)	Reference	
PIM2 score ^a	3.1 (1.1-7.4)	2.8 (1.1-6.8)	3.3 (1.2-7.8)		
> 7.37	737 (25.0)	266 (22.2)	471 (26.9)	1.29 (1.09-1.53)	0.004
Hb (g/dL) ^a	10.5 ± 2.1	11.4 ± 2.1	9.8 ± 1.8	0.41 (0.37-0.45)	<0.001 ^b
Anemia (n,%)	1851 (62.1)	340 (28.5)	1511 (84.4)	13.52 (11.31- 6.18)	<0.001
Platelets (G/L) ^a	258.9±167.3	296.8 ± 164.3	233.7 ± 164.5	0.68 (0.63-0.73)	<0.001 ^b
Thrombocytopenia	788 (26.5)	205 (17.2)	583 (32.7)	2.33 (1.95-2.79)	<0.001
Prothrombin ratio (%)	69.8 ± 23.0	72.7 ± 22.4	68.3 ± 23.1	0.82 (0.75-0.9)	<0.001 ^b

INR ^a	1.22 (1.1-1.5)	1.2 (1.08-1.44)	1.2 (1.1-1.5)	1.64 (1.19-2.27)	0.003 ^c
Creatinine (μmol/L) ^a					<0.001
<24	549 (24.9)	284 (33.0)	265 (19.7)	Reference	
24-34	568 (25.8)	253 (29.4)	315 (23.4)	1.33 (1.05-1.69)	
34-53	543 (24.6)	199 (23.1)	344 (25.6)	1.85 (1.45-2.36)	
>53	546 (24.8)	125 (14.5)	421 (31.3)	3.61 (2.78-4.68)	
CRP (mg/L) ^a	46 (9-93)	35.3 (8-81.5)	53.7 (11.3-99)	1.19 (1.10-1.28)	<0.001 ^c
PCT (ng/mL) ^a	2.8 (0.5-11.2)	2 (0.4-9.2)	3.3 (0.7-13.5)	1.13 (1.04-1.23)	0.004 ^c

^a Available for 2947 observations (PIM2); 2983 observations (Hb); 2975 observations (Platelets); 1289 observations (CRP); 1164 observations (PCT); 2206 observations (creatinine); 1786 observations (INR); 2165 observations (prothrombin ratio)

^b Odds ratio is expressed per one standard deviation increase

^c Analysis conducted after log-transformation of the variable: odds ratio is expressed per one unit increase after log transformation

Values are frequencies (percentage), median (interquartile range) or mean±standard deviation

PIM2 score was categorized according to the third quartile; creatinine was categorized according to the four quartiles

PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIM, pediatric index of mortality; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin

Table 2. Bivariate associations between PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge.

PICU stay characteristics	All patients n=3170 (100%)	Not Anemic at PICU discharge n=1302 (41.1%)	Anemic at PICU discharge n=1868 (58.9%)	Crude OR (CI _{95%})	p value
Lowest Hb (g/dL) ^a	9.9 ± 2.3	11.1 ± 2.5	9.1 ± 1.7	0.39 (0.35-0.42)	<0.001 ^b
Lowest platelets (G/L) ^a	279.2 ± 187.2	319.9 ± 183.5	250.9 ± 184.5	0.68 (0.63-0.73)	<0.001 ^b
Highest INR ^a	1.24 (1.1-1.55)	1.2 (1.1-1.5)	1.3 (1.1-1.6)	1.73 (1.29-2.33)	<0.001 ^c
Lowest prothrombin ratio (%) ^a	72.2 ± 21.4	75.2 ± 20.3	70.7 ± 21.8	0.80 (0.73-0.88)	<0.001 ^b
Highest AST (U/L) ^a					<0.001
<32	525 (25.5)	218 (29.8)	307 (23.1)	Reference	<0.001
32-53	496 (24.1)	208 (28.4)	288 (21.6)	0.99 (0.77-1.26)	
53-117	526 (25.5)	170 (23.3)	356 (26.8)	1.48 (1.15-1.91)	
>117	514 (25)	135 (18.5)	379 (28.5)	2.02 (1.55-2.63)	
Highest ALT (U/L) ^a					<0.001
<17	496 (24.7)	178 (24.9)	318 (24.5)	Reference	<0.001
17-33	515 (25.6)	229 (32.1)	286 (22.1)	0.70 (0.54-0.90)	
33-95	497 (24.7)	163 (22.8)	334 (25.8)	1.15 (0.88-1.49)	
>95	503 (25.0)	144 (20.2)	359 (27.7)	1.40 (1.07-1.83)	
Highest bilirubin (μmol/L) ^a					0.070
<5	305 (22.0)	109 (23.4)	196 (21.2)	Reference	0.070
5-9	372 (26.8)	131 (28.2)	241 (26.1)	1.02 (0.75-1.41)	
9-26	367 (26.4)	130 (28.0)	237 (25.7)	1.02 (0.74-1.40)	
>26	344 (24.8)	95 (20.4)	249 (27.0)	1.46 (1.04-2.04)	
Highest creatinine (μmol/L) ^a					<0.001
<19	553 (24.2)	248 (27.4)	305 (22.1)	Reference	<0.001
19-30	570 (24.9)	273 (30.2)	297 (21.5)	0.89 (0.70-1.13)	
30-52	584 (25.5)	249 (27.6)	335 (24.2)	1.09 (0.86-1.39)	
>52	580 (25.4)	134 (14.8)	446 (32.3)	2.7 (2.08-3.52)	

Highest CRP (mg/L) ^a	63.8 (16.8-126)	52.2 (11.8-98.3)	71.3 (21.8-153.1)	1.17 (1.10-1.26)	<0.001 ^c
Highest PCT (ng/mL) ^a	3.1 (0.6-12.4)	2.36 (0.41-10)	3.4 (0.74-14.11)	1.09 (1.01-1.17)	0.024 ^c
Blood product transfusion					
Red blood cells	929 (29.3)	366 (28.1)	563 (30.1)	1.10 (0.94, 1.29)	0.22
Plasma	167 (5.3)	39 (3)	128 (6.9)	2.38 (1.65, 3.44)	<0.001
Platelets	276 (8.7)	61 (4.7)	215 (11.5)	2.65 (1.97, 3.55)	<0.001
Any	1009 (31.8)	378 (29)	631 (33.8)	1.25 (1.07, 1.45)	0.005
Support techniques (n, %)					
Inotrope / vasopressor	676 (21.3)	220 (16.9)	456 (24.4)	1.60 (1.34, 1.92)	<0.001
High flow oxygen therapy	631 (19.9)	301 (23.1)	330 (17.7)	0.71 (0.60, 0.85)	<0.001
Noninvasive ventilation	1072 (33.8)	530 (40.7)	542 (29)	0.60 (0.51, 0.69)	<0.001
Mechanical ventilation	1656 (52.2)	612 (47)	1044 (55.9)	1.43 (1.24, 1.65)	<0.001
Renal replacement therapy	114 (3.6)	18 (1.4)	96 (5.1)	3.87 (2.33, 6.43)	<0.001

^a Available for 3157 observations (Hb); 3148 observations (platelets); 1924 observations (INR); 2229 observations (prothrombin ratio); 2061 observations (AST); 2011 observations (ALT); 1388 observations (bilirubin); 2287 observations (creatinine); 1576 observations (CRP); 1475 observations (PCT)

^b Odds ratio is expressed per one standard deviation increase

^c Analysis conducted after log-transformation of the variable: odds ratio is expressed per one unit increase after log transformation

Values are frequencies (percentage), median (interquartile range) or mean±standard deviation

Creatinine, AST, ALT and bilirubin were categorized according to the four quartiles

PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase

Table 3. Multivariable analysis: risk markers of anemia at PICU discharge.

Risk markers of anemia at PICU discharge	Adjusted OR (CI _{95%})	p value
Anemia at PICU admission x Age		<0.001
Anemia at PICU admission ^a		
<1 month	4.63 (2.51-8.53)	
1–5 months	6.13 (4.17-9.03)	
6–59 months	10.82 (7.91-14.81)	
5–11 years	13.16 (8.68-19.97)	
12-14 years	28.98 (14.45-58.13)	
≥ 15 years	23.67 (10.69-52.42)	
Admission for medical reason	0.75 (0.61-0.91)	0.004
Creatinine at PICU admission (μmol/L)		
<24	Reference	
24-34	1.06 (0.74-1.52)	<0.001
34-53	1.08 (0.78-1.50)	
>53	2.03 (1.47-2.80)	
CRP at PICU admission (mg/L) ^b	1.11 (1.04-1.20)	0.005
Renal replacement therapy on PICU stay	2.07 (1.12-3.84)	0.021

^aFor each age category, children anemic at PICU admission are compared to non-anemic children (reference group).

^bAnalyses were performed after log-transformation of CRP values.

CRP, C-reactive protein; PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval

Table 4. Multivariable analysis: risk markers of anemia at PICU discharge for children anemic and not anemic at PICU admission.

	Adjusted OR (CI _{95%})	p value
1. Children anemic at PICU admission		
Age		<0.001
<1 month	Reference	
1–5 months	1.04 (0.63-1.72)	
6–59 months	2.44 (1.59-3.75)	
5–11 years	2.71 (1.66-4.45)	
12-14 years	2.91 (1.58-5.36)	
≥ 15 years	4.18 (1.92-9.08)	
No comorbidity	0.72 (0.55-0.94)	0.018
Red blood cells transfusion	0.36 (0.28-0.46)	<0.001
Creatinine at PICU admission (μmol/L)		<0.001
<24	Reference	
24-34	1.13 (0.72-1.78)	
34-53	1.22 (0.80-1.87)	
>53	2.71 (1.84-3.99)	
2. Children not anemic at PICU admission		
Age		<0.001
<1 month	Reference	
1–5 months	0.50 (0.28-0.87)	
6–59 months	0.92 (0.52-1.60)	
5–11 years	1.01 (0.56-1.81)	
12-14 years	0.55 (0.25-1.20)	
≥ 15 years	1.31 (0.64-2.67)	
Thrombocytopenia	1.52 (1.04-2.21)	0.030
CRP at PICU admission (mg/L) ^a	1.20 (1.06-1.36)	0.005
Plasma	2.32 (1.04-5.18)	0.039

Inotrope / vasopressor	1.75 (1.20-2.57)	0.004
Mechanical ventilation	1.91 (1.42-2.58)	<0.001

^aAnalyses were performed after log-transformation of CRP values.

CRP, C-reactive protein; PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval

Figure 1.

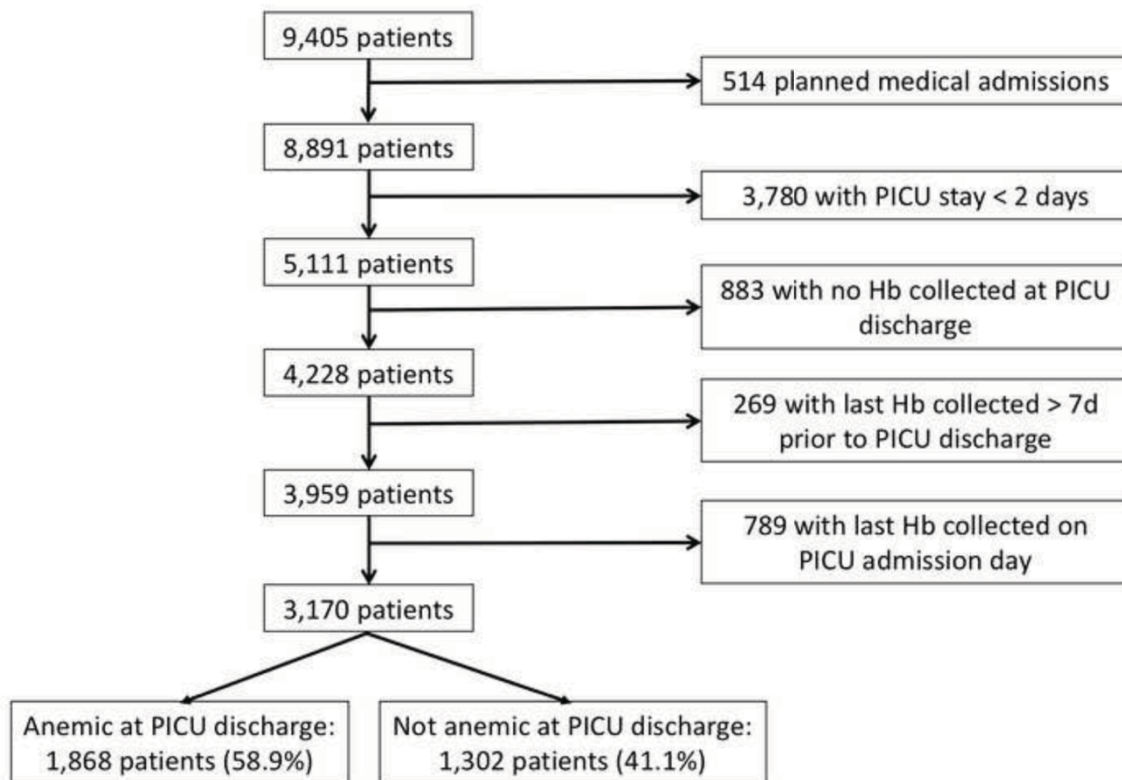
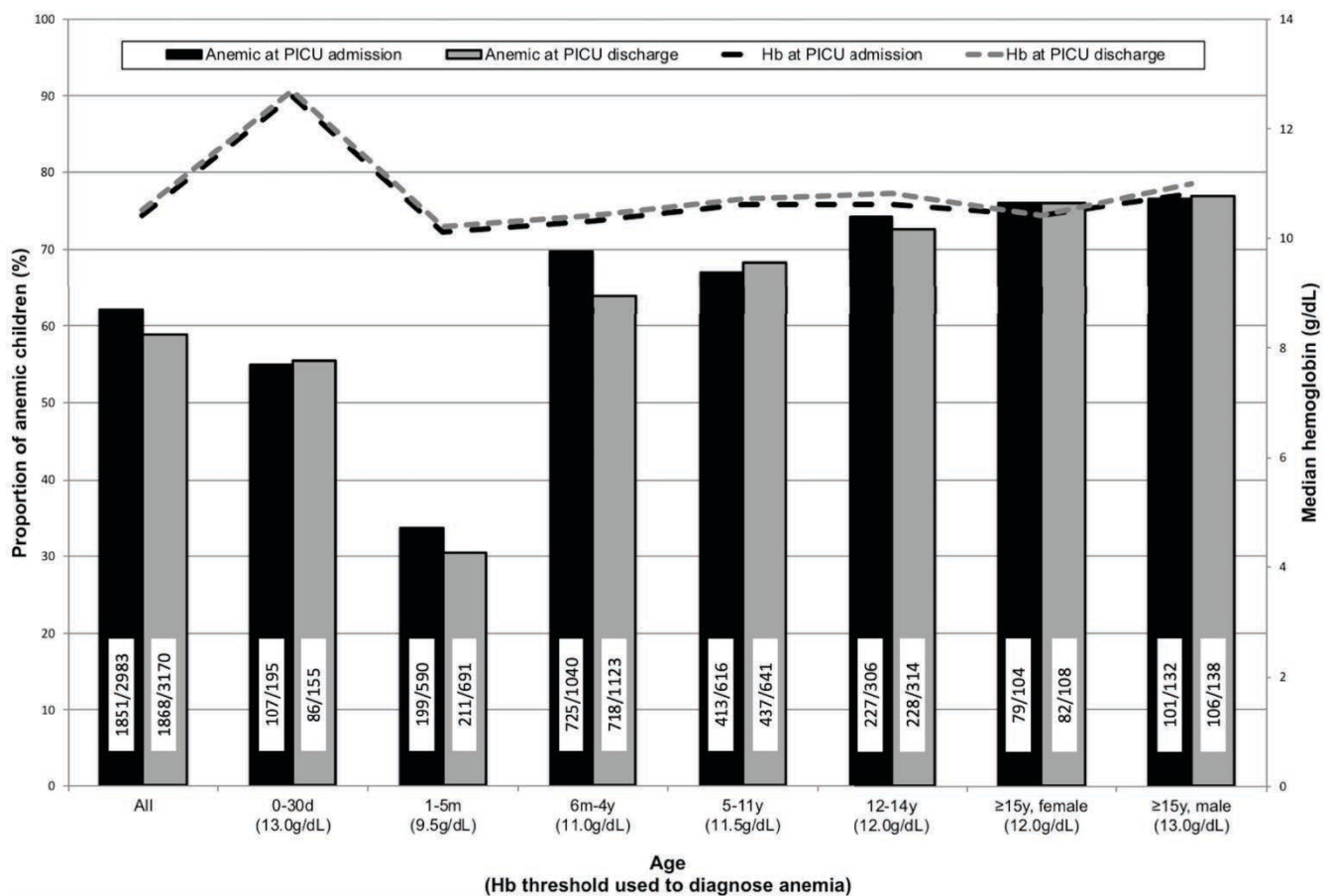


Figure 2.



Supplemental digital content 1. Bivariate associations between patient and PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge for children anemic at PICU admission.

	Patients anemic at PICU admission (n=1851)	Patients not anemic at PICU discharge (n=340)	Patients anemic at PICU discharge (n=1511)	Crude OR (CI _{95%})	p value
Patient characteristics					
Age (months)	47.4 (10.6-131.4)	17.5 (2.3-70.0)	55.7 (13.4-142.2)		<0.001
<1 month	107 (5.8)	36 (10.6)	71 (4.7)	REF	<0.001
1–5 months	199 (10.8)	79 (23.2)	120 (7.9)	0.77 (0.47-1.27)	
6–59 months	725 (39.2)	134 (39.4)	591 (39.1)	2.24 (1.43-3.50)	
5–11 years	413 (22.3)	55 (16.2)	358 (23.7)	3.30 (2.00-5.42)	
12-14 years	227 (12.3)	24 (7.1)	203 (13.4)	4.28 (2.37-7.73)	
≥ 15 years	180 (9.7)	12 (3.5)	168 (11.1)	7.09 (3.46-14.54)	
Gender male	1006 (54.4)	190 (55.9)	816 (54.1)	0.93 (0.73-1.19)	0.56
Comorbidity (n,%)					
Respiratory	132 (7.1)	23 (6.8)	109 (7.2)	1.07 (0.67-1.72)	0.78
Cardiovascular	73 (3.9)	11 (3.2)	62 (4.1)	1.28 (0.66-2.49)	0.47
Neurologic	207 (11.2)	29 (8.5)	178 (11.8)	1.44 (0.95-2.18)	0.090
Other	699 (37.8)	91 (26.8)	608 (40.2)	1.84 (1.41-2.40)	<0.001
No comorbidity	995 (53.8)	222 (65.3)	773 (51.2)	0.56 (0.43-0.71)	<0.001
PICU admission day					
Admission reason (n,%)					0.002
Medical	1115 (61.7)	232 (69.5)	883 (60.0)	0.66 (0.51-0.85)	
Surgical	691 (38.3)	102 (30.5)	589 (40.0)	ref	
PIM2 score					
> 7.37	494 (28.5)	111 (33.8)	383 (27.2)	0.73 (0.56-0.95)	0.019
Hb (g/L)	94.4 ± 15.6	94.0 ± 15.7	94.4 ± 15.6	1.03 (0.91-1.16)	0.66 ^a
Platelets (G/L)	227.9 ± 159.6	249.6 ± 165.6	223.0 ± 157.9	0.86 (0.77-0.96)	0.007 ^a
Thrombocytopenia	622 (33.7)	103 (30.3)	519 (34.5)	1.21 (0.93-1.57)	0.15

Prothrombin ratio (%)	67.5 ± 23.2	67.0 ± 23.6	67.6 ± 23.1	1.02 (0.90-1.17)	0.73 ^a
INR	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (1.1 - 1.6)	0.92 (0.61-1.38)	0.69 ^b
Creatinine (μmol/L)					<0.001
<24	271 (20.4)	80 (31.9)	191 (17.7)	REF	
24-34	326 (24.5)	79 (31.5)	247 (22.9)	1.31 (0.90-1.90)	
34-53	336 (25.2)	58 (23.1)	278 (25.7)	2.01 (1.36-2.97)	
>53	398 (29.9)	34 (13.5)	364 (33.7)	4.47 (2.87-7.00)	
CRP (mg/L)	57.4 (12.1-99.0)	60.2 (11.0-98.0)	55.1 (12.1-99.0)	1.03 (0.91-1.17)	0.61 ^b
PCT (ng/mL)	3.9 (0.8-16.2)	4.7 (0.9-22.8)	3.7 (0.7-14.4)	0.92 (0.82-1.04)	0.17 ^b
PICU stay					
Lowest Hb (g/L)	90.3 ± 18.5	92.5 ± 20.8	89.8 ± 18.0	0.87 (0.77-0.98)	0.021 ^a
Lowest platelets (G/L)	244.1 ± 182.5	258.6 ± 192.7	240.9 ± 180.1	0.91 (0.81-1.02)	0.11 ^a
Highest INR	1.3 (1.1-1.6)	1.3 (1.2-1.7)	1.3 (1.1-1.6)	0.93 (0.64-1.34)	0.69 ^b
Lowest prothrombin ratio (%)	70.2 ± 21.6	68.8 ± 20.9	70.5 ± 21.8	1.08 (0.95-1.22)	0.25 ^a
Highest ASAT (U/L)					0.24
<32	335 (24.8)	72 (28.2)	263 (24.0)	REF	
32-53	284 (21.0)	55 (21.6)	229 (20.9)	1.14 (0.76-1.70)	
53-117	359 (26.6)	70 (27.5)	289 (26.4)	1.13 (0.78-1.65)	
>117	373 (27.6)	58 (22.7)	315 (28.7)	1.49 (1.01-2.20)	
Highest ALAT (U/L)					0.58
<17	339 (25.8)	66 (26.9)	273 (25.5)	REF	
17-33	287 (21.8)	60 (24.5)	227 (21.2)	0.91 (0.61-1.36)	
33-95	333 (25.3)	58 (23.7)	275 (25.7)	1.15 (0.77-1.71)	
>95	357 (27.1)	61 (24.9)	296 (27.6)	1.17 (0.79-1.74)	
Highest bilirubine (μmol/L)					0.61
<5	197 (21.2)	34 (19.7)	163 (21.5)	REF	
5-9	244 (26.2)	45 (26.0)	199 (26.3)	0.92 (0.56-1.53)	
9-26	238 (25.6)	51 (29.5)	187 (24.7)	0.76 (0.46-1.26)	

>26	252 (27.1)	43 (24.9)	209 (27.6)	1.01 (0.61-1.69)	
Highest creatinine (μmol/L)					<0.001
<19	311 (23.1)	56 (21.5)	255 (23.4)	REF	
19-30	298 (22.1)	87 (33.5)	211 (19.4)	0.53 (0.36-0.78)	
30-52	333 (24.7)	79 (30.4)	254 (23.3)	0.71 (0.48-1.04)	
>52	407 (30.2)	38 (14.6)	369 (33.9)	2.13 (1.37-3.33)	
Highest CRP (mg/L)	70.1 (23.1-146.9)	76.0 (28.8-139)	68.3 (21.8-147.7)	0.95 (0.84-1.06)	0.32 ^b
Highest PCT (ng/mL)	3.7 (0.8-17.2)	4.9 (0.9-26.6)	3.4 (0.7-15.0)	0.91 (0.82-1.01)	0.064 ^b
Blood product transfusion					
Red blood cells	683 (36.9)	197 (57.9)	486 (32.2)	0.34 (0.27-0.44)	<0.001
Plasma	136 (7.3)	25 (7.4)	111 (7.3)	1.00 (0.63-1.58)	0.99
Platelets	231 (12.5)	40 (11.8)	191 (12.6)	1.08 (0.75-1.57)	0.67
Any	744 (40.2)	201 (59.1)	543 (35.9)	0.39 (0.30-0.50)	<0.001
Support techniques (n, %)					
Inotrope / vasopressor	485 (26.2)	109 (32.1)	376 (24.9)	0.70 (0.54-0.91)	0.008
High flow oxygen therapy	333 (18.0)	71 (20.9)	262 (17.3)	0.80 (0.59-1.07)	0.13
Noninvasive ventilation	529 (28.6)	119 (35.0)	410 (27.1)	0.69 (0.54-0.89)	0.005
Mechanical ventilation	1070 (57.8)	224 (65.9)	846 (56.0)	0.66 (0.51-0.85)	0.001
Renal replacement therapy	95 (5.1)	10 (2.9)	85 (5.6)	1.96 (1.00-3.85)	0.050

^a Odds ratio is expressed per one standard deviation increase

^b Analysis conducted after log-transformation of the variable: odds ratio is expressed per one unit increase after log transformation

Values are frequencies (percentage), median (interquartile range) or mean±standard deviation

PIM2 score was categorized according to the third quartile; creatinine, ALAT, ASAT and bilirubin were categorized according to the four quartiles

PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIM, pediatric index of mortality; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase

Supplemental digital content 2. Bivariate associations between patient and PICU stay characteristics and anemia at PICU discharge for children not anemic at PICU admission.

	Patients not anemic at PICU admission (n=1132)	Patients not anemic at PICU discharge (n=852)	Patients anemic at PICU discharge (n=280)	Crude OR (CI _{95%})	p value
Patient characteristics					
Age (months)	14.8 (2.7-86.1)	12.7 (2.5-77.6)	20.2 (3.3-93.4)		0.22
<1 month	88 (7.8)	65 (7.6)	23 (8.2)	ref	0.017
1–5 months	391 (34.5)	318 (37.3)	73 (26.1)	0.65 (0.37-1.13)	
6–59 months	315 (27.8)	227 (26.6)	88 (31.4)	1.10 (0.63-1.91)	
5–11 years	203 (17.9)	138 (16.2)	65 (23.2)	1.33 (0.75-2.37)	
12-14 years	79 (7.0)	61 (7.2)	18 (6.4)	0.84 (0.40-1.73)	
≥ 15 years	56 (5.0)	43 (5.1)	13 (4.6)	0.85 (0.38-1.91)	
Gender male	639 (56.5)	474 (55.7)	165 (58.9)	1.14 (0.86-1.51)	
Comorbidity (n,%)					
Respiratory	142 (12.5)	111 (13.0)	31 (11.1)	0.83 (0.54-1.28)	0.39
Cardiovascular	51 (4.5)	38 (4.5)	13 (4.6)	1.03 (0.53-2.01)	0.92
Neurologic	143 (12.6)	103 (12.1)	40 (14.3)	1.20 (0.80-1.81)	0.37
Other	348 (30.7)	258 (30.3)	90 (32.1)	1.09 (0.81-1.47)	0.56
No comorbidity	634 (56.0)	475 (55.8)	159 (56.8)	1.04 (0.79-1.38)	0.76
PICU admission day					
Admission reason (n,%)					0.090
Medical	816 (74.3)	624 (75.6)	192 (70.3)	0.76 (0.56-1.04)	
Surgical	282 (25.7)	201 (24.4)	81 (29.7)	Ref	
PIM2 score					
> 7.37	218 (21.3)	142 (18.7)	76 (28.5)	1.73 (1.24-2.42)	0.002
Hb (g/L)	121.7 ± 16.8	122.3 ± 17.3	119.8 ± 14.9	0.85 (0.73-0.99)	0.031 ^a
Platelets (G/L)	309.8 ± 167.2	315.7 ± 160.0	291.5 ± 186.5	0.86 (0.74-0.99)	0.041 ^a
Thrombocytopenia	166 (14.7)	102 (12.0)	64 (22.9)	2.19 (1.53-3.13)	<0.001

Prothrombin ratio (%)	74.6 ± 21.8	75.9 ± 21.0	71.8 ± 23.1	0.83 (0.69-0.99)	0.038 ^a
INR	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.1-1.4)	1.64 (1.19-2.27)	0.040 ^b
Creatinine (μmol/L)					0.070
<24	230 (30.1)	175 (31.8)	55 (25.6)	REF	
24-34	207 (27.1)	153 (27.8)	54 (25.1)	1.12 (0.72-1.76)	
34-53	187 (24.4)	133 (24.2)	54 (25.1)	1.29 (0.82-2.04)	
>53	141 (18.4)	89 (16.2)	52 (24.2)	1.86 (1.16-3.00)	
CRP (mg/L)	29.7 (8.0-78.3)	26.0 (7.0-72.0)	47.8 (9.9-102.1)	1.27 (1.08-1.50)	0.007 ^b
PCT (ng/mL)	1.5 (0.3-7.7)	1.3 (0.3-6.9)	2.3 (0.6-10.6)	1.24 (1.02-1.51)	0.033 ^b
PICU stay					
Lowest Hb (g/L)	111.8 ± 23.1	117.5 ± 22.9	94.8 ± 13.7	0.24 (0.20-0.30)	<0.001 ^a
Lowest platelets (G/L)	321.8 ± 180.1	336.3 ± 172.8	277.7 ± 194.5	0.70 (0.60-0.82)	<0.001 ^a
Highest INR	1.2 (1.1-1.4)	1.2 (1.0-1.4)	1.3 (1.1-1.6)	2.27 (1.27-4.07)	0.008 ^b
Lowest prothrombin ratio (%)	76.1 ± 20.4	78.7 ± 19.1	70.9 ± 22.1	0.69 (0.59-0.82)	<0.001 ^a
Highest ASAT (U/L)					0.001
<32	168 (26.2)	134 (30.2)	34 (17.2)	REF	
32-53	191 (29.8)	141 (31.8)	50 (25.3)	1.40 (0.82-2.37)	
53-117	153 (23.8)	95 (21.4)	58 (29.3)	2.41 (1.41-4.10)	
>117	130 (20.3)	74 (16.7)	56 (28.3)	2.98 (1.73-5.15)	
Highest ALAT (U/L)					0.019
<17	143 (22.7)	103 (23.6)	40 (20.6)	REF	
17-33	204 (32.3)	156 (35.7)	48 (24.7)	0.79 (0.47-1.34)	
33-95	151 (23.9)	100 (22.9)	51 (26.3)	1.31 (0.77-2.24)	
>95	133 (21.1)	78 (17.9)	55 (28.4)	1.82 (1.06-3.12)	
Highest bilirubine (μmol/L)					0.32
<5	99 (24.2)	72 (26.6)	27 (19.4)	REF	
5-9	116 (28.3)	79 (29.2)	37 (26.6)	1.25 (0.63-2.46)	
9-26	110 (26.8)	69 (25.5)	41 (29.5)	1.58 (0.81-3.11)	

>26	85 (20.7)	51 (18.8)	34 (24.5)	1.78 (0.87-3.62)	
Highest creatinine (μmol/L)					<0.001
<19	225 (28.9)	185 (33.4)	40 (17.8)	REF	
19-30	199 (25.6)	139 (25.1)	60 (26.7)	2.00 (1.25-3.21)	
30-52	201 (25.8)	138 (24.9)	63 (28.0)	2.11 (1.32-3.38)	
>52	154 (19.8)	92 (16.6)	62 (27.6)	3.12 (1.92-5.08)	
Highest CRP (mg/L)	53.2 (10.2-107.1)	41.0 (8.0-86.6)	81.5 (25.6-173.4)	1.41 (1.22-1.63)	<0.001 ^b
Highest PCT (ng/mL)	2.3 (0.4-9.0)	1.6 (0.3-7.7)	3.5 (1.0-11.3)	1.23 (1.05-1.44)	0.012 ^b
Blood product transfusion					
Red blood cells	217 (19.2)	151 (17.7)	66 (23.6)	1.43 (1.02-2.01)	0.037
Plasma	30 (2.7)	13 (1.5)	17 (6.1)	4.17 (1.95-8.92)	<0.001
Platelets	40 (3.5)	18 (2.1)	22 (7.9)	3.96 (2.05-7.67)	<0.001
Any	236 (20.9)	159 (18.7)	77 (27.5)	1.66 (1.20-2.29)	0.003
Support techniques (n, %)					
Inotrope / vasopressor	173 (15.3)	100 (11.7)	73 (26.1)	2.66 (1.87-3.77)	<0.001
High flow oxygen therapy	259 (22.9)	205 (24.1)	54 (19.3)	0.75 (0.53-1.07)	0.11
Noninvasive ventilation	434 (38.3)	336 (39.4)	98 (35.0)	0.83 (0.62-1.10)	0.19
Mechanical ventilation	525 (46.4)	353 (41.4)	172 (61.4)	2.25 (1.70-3.00)	<0.001
Renal replacement therapy	19 (1.7)	8 (0.9)	11 (3.9)	4.32 (1.67-11.20)	0.003

^a Odds ratio is expressed per one standard deviation increase

^b Analysis conducted after log-transformation of the variable: odds ratio is expressed per one unit increase after log transformation

Values are frequencies (percentage), median (interquartile range) or mean±standard deviation

PIM2 score was categorized according to the third quartile; creatinine, ALAT, ASAT and bilirubin were categorized according to the four quartiles

PICU, pediatric intensive care unit; OR, odds ratio; CI, confidence interval; PIM, pediatric index of mortality; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase

6.3. Discussion

Les résultats principaux de cette étude de cohorte rétrospective bi-centrique sont les suivants :

- Confirmation des résultats de notre première étude :
 - o L'anémie est fréquente à la sortie de réanimation : nous avons retrouvé une prévalence de 58.9% (pour rappel, la prévalence retrouvée dans notre première étude était de 57.4%).
 - o L'anémie à l'admission en réanimation est le marqueur de risque le plus important d'anémie à la sortie de réanimation, la force de cette association variant avec l'âge (interaction).
 - o Nous avons retrouvé une association indépendante entre la créatininémie et l'anémie à la sortie de réanimation : une créatinine élevée était associée à un risque accru d'anémie (après ajustement notamment pour l'âge). Ceci pourrait être une confirmation du signal observé dans notre première étude qui indiquait une association indépendante, bien que statistiquement non significative, entre dysfonction rénale et anémie à la sortie de réanimation. Une autre constatation de notre seconde étude va dans ce sens : nous avons retrouvé un lien indépendant entre épuration extra-rénale durant le séjour en réanimation et anémie à la sortie de réanimation.
 - o Nous avons également retrouvé une association indépendante entre le type d'admission et l'anémie à la sortie de réanimation : une admission pour raison médicale s'accompagnait d'un risque significativement réduit d'anémie. Le corollaire est qu'une admission pour raison chirurgicale s'accompagnait d'un risque accru d'anémie : c'est ce que nous avons retrouvé dans notre première étude (admission pour chirurgie non cardiaque ; notre échantillon « Lille-Lyon » n'incluait pas de cas de chirurgie cardiaque).
 - o Tout comme dans notre première étude, nous avons retrouvé une variation significative de la proportion d'enfants anémiques d'une catégorie d'âge à l'autre (surtout une nette réduction de cette proportion pour les nourrissons âgés de 1 à 5 mois), alors que l'Hb médiane était stable d'une catégorie d'âge à

l'autre : la pertinence des définitions habituelles de l'anémie utilisant des seuils d'Hb variables en fonction de l'âge est peut-être questionnable en réanimation.

- En outre, le processus de révision nous a poussés à réaliser des analyses non prévues initialement (voir plus bas) : en stratifiant notre échantillon en fonction de la présence ou non d'anémie à l'admission en réanimation, nous avons observé que ces deux sous-groupes (enfants anémiques et non anémiques à l'admission) étaient différents en termes de prévalence et de marqueurs de risque d'anémie à la sortie de réanimation.

Nous avons prévu initialement une réplique aussi fidèle que possible de notre première étude. Cependant, la collecte des données puis les premières analyses de la population incluse nous ont poussés à modifier certaines variables. Tout d'abord, considérant la nature rétrospective de notre étude, nous n'avons pas pu établir librement la liste des potentiels marqueurs de risque mais nous avons dû les choisir parmi les variables habituellement collectées et documentées dans les dossiers médicaux. Nous n'avons donc pas pu totalement répliquer notre première étude concernant les marqueurs de risque d'anémie à la sortie de réanimation. Par exemple, seul le score PIM2 était disponible à Lille et à Lyon pour caractériser la gravité de la maladie à l'admission en réanimation, alors que nous avons utilisé le PELOD et le PRISM dans notre première étude. Autre exemple : les diagnostics d'admission disponibles à Lille et Lyon ne correspondaient pas au format utilisé dans la base de données canadienne, et leur format « texte » ne se prêtait pas à l'analyse, si bien que nous avons décidé de catégoriser simplement les admissions en « médicales » ou « chirurgicales ». Ou encore : les dysfonctions d'organes étaient prospectivement encodées dans la base de données canadienne selon des critères internationaux universellement acceptés²³³, alors qu'elles n'étaient pas documentées dans les dossiers médicaux à Lille ni à Lyon ; nous avons donc décidé de collecter, parmi les variables disponibles dans ICCA, celles qui pourraient être des indicateurs de dysfonction d'organes.

Ensuite, les premières analyses réalisées sur les 9405 patients initialement inclus ont mis en avant un nombre important de données manquantes. Nous avons rapidement identifié 2 origines à ce problème :

- Premièrement, à Lille, certains patients sont admis en réanimation pour réglage de la ventilation non invasive du domicile : ces patients ne sont pas réanimatoires *stricto sensu*, et les données les concernant relatives à ce séjour en réanimation sont très pauvres ; il nous a donc semblé licite d'exclure ces patients, bien que ceci n'était pas planifié a priori.

- Deuxièmement, les patients avec un séjour court constituaient une source non négligeable de données manquantes, et l'exclusion des patients avec un séjour en réanimation de moins de 2 jours augmentait considérablement la qualité de l'échantillon. Cette exclusion est méthodologiquement douteuse car non planifiée a priori ; cependant, elle nous semblait justifiable pour 3 raisons :
 - o Premièrement, les enfants avec un séjour court sont ceux pour lesquels il est le moins probable que le séjour en réanimation ait un impact sur la condition lors de la sortie de réanimation.
 - o Deuxièmement, ces enfants sont ceux pour lesquels il est le moins probable qu'une intervention visant à réduire l'anémie de sortie de réanimation puisse être efficace (en d'autres termes, ces patients ne seraient vraisemblablement pas inclus dans une étude interventionnelle visant à évaluer l'efficacité d'une intervention sur la réduction du risque d'anémie à la sortie de réanimation).
 - o Troisièmement, ce critère avait été utilisé par Scot Bateman et ses collaborateurs dans leur étude multicentrique sur l'anémie en réanimation pédiatrique, étude la plus importante publiée sur ce sujet à ce jour³².

Enfin, comme lors de notre première étude, nous avons exclu les patients pour lesquels l'Hb de sortie n'était pas disponible (selon les critères subjectivement établis et décrits plus haut). Notre échantillon final compte donc 3170 patients.

Durant le processus de révision, plusieurs remarques pertinentes ont été soulevées qui nous ont permis d'améliorer notre manuscrit. La principale amélioration est le fruit de l'analyse de sous-groupe décrite ci-avant : nous avons analysé séparément les enfants anémiques et non anémiques à l'admission, les réviseurs suggérant qu'il serait intéressant d'analyser plus en profondeur les patients non anémiques à l'admission mais anémiques à la sortie d'une part, et les patients anémiques à l'admission mais non anémiques à la sortie d'autre part. Pour des raisons de présentation et de lisibilité des résultats, nous avons gardé la même formulation du critère de jugement principal, à savoir le risque d'anémie à la sortie de réanimation, pour les 2 sous-groupes (et non le risque d'absence d'anémie à la sortie de réanimation pour les patients anémiques à l'admission, comme suggéré par les réviseurs). Cette analyse a mis en avant des différences nettes entre ces 2 sous-groupes, permettant de générer des hypothèses étiologiques pour l'anémie de sortie différentes selon le statut anémique à l'admission. Ces données ont non seulement contribué significativement à l'amélioration de la qualité de notre manuscrit, mais

elles seront en outre certainement utiles pour l'élaboration de futurs projets de recherche qui devront tenir compte de ces résultats.

Parmi les autres remarques soulevées par les réviseurs, soulignons encore les suivantes :

- L'analyse de marqueurs de l'adéquation du transport en oxygène serait pertinente.
- Importance des critères utilisés pour définir l'anémie : des critères différents auraient pu aboutir à des résultats différents (d'où l'importance d'une définition opérationnelle et universelle de l'anémie en réanimation, qui n'existe pas actuellement).
- Concernant la mise au point étiologique, il serait intéressant d'avoir des données sur le volume de sang prélevé durant le séjour en réanimation ; les dosages de l'hépcidine, de l'haptoglobine et de l'Hb libre seraient également pertinents.
- Intérêt évident de s'intéresser au pronostic post-réanimation.

Toutes ces remarques sont évidemment intéressantes et pertinentes, mais la nature rétrospective de notre étude nous empêchait de les adresser adéquatement. Quoi qu'il en soit, ces commentaires confirment que de nombreuses questions restent en suspens.

7. Article 3 : prise en charge actuelle de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : enquête internationale auprès des réanimateurs pédiatriques

7.1. Introduction

Les enquêtes sont fréquemment utilisées dans la recherche médicale. Elles permettent notamment d'évaluer les connaissances et les pratiques, et elles sont utiles pour générer des hypothèses de recherche et pour développer des programmes de formation et d'amélioration de la qualité des soins^{234,235}. Il nous a semblé pertinent d'insérer une enquête dans notre programme de recherche, afin

- D'évaluer la prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique.
- D'évaluer la manière dont les médecins perçoivent l'anémie à la sortie de réanimation en termes de prévalence et d'impact sur le pronostic post-réanimation.

En effet, comme déjà mentionné, la littérature sur l'anémie à la sortie de réanimation est presque inexistante, et nous n'avons aucune idée des pratiques actuelles en la matière. Or, ces données sont importantes et nécessaires pour la poursuite du programme de recherche : en sondant les médecins, nous pouvons

- Les sensibiliser à nos questions de recherche et dès lors augmenter leur réceptivité et susciter leurs réflexions sur l'anémie de sortie de réanimation.
- Documenter et analyser la prise en charge de l'anémie de sortie de réanimation, ces données étant nécessaires à la génération d'hypothèses et à la construction des projets de recherche futurs.

En construisant cette enquête, nous avons pour objectifs de la diffuser non seulement à des réanimateurs pédiatriques, mais aussi à des pédiatres hospitaliers. En effet, les patients sur le point de sortir de réanimation ne relèvent pas uniquement et spécifiquement des seuls réanimateurs, mais également des pédiatres qui les prennent en charge dans les services d'hospitalisation juste après la sortie de réanimation. L'enfant est le même lorsqu'il quitte la réanimation puis qu'il est admis dans un service hospitalier pour la suite de sa prise en charge quelques minutes plus tard ! Il nous semblait donc pertinent d'évaluer la prise en charge de l'anémie de ces enfants non seulement par les réanimateurs, mais aussi par les pédiatres hospitaliers, et de comparer ces deux prises en charge qui devraient théoriquement être

identiques, s'agissant d'un seul et même patient. Dans le cadre de cette thèse, nous présentons les résultats de l'enquête diffusée aux réanimateurs pédiatriques uniquement ; au moment où nous écrivons ces lignes, l'enquête n'a pas encore été diffusée aux pédiatres hospitaliers : ceci sera fait dans un second temps et fera l'objet d'une autre publication, dans laquelle les pratiques des pédiatres hospitaliers seront rapportées et comparées à celles de réanimateurs.

Dans cette enquête, nous avons décidé d'évaluer les trois thérapeutiques principales disponibles pour la prise en charge de l'anémie, à savoir la transfusion de GR, le fer et l'EPO. En nous inspirant d'enquêtes préalablement publiées dans le domaine de la médecine transfusionnelle en réanimation pédiatrique^{236,237}, nous avons construit notre enquête afin de pouvoir évaluer l'effet de différentes variables sur la prescription de ces trois thérapeutiques. Ces variables étaient de différents types : caractéristiques du répondant (par exemple années de pratique, continent du lieu de travail, type de réanimation pédiatrique, ...), condition clinique de base (quatre conditions retenues et soumises sous forme de quatre scénarios), et condition biologique ou clinique secondaire (par exemple signe biologique de carence martiale, tachycardie, oxygénodépendance, ...).

Nous avions initialement prévu la diffusion de l'enquête dans le courant de la seconde année de thèse. La construction du questionnaire puis son pilotage nous ont finalement pris plus de temps que prévu, postposant la finalisation de ce projet. En effet, nous avons voulu suivre une méthodologie aussi rigoureuse que possible pour l'élaboration de notre questionnaire afin de répondre au mieux aux exigences méthodologiques préconisées par les experts et de minimiser les biais et les faiblesses potentielles²³⁸. Ainsi, la sélection des variables à tester s'est faite par génération puis réduction d'items (*item generation, item reduction*). Lors de la génération d'items, nous avons demandé à sept réanimateurs pédiatriques de lister toutes les variables qui selon eux étaient susceptibles d'influencer la prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation. Sept diagnostics et 30 variables cliniques / biologiques ont ainsi été listés. Pour des raisons de faisabilité de l'enquête, nous ne pouvions évidemment pas incorporer ces 37 variables dans notre questionnaire. La liste devait donc être réduite, d'où l'intérêt du processus de réduction d'items, au cours duquel les mêmes sept réanimateurs ont dû attribuer une cote à chaque variable afin de les classer par ordre d'importance. Pour faciliter la cotation, nous avons réparti les variables cliniques / biologiques retenues en quatre catégories : signes cliniques possiblement reliés à l'anémie (n=6), risque d'anémie prolongée / pouvant s'aggraver (n=7), risque d'intolérance de l'anémie (n=9), marqueurs de la sévérité de la maladie durant le séjour en réanimation (n=5). Nous avons par ailleurs proposé que trois variables soient incluses

d'office dans le questionnaire sans passer par la phase de réduction d'items tant elles nous semblaient importantes dans la décision de prescrire du fer ou de l'EPO : réticulocytose basse, ferritine basse, volume globulaire moyen bas. Les votes des sept réanimateurs ont été colligés et les variables ont été classées selon leur importance. Nous pensions initialement choisir les variables à inclure dans le questionnaire uniquement sur base des résultats du vote lors de la réduction d'items. Toutefois, en analysant ces résultats, nous avons réalisé que nous devions également considérer la plausibilité de nos scénarios. En effet, par exemple, dans la catégorie « marqueurs de la sévérité de la maladie durant le séjour en réanimation », la variable « assistance circulatoire extra-corporelle durant le séjour en réanimation » était en tête des votes ; hors, cette variable n'était pas compatible avec les scénarios retenus : par exemple, il n'est pas plausible qu'un enfant admis dans le décours d'une chirurgie crânio-faciale complexe se retrouve sous assistance circulatoire durant son séjour en réanimation (séjour d'une durée de cinq jours dans le scénario de base, par ailleurs). Nous avons dès lors retenu les variables qui étaient à la fois les mieux cotées lors de la réduction d'item et plausibles compte tenu des diagnostics de base retenus. Au final, ces processus de génération puis de réduction d'items nous ont amenés à sélectionner quatre diagnostics (définissant les quatre scénarios de base) et 11 variables cliniques / biologiques à faire varier individuellement au sein de chaque scénario afin d'en apprécier l'effet sur la prescription de globules rouges, de fer et d'EPO.

L'étape suivante fut le pilotage du questionnaire, que nous avons tout d'abord pré-testé en le soumettant à deux réanimateurs pédiatriques pour s'assurer de sa lisibilité, de la compréhension des questions, de l'adéquation de la mise en forme, ... Aucune modification n'a été suggérée lors du pré-test ; toutefois, les deux réanimateurs pédiatriques ayant réalisé ce pré-test sont francophones et le questionnaire était en anglais, si bien que certaines erreurs linguistiques ou certaines mises en forme inappropriées ont pu passer inaperçues. Ce risque est cependant minime car le questionnaire a été relu ultérieurement par des collaborateurs anglophones. Ensuite, nous avons procédé au pilotage du questionnaire, durant lequel nous avons évalué sa sensibilité clinique et sa fiabilité. L'évaluation de la sensibilité clinique (clarté, compréhension et validité du questionnaire) s'est faite à l'aide de cinq questions auxquelles 6 réanimateurs pédiatriques (dont deux anglophones) ont répondu en utilisant une échelle de Likert à 7 points. C'est durant ce processus qu'il nous a été suggéré d'ajouter une douzième variable dans la liste des possibles facteurs influençant la prescription de globules rouges / fer / EPO : l'insuffisance rénale chronique. C'est ainsi que notre questionnaire final compte 4 scénarios de base et douze variables cliniques / biologiques variant une à une dans chacun des

scénarios. Pour le reste, l'évaluation de la sensibilité clinique était tout à fait satisfaisante, la note médiane attribuée à chacune des 6 questions posées allant de 6 à 7 (sur une échelle de Likert à 7 points). Enfin, nous avons testé la fiabilité du questionnaire à l'aide d'un « test – retest » : 6 réanimateurs pédiatriques ont répondu au questionnaire deux fois, à huit semaines d'intervalle, et la reproductibilité de leurs réponses a été évaluée. Nous avons jugé que la reproductibilité était satisfaisante : en effet, la différence moyenne entre les seuils d'Hb choisis durant le « test » et ceux choisis durant le « retest » allait de -2.2 à +8.1 g/L pour cinq des six réanimateurs participant au test (nous avons préalablement défini comme acceptable une différence variant entre -10 et +10 g/L) et, bien qu'un des six réanimateurs présentait des réponses davantage variables (différence moyenne 20.9 g/L), la différence moyenne totale (moyenne des moyennes individuelles) était de 5.8 g/L.

Ce long processus de construction du questionnaire s'est terminé à l'été 2018. Le questionnaire final (voir Annexe 2) a été distribué via la plateforme SurveyMonkey® à partir de septembre 2018. Nous avons opté pour une diffusion internationale aussi large que possible afin d'optimiser la représentativité de notre échantillon. Le revers de cette stratégie est un risque accru de faible taux de participation, comme nous le discuterons plus loin. Pour cette diffusion internationale, nous avons sollicité différentes sociétés. Ainsi, nous avons eu l'opportunité de présenter ce projet de recherche lors d'une réunion scientifique du *Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) network* ainsi qu'à une réunion du *Groupement Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP)*. Ces 2 sociétés ont accepté de diffuser notre enquête à leurs membres. Nous avons également sollicité l'*Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS)* via un contact personnalisé avec un de ses membres qui a accepté de prendre part au projet et de se charger de sa diffusion via cette société. En outre, nous avons sollicité une diffusion en Europe via plusieurs sociétés nationales de réanimation pédiatrique par l'intermédiaire de collaborateurs spécifiques que nous avons personnellement contactés ; ainsi, nous avons pu diffuser notre enquête en Angleterre, en Belgique, en Espagne, en Italie, aux Pays-Bas et en Suisse. Enfin, la diffusion au Canada s'est faite via un contact personnalisé avec les chefs de service des réanimations pédiatriques de tout le pays.

Notre troisième étude est en cours de révision dans *Pediatric Critical Care Medicine*.

7.2. Article : « How 217 pediatric intensivists manage anemia at PICU discharge: online responses to an international survey »

Pierre Demaret, MD, MSc^{1,2}; Oliver Karam, MD, PhD³; Julien Labreuche⁴; Fabrizio Chiusolo, MD⁵; Juan Mayordomo Colunga, MD^{6,7,8}; Simon Erickson, MD⁹; Marianne E. Nellis, MD, MS¹⁰; Marie-Hélène Perez, MD¹¹; Samiran Ray, MD¹²; Marisa Tucci, MD¹³; Ariane Willems, MD¹⁴; Alain Duhamel, PhD⁴; Frédéric Lebrun, MD¹; Isabelle Loeckx, MD¹; André Mulder, MD¹; Stéphane Leteurtre, MD, PhD^{2,15}; on behalf of the Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques (GFRUP); the Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet); and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) network

¹ Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, CHC, Liège, Belgium

² Univ. Lille, EA 2694 - Santé Publique: épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

³ Division of Pediatric Critical Care Medicine, Children's Hospital of Richmond at VCU, Richmond, VA, USA

⁴ Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique: épidémiologie et qualité des soins, F-59000 Lille, France

⁵ Anesthesia and Critical Care, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

⁶ Sección de Cuidados Intensivos Pediátricos. Área de Gestión Clínica de Pediatría. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spain

⁷ CIBER-Enfermedades Respiratorias. Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain

⁸ Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, Spain

⁹ Division of Pediatric Critical Care, Princess Margaret Hospital, Perth, WA, Australia.

¹⁰ Pediatric Critical Care Medicine, Department of Pediatrics, NY Presbyterian Hospital – Weill Cornell Medicine, New York, NY

¹¹ Pediatric Intensive Care Unit, Department of Pediatrics, University Hospital of Lausanne, Switzerland

¹² Pediatric Intensive Care Unit, Great Ormond Street Hospital NHS Foundation Trust, London, UK

¹³ Division of pediatric critical care medicine, Department of Pediatrics, Sainte-Justine Hospital and Université de Montréal, Montreal, Canada

¹⁴ Pediatric Intensive Care Unit, Department of Intensive Care, Leiden Universitair Medisch Centrum, Leiden, The Netherlands

¹⁵ CHU Lille, Pediatric Intensive Care Unit, CHU Lille, F-59000 Lille, France

Corresponding author:

Pierre Demaret, MD, MSc

Clinique de l'Espérance - Service de soins intensifs pédiatriques

Rue Saint-Nicolas 447

4420 Montegnée (Belgium)

Phone: +32-4-224-91-80

Fax: +32-4-224-91-95

E-mail: pierre.demaret@chc.be

Reprints will not be ordered

Financial support: None

Keywords: anemia, erythrocyte, iron, erythropoietin, critically ill child

Article tweet: Restrictive #transfusion strategies are also used at #PICU discharge. Is it appropriate?

Competing interests: Dr. Labreuche disclosed work for hire, and he received support for article research from CHU Lille. Dr. Ray disclosed that this work was undertaken at Great Ormond Street Hospital/UCL Institute of Child Health, which received a proportion of funding from the Department of Health's NIHR Biomedical Research Centre's funding scheme. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

Abstract

Objective: To describe the management of anemia at pediatric intensive care unit (PICU) discharge by pediatric intensivists.

Design: Self-administered, online, scenario-based survey.

Setting: PICUs in Australia / New Zealand, Europe, and North America.

Subjects: Pediatric intensivists.

Interventions: None.

Measurements and main results: Respondents were asked to report their decisions regarding red blood cell (RBC) transfusions, iron and erythropoietin (Epo) prescription to children ready to be discharged from PICU, who had been admitted for hemorrhagic shock, cardiac surgery, craniofacial surgery, and polytrauma. Clinical and biological variables were altered separately in order to assess their effect on the management of anemia. Two-hundred and seventeen responses were analyzed. They reported that the mean ($\pm$ SEM) transfusion threshold was a hemoglobin (Hb) level of 6.9 ± 0.09 g/dL after hemorrhagic shock, 7.6 ± 0.10 g/dL after cardiac surgery, 7.0 ± 0.10 g/dL after craniofacial surgery, and 7.0 ± 0.10 g/dL after polytrauma ($p < 0.001$). The most important increase in transfusion threshold was observed in the presence of a cyanotic heart disease (mean increase ranging from 1.80 to 2.30g/dL as compared with baseline scenario) or left ventricular dysfunction (mean increase 1.41 – 2.15g/dL). One third of respondents stated that they would not prescribe iron at PICU discharge, regardless of the Hb level or the baseline scenario. Most respondents (69.4% to 75.0%, depending on the scenario) did not prescribe Epo.

Conclusions: Pediatric intensivists state they use restrictive transfusion strategies at PICU discharge similar to those they use during the acute phase of critical illness. Supplemental iron is less frequently prescribed than RBCs and prescription of Epo is uncommon. Optimal management of post-PICU anemia is currently unknown. Further studies are required to highlight the consequences of this anemia and to determine appropriate management.

Introduction

Anemia is highly prevalent worldwide and is associated with a high disability burden, especially in children²¹². Critically ill patients are particularly at risk: up to 90% of critically ill adults are anemic by intensive care unit day 3, and approximately 75% of critically ill children are anemic at admission or become anemic during their stay in pediatric intensive care unit (PICU)^{29,32}.

Based on data published in the last decades, it is now recommended that most critically ill patients should be transfused red blood cells (RBC) according to a restrictive strategy^{101,102}. This recommendation, combined with the high prevalence and incidence of anemia during critical illness, raises the question of anemia after critical illness. Scarce data suggest that about 85% of adults are anemic when leaving the intensive care unit, while more recent pediatric data show that the prevalence of anemia at PICU discharge could be as high as 60%^{33,206,239}. Anemia has been found to be associated with bad outcomes in several noncritical settings: reduced health-related quality of life in patients with renal transplant or cancer, infection in patients with ischemic stroke, or higher likelihood of unfavorable neurologic outcome following cardiac arrest^{205,227-229,240}. It is thus plausible that anemia is associated with worse outcomes after critical illness, which makes it an important issue to explore for critical care physicians.

To date, available evidence to guide critical care physicians in the management of anemia stems from studies that have enrolled patients during the acute phase of their critical illness, and have not reported outcomes related to the morbidity after PICU discharge^{101,102,173,241}. No data are available that describe current practice on the management of anemia in the patient about to be discharged from PICU, nor is there any evidence to guide practitioners on how to best manage anemia at PICU discharge.

Assessment of current practices is of key importance to understand and interpret observational data and to generate or refine hypotheses for future research^{234,238}. We designed a survey to explore how pediatric intensivists manage anemia at PICU discharge. We aimed to assess three therapeutic modalities commonly used to treat anemia: RBC transfusion, erythropoietin (Epo) administration and iron supplementation.

Materials and methods

Study design

Self-administered web-based survey consisting of four clinical scenarios.

Study outcomes

Study outcomes were stated hemoglobin (Hb) thresholds used to prescribe RBC transfusions (primary outcome), Epo and iron supplementation (secondary outcomes).

Study population

This survey targeted pediatric intensivists working in North America, Europe, and Australia / New Zealand. The questionnaire was electronically distributed to members of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network and the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS), to the heads of all PICUs in Canada and in the United Kingdom (via the Paediatric Intensive Care Society), and to members of national pediatric critical care societies in several European countries (Belgium, France, Italy, the Netherlands, Spain, Switzerland). Eligible participants were excluded if they were retired, worked outside Europe, North America, Australia or New Zealand, worked exclusively in a neonatal or adult intensive care unit, were still in training and/or were not a physician.

Development and distribution of the questionnaire

The survey instrument was developed in English and formatted using a website (<http://www.surveymonkey.com>).

The variables assessed in our questionnaire were selected by consulting five pediatric intensivists with an expertise in the field of anemia and transfusion medicine in critically ill children, who were asked to list all the diagnoses, clinical and biological variables that they thought could influence the prescription of RBCs / Epo / iron in anemic children at PICU discharge (item generation²³⁸). Four diagnoses (for 4 scenarios: see Table 1) and 11 clinical / biological variables were then selected by eight pediatric intensivists who were asked to rank each variable according to their possible influence on the management of anemia (item reduction²³⁸). A twelfth clinical variable (chronic kidney disease (CKD)) was added to the questionnaire during testing, based on respondent request (Table 1).

The questionnaire was piloted using semi-structured interviews administered to two pediatric intensivists with an aim to identify redundant, irrelevant or poorly worded questions²³⁸. Clinical sensibility testing of the questionnaire, aiming to assess its comprehensiveness, clarity and face validity, was conducted by administering questions to be answered with a 7-point Likert scale to six other pediatric intensivists. Finally, the reliability of the questionnaire was assessed with a test-retest: the questionnaire was administered to the same

six pediatric intensivists twice with an 8-week interval and the reproducibility of their answers was assessed (78% of the answers were reproducible; Pearson coefficient 0.7, $p < 0.001$).

Within each scenario, respondents were asked to indicate the Hb threshold that would trigger a prescription for RBCs, Epo, or iron supplementation. For each of these three treatments, the “baseline” threshold was collected for each scenario (*“what is the Hb value below which you would prescribe RBCs / iron / Epo to this child, all other lab values being within normal range?”*). The influence of the twelve clinical / biological variables (determinants) on this baseline threshold was estimated by systematically altering each of these variables one at a time (*“what is the Hb value below which you would prescribe RBCs / iron / Epo to this child if each of the following characteristics was modified while other factors remained unchanged?”*) (see the survey, available as Supplemental Data File 1). No questions were mandatory: each participant could advance in the survey after skipping a question.

The survey was distributed by email, with a cover letter stating the objectives of the survey and providing an estimate of the completion time²³⁸.

Approval for survey distribution, data collection and analysis was obtained from the ethics committee of the French Pediatric Society (CER_SFP 2017_056).

Statistical analysis

Respondents’ characteristics (all categorical variables) were described as number (percentage) whereas Hb levels triggering RBC transfusion (threshold concentration) were described as mean $\pm$ standard error (we analyzed Hb level as a continuous variable considering the high number of discrete values).

First, we compared the threshold Hb concentration between the four baseline scenarios using a linear mixed model by including a random respondent effect to account for correlation between the four scenarios. Second, after pooling together the four scenarios and after adjusting for scenario effect, we investigated the association of respondents’ characteristics with the threshold Hb concentration for baseline conditions by using a linear mixed model; in these models, respondents’ characteristics and scenario were considered fixed effects. Third, we calculated the difference between threshold Hb concentration from each determinant and baseline conditions and compared these differences between the four scenarios using a linear mixed model in which scenarios, determinants, and determinants*scenarios were fixed effects. Hb was analyzed as a continuous variable considering the high number of discrete values²⁴². As a high number of respondents did not prescribe iron and Epo,

these variables were categorized as a binary variable (prescription vs. no prescription). We assessed the influence of scenario and determinants on iron and Epo prescription using a generalized linear mixed model (GLMM, distribution binomial, logit link function) with scenarios, determinants (including baseline) and determinants*scenarios as fixed effects, and respondent as random effect.

Statistical testing was performed at the 2-tailed α -level of 0.05. Data were analyzed using SAS software (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Results

Demographic and baseline data analyses

The survey was completed between September 2018 and January 2019. The response rate was 20.4% (276 of 1354). Fifty-nine respondents were excluded because of the *a priori* defined exclusion criteria. The analyzed sample included thus 217 respondents whose characteristics are described in Table 2.

Geographic location was available for 162 participants with a majority working in Europe (115, 71%). However, the proportion of North-American pediatric intensivists who answered the survey (40 respondents out of 168 invited to participate, 23.4%) was higher than the proportion in Europe (115/1106, 10.4%) or of Australia (7/80, 8.8%). Most of the respondents worked in a multidisciplinary PICU with (41.4%) or without (42%) cardiac surgery, and half of the participants (52.8%) worked in a 10 to 20-bed PICU. Approximately half of the participants (45.1%) stated that an RBC transfusion protocol was available in their PICU, while a protocol to guide iron supplementation and Epo prescription was rarely available (4.3%).

The proportion of missing values was 18.5% for RBC transfusions, 24.3% for Epo and 22.9% for iron.

Red blood cell transfusions

The Hb level triggering an RBC transfusion at PICU discharge varied slightly according to the baseline scenarios: the mean $\pm$ SEM was 6.9 $\pm$ 0.09g/dL after hemorrhagic shock, 7.6 $\pm$ 0.10g/dL after cardiac surgery, 7.0 $\pm$ 0.10g/dL after surgery with a high risk of bleeding, and 7.0 $\pm$ 0.10g/dL after polytrauma ($p<0.001$) (Table 3, Figure 1). The proportion of respondents choosing a transfusion threshold ≤ 7 g/dL was 87% after hemorrhagic shock, 60% after cardiac surgery, 81% after surgery with a high risk of bleeding, and 83% after polytrauma.

The baseline Hb triggers varied according to some respondents' characteristics (Table 2). European respondents used a higher Hb level to prescribe RBCs: their mean Hb trigger for the 4 baseline scenarios was 7.6 ± 0.09 g/dL, while it was 6.7 ± 0.1 g/dL for North American respondents and 6.7 ± 0.19 g/dL for Australian respondents ($p < 0.001$, Table 2). A larger PICU size or patient volume was associated with a reduced Hb trigger: it was 6.6 ± 0.10 g/dL for PICU with ≥ 20 beds (versus 7.3 ± 0.09 g/dL if 10-20 beds and 7.5 ± 0.10 g/dL if < 10 beds, $p < 0.001$) and 6.7 ± 0.10 g/dL for PICU with ≥ 1000 admissions per year (versus 7.2 ± 0.09 g/dL if 500-1000 admissions and 7.5 ± 0.09 g/dL if < 500 admissions, $p < 0.001$). Moreover, experienced physicians used lower transfusion thresholds as compared to young physicians: the mean pre-transfusion Hb ranged from 6.9 ± 0.19 g/dL for respondents with ≥ 30 years of experience to 7.4 ± 0.11 g/dL for respondents with < 5 years of experience ($p = 0.027$).

Some biological and clinical variables did not influence the transfusion strategy: a low mean corpuscular volume (MCV), a low ferritin level, a low reticulocyte count, and a longer PICU stay were not associated with a significant change in the Hb level triggering an RBC transfusion (Table 3). Other variables were associated with a slight (< 1 g/dL) but statistically significant increase of the Hb threshold: asthenia, tachycardia, sickle cell disease (SCD), upcoming surgery with a high risk of bleeding, oxygen requirement, and CKD. Finally, two variables induced an important increase of the pre-transfusion Hb: presence of a cyanotic congenital heart disease (mean increase ranging from 1.80 to 2.3 g/dL as compared with the baseline scenario) or left ventricular dysfunction (mean increase ranging from 1.41 to 2.15 g/dL). The effect of those clinical or biological variables was the same from one scenario to another, with the following exceptions: the increase in threshold Hb induced by tachycardia was more pronounced after cardiac surgery ($p = 0.016$), and the effect of cyanotic congenital heart disease and left ventricular dysfunction was more important after hemorrhagic shock ($p < 0.001$) (Table 3).

Iron

One third of the respondents stated that they would not prescribe iron at PICU discharge for any of the four baseline scenarios, regardless of the Hb level (proportion ranging from 32.3% to 34.8%, not influenced by the baseline scenario ($p = 0.964$)) (Table 4, Supplemental Data File 2). The proportion of participants prescribing iron was significantly higher in case of microcytosis (82% to 86% prescribing iron) or if the ferritin level was low (86.4% to 87% prescribing iron); this increase was not related to the baseline scenario ($p = 0.687$ and 0.993 ,

respectively). On the other hand, fewer physicians prescribed iron in the presence of tachycardia (42% to 48% of the respondents stating that they would not prescribe iron), SCD (53% to 61%), or oxygen therapy (41% to 47%), independently of the baseline scenario ($p=0.662$, 0.740 and 0.698 , respectively) (Table 4).

Epo

Most of the respondents stated that they would not prescribe Epo at PICU discharge for the 4 baseline scenarios, regardless of the Hb level (proportion ranging from 69% to 75%, not influenced by the baseline scenario ($p=0.611$)) (Table 5, Supplemental Data File 3). More physicians prescribed Epo in case of low reticulocyte count (34% to 39% prescribing Epo), of upcoming surgery with a high risk of bleeding (40% to 46%), or of CKD (70% to 77%), with no influence of the baseline scenario (Table 5).

Perception of anemia at PICU discharge

When asked to estimate prevalence of anemia at PICU discharge, 39.5% of respondents answered it was $< 30\%$, 36% estimated that it ranged between 30 and 50%, 19.1% between 50 and 70%, and 5% stated the prevalence was $> 70\%$ (Figure 2). The monitoring of the Hb level at PICU discharge was done rarely to very rarely for 25% of the respondents, sometimes for 18%, often for 17%, frequently for 24%, and very frequently for 15%. Finally, the clinical importance of anemia on post-PICU outcomes was considered low for 27% of the respondents (scores 1-2 on a 6-point Likert scale), intermediate for 60% (scores 3-4) and high for 14% (scores 5-6).

Discussion

This international survey of 217 pediatric intensivists shows that they use restrictive transfusion strategies to treat anemia at the time of PICU discharge. We also observed that iron prescription at PICU discharge was less common than RBC transfusion and was positively influenced by microcytosis and low ferritin levels but negatively influenced by some clinical conditions (tachycardia, SCD and oxygen requirements). In addition, Epo prescription was infrequent even though more commonly used in patients with CKD and, to a lesser extent, low reticulocyte count and SCD. Finally, anemia at PICU discharge may be underestimated: most of the respondents stated that they do not frequently monitor the Hb level at PICU discharge, and 75% estimated that anemia is encountered in $< 50\%$ of children discharged alive from PICU (while recent data indicate post-PICU anemia prevalence could be as high as 60% ^{33,239}).

Red blood cell transfusion: same strategy for acute and recovery phases?

Anemia triggers a series of compensatory responses to maintain homeostasis. These responses include an increase in cardiac output, a redistribution of flow to critical organs (e.g. heart, brain) and an increase oxygen extraction from the capillary blood to meet the metabolic need²⁴³. Critically ill patients suffer from a multitude of physiological derangements that may affect oxygen kinetics and impair their ability to compensate for anemia. Moreover, according to the 2-hit model, the risk of transfusion-related complications is probably higher for the critically ill patients⁹⁴. On the other hand, patients recovering from critical illness have a stable and compensated physiology, their condition is theoretically not immediately life-threatening anymore and their main challenge is the functional recovery. The threats of anemia and transfusions differ thus between the acute and the recovery phases of critical illness, and transfusion decision making should differ accordingly.

Restrictive transfusions strategies are recommended in most critically ill children, based on 4 RCTs among which one implied a general population of critically ill children and none focused on children stabilized and ready to be discharged from PICU^{102,110-112}. The Hb thresholds triggering transfusions in our survey indicate that restrictive transfusion practices could be common at PICU discharge. However, the outcomes used to assess the safety of a restrictive transfusion strategy in the abovementioned RCTs were mostly parameters related to PICU stay and do not reflect post-PICU outcomes. Thus, currently available data do not allow proper assessment of the impact of a restrictive transfusion strategy after critical illness. Post-PICU outcomes (including cognitive outcomes^{240,244}) should be evaluated when assessing the safety and efficacy of a restrictive RBC transfusion strategy in children recovering from critical illness. Indeed, anemia persisting after PICU discharge could be associated with worse outcomes which might justify higher transfusion thresholds after critical illness.

Red blood cell transfusion and oxygen delivery

RBC transfusions are frequently prescribed to improve oxygen delivery²⁰⁹. This may explain why we observed a significant increase in the mean Hb trigger in situation involving oxygen requirement and even more so if left ventricular dysfunction was present. This is of interest given that several characteristics of stored RBCs may impair their ability to improve oxygen delivery to the tissues²⁴⁵. In our survey, scenarios proposed involved stable children for whom oxygen delivery matched oxygen requirements. The increase in the Hb threshold for these stable children leaving the PICU with oxygen requirement or with left ventricular dysfunction

is not evidence-based; this increase may be related to transfusion criteria used for unstable children which may not be appropriate for stabilized children ready for PICU discharge.

Balancing red blood cell transfusion with tolerance of anemia

Respondents used higher Hb levels to prescribe RBCs when tachycardia and asthenia were present, both of which can be the result of anemia. Several physiologic metrics and biomarkers have been proposed as markers for anemia intolerance which could be used as transfusion thresholds, but there is currently no evidence that supports their use in transfusion decision-making, neither during nor after the acute phase of critical illness⁶⁸. As suggested in the recent TAXI consensus conference, research programs are required to determine the efficacy and safety of transfusion strategies based on physiologic thresholds⁶⁸.

Iron

Iron deficiency is frequently reported in the critically ill patient, but its diagnosis during or just after critical illness is complex¹²¹. In our survey, we evaluated the effect of two commonly used markers of iron deficiency: microcytosis and low ferritin level. Microcytosis is not specific of iron deficiency and occurs late because of the lifespan of circulating erythrocytes¹³²; ferritin is a sensitive parameter that allows assessment of iron stores in healthy subjects, but may be elevated in the context of inflammation regardless of iron stores, and the threshold one should use to diagnose iron deficiency in the context of inflammation is not clear^{126,132}. Despite these limitations, and despite the fact that no single measurement is currently available that will characterize the iron status of a child¹²⁶, the higher stated rates of iron prescription in cases with a low MCV and low ferritin level may indicate that the pediatric intensivists who completed our survey are sensitive to iron dysmetabolism and its markers in critically ill children.

Iron prescription in PICU is challenging because of the complexity of iron metabolism during critical illness and because of the potential toxicity of iron supplementation: potential complications include chronic iron overload, generation of free radicals, and increased risk of infection¹³⁹. Pediatric intensivists aware of these risks could be reluctant to prescribe iron in children with SCD (at increased risk of iron overload), oxygen therapy (free radicals) or tachycardia (which could be surrogate markers of ongoing infection), which could explain why fewer participants stated that they would prescribe iron in these conditions.

Erythropoietin

Epo is not recommended during the acute phase of critical illness¹⁸². That is probably why so few respondents stated that they would prescribe Epo at PICU discharge, even though it is not known if Epo could help children to recover from anemia after critical illness.

Three variables were associated with an increase in Epo prescription: a low reticulocyte count and upcoming surgery with a high risk of bleeding (slight effect), as well as CKD (marked effect). These findings are certainly related to the mechanism of action and the usual indications for Epo. Indeed, patient blood management strategies are of crucial importance to reduce peri-operative RBC transfusions, and include Epo to manage non-nutritional anemia in children as well as adults^{246,247}. Moreover, in children with CKD, the efficacy of Epo in lowering blood transfusion requirements is unquestionable and is recommended to treat anemia after all correctable causes have been addressed^{248,249}.

Limitations

Several limitations of our survey must be recognized. First, the participation rate impairs the external validity of our sample, especially for pediatric intensivists from Australia/New Zealand where participation was very low. However, while there is substantial variability in the range of response rates reported in web surveys of health professionals, low response rates (even under 20%) are not uncommon, particularly for physician surveys²⁵⁰. Second, our study was inherently limited by the inability to provide data for nonrespondents: we were thus unable to adjust our analyses to control for a potential nonresponse bias. Third, the sample selection was not random: the questionnaire was distributed to pediatric intensivists who were selected because of their responsibilities or their affiliation to specific societies and may not be representative of all pediatric intensivists working in North America, Europe, Australia or New Zealand. Thus, our sampling frame could be an inaccurate representation of our population of interest²³⁸. Fourth, participants who answered all the questions could be different from those who skipped some questions, making some replies from a lesser number of respondents less generalizable. Fifth, our survey reports stated transfusion practice, which could be different than actual practice. Sixth, PICU discharge thresholds may vary widely across institutions, and the time of PICU discharge may not be a common point in illness trajectory from one hospital to another. Even if we took care to clearly define the day of PICU discharge (i.e. day 5) and to describe the clinical condition of the child at this moment, the notion of “discharge readiness” may be interpreted heterogeneously across respondents, and this interpretation bias could lead to more heterogenous and less reliable results. Finally, after PICU discharge, non-PICU physicians might manage anemia differently than pediatric intensivists: our survey is thus a

partial assessment of the way anemic children are treated after critical illness. Regardless, this survey is the first to assess the management of anemia after critical illness, was internationally distributed and included a large number of participants from across the world which increases its external validity, and used a systematic approach to develop the questionnaire that is an asset as this reduces the risk of missing key domains and of misunderstanding²⁵¹.

Conclusions

We surveyed 217 pediatric intensivists and found that they continue to apply restrictive transfusion strategies at PICU discharge, similar to those recommended during the acute phase of critical illness; this therapeutic behavior is based on evidence from studies conducted during the PICU stay and does not comprise evaluation of post-PICU outcomes. Iron is less frequently prescribed than RBCs, and the administration of Epo is uncommon, probably reflecting the lack of evidence for their use during and after PICU stay and possibly the fact that anemia after critical illness might be underestimated by pediatric intensivists. As recent data indicate that anemia is highly prevalent at PICU discharge, it is urgent to develop strategies to guide its management, especially if this anemia persists significantly after PICU stay and is associated with adverse outcomes, which is still unknown. Further research is required that addresses these important questions.

Acknowledgements

We thank Drs. Alice Bordessoule, Pierre Bourgoïn, Kara Greenfield, and Gauthier Loron for their help testing of the questionnaire.

Figures titles and legends

Figure 1. Distribution of hemoglobin thresholds triggering an RBC transfusion, according to the baseline scenarios.

Hb, hemoglobin; RBC, red blood cell.

Figure 2. Stacked bar chart illustrating the opinion of respondents on anemia at PICU discharge.

Hb, hemoglobin; PICU, pediatric intensive care unit.

Table 1. Description of the four scenarios and of the variables assessed within each scenario.

1- <u>Scenarios</u>
<u>Scenario 1</u> A 3-year-old child is going to be transferred from the pediatric intensive care unit (PICU) to the ward. He was admitted to the PICU five days ago for a hemorrhagic shock due to a traumatic splenic rupture with no other injuries. The massive transfusion protocol was initiated when the child arrived at the emergency department and it was continued after PICU admission. Approximately 300% of the total blood volume was replaced with transfusions during the first 24 hours of his hospital stay. A splenectomy was finally required to control the bleeding. The child was mechanically ventilated for 3 days. He was on a noradrenaline/norepinephrine infusion for 2 days. At PICU day 5, the child is ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns. <u>Scenario 2</u> A 5-month-old child is going to be transferred from the pediatric intensive care unit (PICU) to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after surgical repair of a complete atrioventricular canal. The postoperative echocardiogram showed good biventricular contractility with no significant residual lesion. His post-operative course was excellent. The child was extubated 2 hours after PICU admission, inotropic support (milrinone) was discontinued at PICU day 1 and chest tubes were removed at PICU day 4. No organ dysfunction occurred. On PICU day 5, the child is ready to be discharged to the pediatric cardiology ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns. <u>Scenario 3</u> An 8-month-old child is going to be transferred from the PICU to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after a complex craniofacial surgery with a high risk of bleeding. No complications occurred during the surgery, and blood loss was estimated to be less than 10% of the total blood volume (=8mL/kg). The PICU course was unremarkable, no hemorrhagic complications occurred and pain was well controlled with usual medications. On PICU day 5, the child is ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns. <u>Scenario 4</u> A 3-year-old child is going to be transferred from the PICU to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after a motor vehicle accident. The child suffered a femoral fracture, a grade II hepatic injury (intraparenchymal hematoma < 2cm diameter), a pulmonary contusion and a fracture of the body of the 5th and

the 6th thoracic vertebra, all of which did not require surgery. The PICU course was unremarkable, no hemorrhagic complications occurred and pain was well controlled with usual medications.

The child is now ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns.

2- Biological and clinical variables assessed in each scenario

Low MCV	Low ferritin level
Low reticulocytosis	Asthenia
Tachycardia	Sickle cell disease
Upcoming surgery with a high risk of bleeding	Oxygen therapy
Cyanotic congenital heart disease	Left ventricular dysfunction with reduced EF
Chronic kidney disease	Lengthy PICU stay (30 days)

EF, ejection fraction; MCV, mean corpuscular volume; PICU, pediatric intensive care unit.

Table 2. Characteristics of the respondents and their association with the hemoglobin level triggering an RBC transfusion

Characteristics	Respondents (n, %)	Baseline Hb level (g/dL) triggering RBC transfusion (mean±SE of the 4 scenarios) ^a	p ^a
Place of work	162 (100)		<0.001
Australia / New Zealand	7 (4.3)	6.7±0.19	
Europe	115 (71)	7.6±0.09	
North America	40 (24.7)	6.7±0.1	
Type of hospital ^b	162 (100)		
Free-standing children's hospital	58 (35.8)	7.2±0.09 vs 7.1±0.09 ^c	0.42
Children's hospital in an adult hospital	46 (28.4)	7.2±0.07 vs 7.0±0.10 ^c	0.017
Academic center	87 (53.7)	7.1±0.08 vs 7.2±0.10 ^c	0.46
Community hospital	5 (3.1)	- ^d	-
Other	1 (0.6)	- ^d	-
Number of in-house pediatric beds	162 (100)		<0.001
0-50	15 (9.3)	7.4±0.14	
51-100	44 (27.2)	6.9±0.09	
101-150	18 (11.1)	7.1±0.13	
151-200	30 (18.5)	6.9±0.11	
201-300	19 (11.7)	6.7±0.12	
301-400	14 (8.6)	7.5±0.16	
>400	22 (13.6)	7.5±0.12	
Kind of PICU	162 (100)		
Cardiac-only	3 (1.9)	- ^d	
Medical and surgical with cardiac surgery	67 (41.4)	7.0±0.09 vs 7.2±0.08 ^c	0.002
Medical and surgical without cardiac surgery	68 (42)	7.1±0.09 vs 7.2±0.09 ^c	0.23

Mixed NICU and PICU with cardiac surgery	8 (4.9)	- ^d	
Mixed NICU and PICU without cardiac surgery	14 (8.6)	- ^d	
Other	2 (1.2)	- ^d	
Number of PICU beds	161 (100)		<0.001
< 10	36 (22.4)	7.5±0.10	
10-20	85 (52.8)	7.3±0.09	
≥ 20	40 (18.4)	6.6±0.10	
Number of patients admitted annually in the PICU	158 (100)		<0.001
< 500	51 (32.5)	7.5±0.09	
500-1000	61 (38.9)	7.2±0.09	
≥ 1000	45 (28.7)	6.7±0.10	
Years in practice as a senior PICU physician	162 (100)		0.027
<5yrs	37 (22.8)	7.4±0.11	
5-9yrs	35 (21.6)	7.1±0.11	
10-19yrs	49 (30.3)	7.1±0.10	
20-29yrs	31 (19.1)	7.1±0.11	
≥30yrs	10 (6.2)	6.9±0.19	
Protocol available in the PICU for	162 (100)		
RBC transfusion	73 (45.1)	7.1±0.09 <i>vs</i> 7.2±0.08 ^c	0.40
Iron	7 (4.3)	- ^d	-
Erythropoietin	7 (4.3)	- ^d	-

^amean ± standard error calculated using linear mixed model including respondents' characteristic and scenario as fixed effects and respondent as a random effect to account for the correlation between the 4 scenarios within respondents.

^bMore than one answer could be chosen

^cComparison of respondents with the condition *versus* those without the condition

^dNo analysis considering the small number of respondents with the condition

NICU, neonatal intensive care unit; PICU, pediatric intensive care unit; RBC, red blood cell; SE, standard error.

Table 3. Hb level that would trigger RBC transfusion at baseline, and difference with baseline transfusion threshold Hb induced by each determinant

Determinant	<u>Scenario 1:</u> Hemorrhagic shock	<u>Scenario 2:</u> Post-cardiac surgery (biventricular physiology)	<u>Scenario 3:</u> Post-surgery with a high risk of bleeding	<u>Scenario 4:</u> Polytrauma	p
<u>1/ Baseline scenario: mean Hb±SE (g/dL)</u>					
	6.9±0.09	7.6±0.10	7.0±0.10	7.0±0.10	<0.001 ^a
<u>2/ Difference with baseline transfusion threshold Hb: Δ g/dL (95% confidence interval)</u>					
Low MCV	-0.07 (-0.21, 0.06)	0.04 (-0.10, 0.19)	-0.08 (-0.23, 0.07)	-0.10 (-0.26, 0.05)	0.49 ^b
Low ferritin level	-0.07 (-0.21, 0.06)	0.06 (-0.09, 0.20)	-0.08 (-0.23, 0.07)	-0.11 (-0.27, 0.04)	0.38 ^b
Low reticulocytosis	0.09 (-0.04, 0.22)	0.08 (-0.06, 0.23)	-0.04 (-0.19, 0.11)	-0.06 (-0.21, 0.09)	0.32 ^b
Asthenia	0.84 (0.71, 0.97)*	0.90 (0.75, 1.04)*	0.70 (0.55, 0.85)*	0.65 (0.50, 0.80)*	0.054 ^b
Tachycardia	0.83 (0.70, 0.96)*	1.01 (0.87, 1.16)*	0.76 (0.61, 0.90)*	0.71 (0.56, 0.86)*	0.016 ^b
Sickle cell disease	0.66 (0.53, 0.79)*	0.53 (0.39, 0.68)*	0.45 (0.31, 0.60)*	0.49 (0.34, 0.65)*	0.15 ^b
Upcoming surgery with a high risk of bleeding	0.24 (0.10, 0.37)*	0.26 (0.12, 0.41)*	0.20 (0.05, 0.35)*	0.23 (0.07, 0.38)*	0.94 ^b
Oxygen therapy	0.72 (0.59, 0.85)*	0.77 (0.62, 0.91)*	0.61 (0.46, 0.75)*	0.58 (0.43, 0.73)*	0.21 ^b
Cyanotic congenital heart disease	2.30 (2.17, 2.43)*	1.80 (1.66, 1.95)*	1.94 (1.79, 2.09)*	1.93 (1.78, 2.08)*	<0.001 ^b
Left ventricular dysfunction with reduced EF	2.15 (2.02, 2.28)*	1.41 (1.27, 1.56)*	1.75 (1.60, 1.89)*	1.66 (1.51, 1.81)*	<0.001 ^b
Chronic kidney disease	0.41 (0.28, 0.54)*	0.37 (0.22, 0.51)*	0.37 (0.22, 0.51)*	0.31 (0.16, 0.46)*	0.80 ^b
Lengthy PICU stay (30d)	0.02 (-0.11, 0.16)	0.25 (0.10, 0.40)*	0.08 (-0.07, 0.24)	0.04 (-0.11, 0.20)	0.12 ^b

*p<0.05 (for the change in threshold Hb as compared with the Hb level chosen at baseline)

^aCalculated using linear mixed model with scenarios as fixed effect and respondent as random effect to account for the correlation between the 4 scenarios within respondents.

^bCalculated from the difference between determinant and baseline values by using a linear mixed model with scenarios, determinants and determinants*scenarios as fixed effects, and respondent as random effect to account for the correlation between the 4 scenarios within respondents. Mean difference (95% confidence interval) between each determinant and baseline values, and p-values for comparison of those differences between the 4 scenarios, were derived from this linear mixed model using linear contrasts.

EF, ejection fraction; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; PICU, pediatric intensive care unit; RBC, red blood cell; SE, standard error.

Table 4. Number and proportion of respondents who would not prescribe iron (regardless of the Hb level) according to the baseline scenario and to each determinant

Determinant	<u>Scenario 1:</u> Hemorrhagic shock	<u>Scenario 2:</u> Post-cardiac surgery (biventricular physiology)	<u>Scenario 3:</u> Post-surgery with a high risk of bleeding	<u>Scenario 4:</u> Polytrauma	p
<u>1/ Baseline scenario: respondents who would not prescribe Iron (n/ntot (%))</u>					
	71/204 (34.8)	54/163 (33.1)	54/160 (33.8)	50/155 (32.3)	0.96 ^a
<u>2/ Effect of the determinants: respondents who would not prescribe Iron (n/ntot (%))</u>					
Low MCV	31/206 (15.1)*	22/162 (13.6)*	27/156 (17.3)*	27/150 (18.0)*	0.69 ^a
Low ferritin level	26/206 (12.6)*	22/162 (13.6)*	20/156 (12.8)*	19/150 (12.7)*	0.99 ^a
Low reticulocytosis	54/206 (26.2)	41/162 (25.3)	44/156 (28.2)	37/150 (24.7)	0.90 ^a
Asthenia	85/204 (41.7)	66/161 (41.0)	62/155 (40.0)	61/149 (40.9)	0.99 ^a
Tachycardia	98/203 (48.3)*	72/160 (45.0)*	65/155 (41.9)	64/147 (43.5)*	0.66 ^a
Sickle cell disease	123/202 (60.9)*	88/159 (55.4)*	84/153 (54.9)*	78/147 (53.1)*	0.47 ^a
Upcoming surgery with a high risk of bleeding	62/205 (30.2)	51/160 (31.9)	52/155 (33.6)	46/149 (30.9)	0.92 ^a
Oxygen therapy	96/203 (47.3)*	69/160 (43.1)	64/155 (41.3)	64/148 (43.2)*	0.70 ^a
Cyanotic congenital heart disease	87/204 (42.7)	62/160 (38.8)	60/155 (38.7)	55/149 (36.9)	0.72 ^a
Left ventricular dysfunction with reduced EF	94/204 (46.1)*	64/160 (40.0)	59/155 (38.1)	56/149 (37.6)	0.32 ^a
Chronic kidney disease	79/204 (38.7)	63/161 (39.1)	60/154 (39.0)	50/148 (33.8)	0.73 ^a
Lengthy PICU stay (30d)	90/203 (44.3)*	67/161 (41.6)	64/154 (41.6)	62/147 (42.2)	0.94 ^a

*p<0.05 (for the comparison between determinant and baseline scenario)

^aCalculated using generalized linear mixed model (GLMM, binomial distribution, logit link function) with scenarios, determinants (including baseline) and determinants*scenarios as fixed effects and respondents as random effect to account for the correlation between the 4 scenarios within respondents. Comparison of the proportions of respondents who would not prescribe iron between each determinant and baseline scenario, and comparison between the 4 scenarios according to each determinant were derived from this GLMM using linear contrasts.

EF, ejection fraction; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; PICU, pediatric intensive care unit.

Table 5. Number and proportion of respondents who would not prescribe Epo (regardless of the Hb level) according to the baseline scenario and to each determinant

Determinant	<u>Scenario 1:</u> Hemorrhagic shock	<u>Scenario 2:</u> Post-cardiac surgery (biventricular physiology)	<u>Scenario 3:</u> Post-surgery with a high risk of bleeding	<u>Scenario 4:</u> Polytrauma	p
<u>1/ Baseline scenario: respondents who would not prescribe Epo (n/ntot (%))</u>					
	145/209 (69.4)	117/162 (72.2)	119/162 (73.5)	117/156 (75)	0.61 ^a
<u>2/ Effect of the determinants: respondents who would not prescribe Epo (n/ntot (%))</u>					
Low MCV	144/198 (72.7)	115/158 (72.8)	117/152 (77.0)	114/147 (77.6)	0.56 ^a
Low ferritin level	145/199 (72.9)	115/158 (72.8)	116/151 (76.8)	113/147 (76.9)	0.65 ^a
Low reticulocytosis	123/201 (61.2)*	99/157 (63.1)*	101/153 (66.0)	94/147 (64.0)*	0.81 ^a
Asthenia	147/198 (74.2)	111/158 (70.3)	115/152 (75.7)	108/147 (73.5)	0.69 ^a
Tachycardia	146/197 (74.1)	113/157 (72.0)	113/150 (75.3)	108/147 (73.5)	0.90 ^a
Sickle cell disease	153/198 (77.3)	117/158 (74.1)	116/151 (76.8)	110/145 (75.9)	0.87 ^a
Upcoming surgery with a high risk of bleeding	112/200 (56.0)*	86/158 (54.4)*	88/152 (57.9)*	87/146 (59.6)*	0.70 ^a
Oxygen therapy	146/197 (74.5)	111/158 (70.3)	115/152 (75.7)	111/147 (75.5)	0.59 ^a
Cyanotic congenital heart disease	143/197 (72.6)	109/158 (69.0)	107/152 (70.4)	104/147 (70.8)	0.86 ^a
Left ventricular dysfunction with reduced EF	141/204 (71.6)	110/158 (69.6)	110/153 (71.9)	104/147 (70.8)	0.95 ^a
Chronic kidney disease	46/194 (22.6)*	39/159 (24.5)*	39/155 (25.2)*	45/150 (30.0)*	0.32 ^a
Lengthy PICU stay (30d)	141/194 (72.7)	106/155 (68.4)	109/151 (72.2)	106/146 (72.6)	0.74 ^a

*p<0.05 (for the change in proportion as compared with the baseline scenario)

^aCalculated using generalized linear mixed model (GLMM, binomial distribution, logit link function) with scenarios, determinants (including baseline) and determinants*scenarios as fixed effects and respondents as random effect to account for the correlation between the 4 scenarios within respondents. Comparison of the proportions of respondents who would not prescribe Epo between each determinant and baseline scenario, and comparison between the 4 scenarios according to each determinant were derived from this GLMM using linear contrasts.

EF, ejection fraction; Epo, erythropoietin; Hb, hemoglobin; MCV, mean corpuscular volume; PICU, pediatric intensive care unit.

Figure 1.

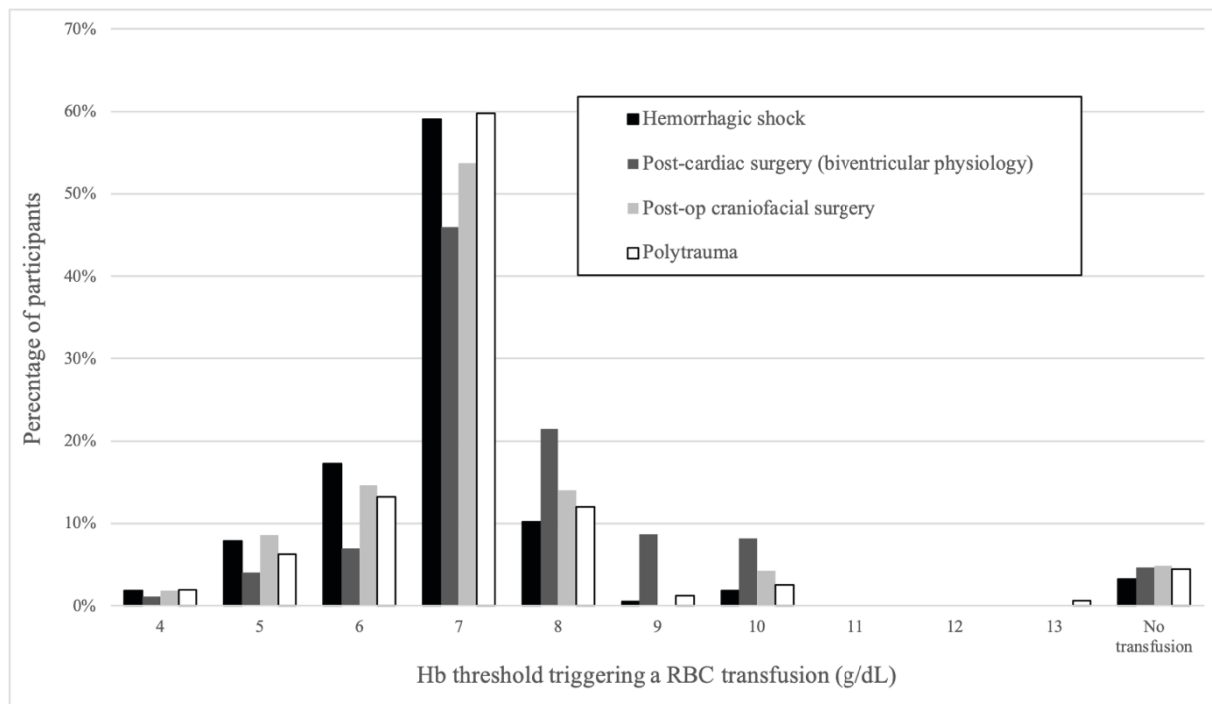
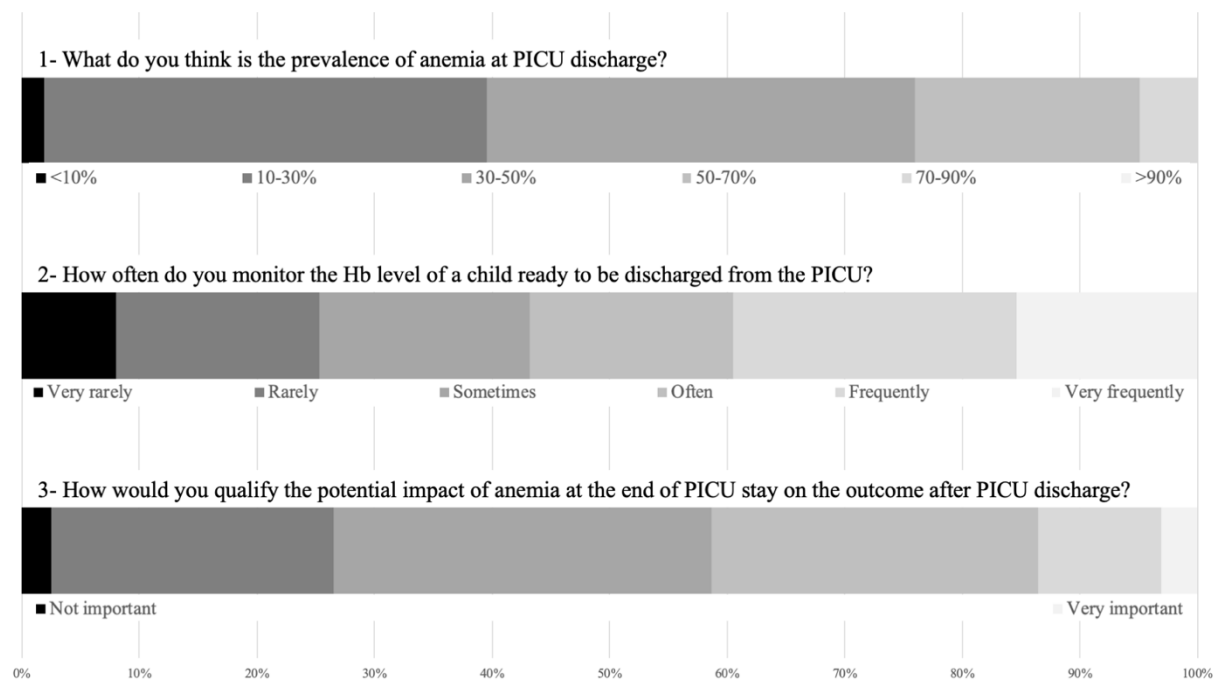


Figure 2.



Supplemental data file 1.

Il s'agit du questionnaire de l'enquête, repris en Annexe 2.

Supplemental data file 2. Stacked column charts of the use of iron to manage anemia at PICU discharge



Supplemental data file 3. Stacked column charts of the use of erythropoietin (Epo) to manage anemia at PICU discharge



7.3. Discussion

Les résultats principaux de cette enquête sont les suivants :

- Parmi les 1354 personnes contactées, 276 ont répondu (en tout ou en partie) au questionnaire, ce qui correspond à un taux de participation de 20.4%.

Nous avons exclu 59 répondants sur base de critères définis *a priori* (le protocole spécifiait l'exclusion des répondants retraités, travaillant ailleurs qu'en Europe / Amérique du Nord / Australie / Nouvelle Zélande, travaillant exclusivement en néonatalogie, travaillant exclusivement en réanimation adulte, étant toujours en formation, étant infirmiers/-ères praticiens/-ennes).

Il nous restait donc 217 répondants dont les données ont été analysées.

- La majorité des répondants travaillaient en Europe (n=115), mais le taux de participation était plus important en Amérique du Nord (40/168, 23.4%) qu'en Europe (115/1106, 10.4%) et qu'en Australie / Nouvelle Zélande (7/80, 8.8%).
- Transfusions de globules rouges :
 - o Les réanimateurs pédiatriques utilisent des stratégies transfusionnelles restrictives à la sortie de réanimation : l'Hb moyenne ($\pm$ erreur standard) justifiant la prescription d'une transfusion de globules rouges était de 69 ± 0.9 g/L pour le scénario de choc hémorragique, de 76 ± 1.0 g/L pour le scénario de chirurgie cardiaque (non cyanogène), et 70 ± 1.0 g/L pour le scénario de chirurgie non cardiaque à haut risque hémorragique, et de 70 ± 1.0 g/L pour le scénario d'enfant polytraumatisé.
 - o Les variables influençant le plus la stratégie transfusionnelle étaient la présence d'une cardiopathie cyanogène et l'existence d'une dysfonction ventriculaire gauche (augmentation moyenne de l'Hb pré-transfusionnelle allant de 18 à 23 g/L selon le scénario en cas de cardiopathie cyanogène, et de 14 à 22 g/L en cas de dysfonction ventriculaire gauche).
- Prescription de fer :
 - o Environ un tiers des participants ont répondu qu'ils ne prescriraient jamais du fer aux enfants décrits dans les scénarios de base, quel que soit le niveau d'Hb.
 - o La prescription de fer était positivement influencée par l'existence d'une microcytose ou d'un taux de ferritine bas.

- o La prescription de fer était négativement influencée en cas de tachycardie, de drépanocytose ou d'oxygénodépendance.
- Prescription d'EPO :
 - o Elle était moins commune encore que la prescription de fer, puisque 69 à 75% (selon le scénario) des participants ont répondu qu'ils ne prescriraient jamais d'EPO aux enfants décrits dans les scénarios de base, quel que soit le niveau d'Hb.
 - o La prescription d'EPO était positivement influencée par la présence d'une réticulocytose basse, d'une chirurgie programmée avec haut risque hémorragique, et (surtout) d'une insuffisance rénale chronique.
- Trois quarts des répondants estimaient que la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique est inférieure à 50%.
- L'impact de l'anémie de sortie de réanimation sur le pronostic post-réanimation était considéré comme bas par 27% des répondants, intermédiaire par 60% des répondants, et élevé par 14% des répondants.

Ces résultats nous semblent originaux, car ils représentent

- La première description des pratiques transfusionnelles (avouées et non observées) des réanimateurs pédiatriques pour la prise en charge des enfants stables et prêts à être sortis de réanimation.
- La première description de l'usage du fer en réanimation pédiatrique.
- La première description de l'usage de l'EPO en réanimation pédiatrique.

Nos résultats montrent que les réanimateurs semblent extrapoler les recommandations d'autres contextes aux enfants sur le point de sortir de réanimation :

- Pratiques transfusionnelles restrictives basées sur des études incluant des enfants durant la phase aiguë de leur séjour en réanimation.
- Prescriptions de fer basées sur les marqueurs les plus communs de la carence martiale.
- Prescriptions d'EPO basées sur les recommandations classiques de l'EPO en dehors de la réanimation.

Nous avions prévu initialement d'analyser le seuil d'Hb choisi par les participants, pour chaque scénario et pour chaque condition clinique / biologique, tant pour les globules rouges

que pour l'EPO et le fer. Toutefois, compte tenu de la proportion importante de répondants choisissant de ne jamais prescrire de l'EPO et du fer, nous avons décidé d'analyser ces 2 thérapeutiques sous forme dichotomique (prescription d'EPO oui/non, prescription de fer oui/non), car le nombre de participants proposant un seuil d'Hb pour prescrire de l'EPO ou du fer était insuffisant et rendait l'analyse du seuil d'Hb moins fiable / pertinente.

Le processus de révision a d'emblée souligné la faiblesse principale de notre enquête : le taux de participation. Ce taux de 20% était jugé comme faible par les réviseurs, avec un risque accru de manque de représentativité de l'échantillon sondé. Il nous était demandé de réaliser des analyses permettant d'évaluer la représentativité de notre échantillon ainsi que le risque de biais de non-réponse. Cette remarque était tout à fait appropriée. Hélas, nous n'avions pas la possibilité d'approfondir notre travail pour minimiser cette limite de notre étude : d'une part, l'enquête était clôturée et nous ne pouvions pas augmenter le taux de participation ; d'autre part, nous n'avions aucune information sur les non répondants, si bien que nous ne pouvions conduire aucune analyse pour évaluer la représentativité de notre échantillon et le risque de biais de non-réponse. Pour répondre aux réviseurs, nous avons conduit une revue de la littérature afin d'évaluer le taux de participation et les éventuelles mesures prises pour en évaluer l'impact dans les enquêtes récemment publiées dans plusieurs journaux d'importance en pédiatrie (*JAMA Pediatrics*, *Pediatrics*, et *Journal of Pediatrics*) et en réanimation (*Pediatric Critical Care Medicine*, *Intensive Care Medicine*, *Critical Care Medicine*, *Critical Care*, et *Annals of Intensive Care*).

Nous avons donc fait une recherche sur PubMed à l'aide des stratégies suivantes :

- *Pediatric Critical Care Medicine*: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (("Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies"[Journal]))) AND survey[Title]
- *Journaux pédiatriques*: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (((("JAMA pediatrics"[Journal]) OR "Pediatrics"[Journal]) OR "The Journal of pediatrics"[Journal]))) AND survey[Title]
- *Journaux de réanimation*: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (((("Intensive care medicine"[Journal]) OR "Critical care medicine"[Journal]) OR "Critical care (London, England)"[Journal]) OR "Annals of intensive care"[Journal]))) AND survey[Title]

Les résultats de cette recherche ont été présentés aux réviseurs sous forme d'un tableau, repris en Annexe 3. Nous avons retrouvé 76 références, dont 56 ont été incluses dans l'analyse (16 références n'étaient pas des enquêtes basées sur des questionnaires ou étaient des analyses de sous-groupe de plus larges enquêtes ; 4 références étaient des descriptions d'enquêtes historiques). Parmi celles-ci :

- 18 enquêtes (32%) n'incluent pas de taux de réponse (dénominateur inconnu).
- Les taux de réponses rapportés varient de 1.6 à 100% (médiane 48%, intervalle interquartile [36-68]%)
 - o La quasi-totalité des enquêtes (toutes sauf 1) du dernier quartile analysent des collectivités (service de réanimation pédiatrique, équipe de transport, hôpital,...) plutôt que des individus.
 - o La quasi-totalité des enquêtes (toutes sauf 1) du premier quartile analysent des individus (pédiatres réanimateurs, néonatalogues,...) plutôt que des collectivités.
- Huit enquêtes présentent la même méthodologie que la nôtre : enquêtes internationales distribuées à des individus sélectionnés selon leur adhérence à diverses sociétés nationales / internationales :
 - o Une seule de ces 8 enquêtes rapporte un taux de réponse : « approximativement 1.6% ».
 - o Les 7 autres enquêtes ne rapportent pas de taux de réponse. Leur nombre absolu de participants va de 108 à 1521.
- Seules 7 enquêtes (12%) décrivent des méthodes pour évaluer le biais de non-réponse, chacune de ces enquêtes ayant des informations sur les non répondants.

Nous avons donc conclu de notre analyse que notre taux de réponse, bien que pouvant être considéré comme faible, n'était pas hors normes en comparaison avec les enquêtes récemment publiées dans des journaux réputés en pédiatrie ou en réanimation. Certes nous n'étions pas en mesure de conduire des analyses visant à évaluer le risque de biais de non-réponse, mais seule une minorité des enquêtes récemment publiées dans notre domaine avaient pu conduire de telles analyses, grâce à une méthodologie différente de la nôtre qui leur conférait des informations sur les non répondants. Sur base de ces constatations, il nous semblait que le taux de participation de notre enquête ne pouvait à lui seul constituer un motif de rejet de notre

article. Nous avons cependant reconnu que le taux de participation était relativement bas, et que le risque de biais qu'il induisait était une limite de notre étude ; nous avons re-formulé la section « limites et forces » de notre discussion afin de répondre le plus exhaustivement possible au commentaire des réviseurs sur ce point.

Un autre point important soulevé durant le processus de révision est la possible subjectivité de la notion de « sortie de réanimation ». En effet, les critères de sortie de réanimation varient d'un centre à l'autre, et ils peuvent même varier au cours du temps au sein d'un même centre (par exemple en fonction des besoins de place en réanimation, du taux d'occupation des lits d'aval,...). Dès lors, si on interroge les réanimateurs pédiatriques sur leur prise en charge de l'anémie « au moment de la sortie de réanimation » sans plus de précision, on s'expose à un risque non négligeable de réponses difficilement interprétables car traduisant la prise en charge d'enfants anémiques à des stades différents de leur maladie ayant justifié l'admission en réanimation, stades plus ou moins proches de la phase aiguë et instable du séjour en réanimation selon le moment qui semble opportun au répondant pour proposer la sortie de réanimation. Pour réduire le risque d'un tel « biais d'interprétation », nous avons spécifié des critères objectifs pour décrire la « sortie de réanimation » de façon claire et reproductible. Ainsi, nous interrogeons les participants sur leur prise en charge de l'anémie d'un enfant décrit comme suit : « Au cinquième jour du séjour en réanimation, l'enfant est prêt à quitter le service et à être admis en salle banalisée. Il va bien, il joue et il mange de façon appropriée. Il ne requiert pas de suppléments en oxygène. Ses signes vitaux sont normaux. Son examen clinique est normal. Il ne présente aucun autre souci de santé ». Malgré cette description qui nous semblait complète, reproductible et objective, un des réviseurs craignait la persistance d'un biais lié à l'hétérogénéité de l'interprétation de la notion de « sortie de réanimation ». Il aurait préféré que nous parlions de « phase de récupération » plutôt que de « sortie de réanimation », ce qui est vraisemblablement effectivement plus approprié. Ce point devra être retenu pour la suite du programme de recherche. Ce qui est important, ce n'est pas la prise en charge de l'anémie le jour de la sortie de réanimation spécifiquement, mais plutôt durant la phase de récupération d'une maladie sévère ayant justifié un séjour en réanimation, alors que le métabolisme n'est plus soumis au stress de la phase aiguë de la maladie et que le transport en oxygène est adéquat pour satisfaire les besoins. Bien que nous pensons que la description objective et reproductible de la condition de l'enfant présentée dans notre enquête permette un bon contrôle du risque de ce « biais d'interprétation », nous avons modifié la discussion des limites de notre enquête pour mieux souligner ce point important soulevé durant le processus de révision.

8. Discussion globale des résultats

Les résultats principaux de cette thèse sont donc les suivants :

- L'anémie est fréquente à la sortie de réanimation, sa prévalence étant proche de 60%.
- L'anémie à l'admission en réanimation
 - o Est le marqueur de risque le plus important d'anémie à la sortie de réanimation, la force de cette association variant avec l'âge (interaction).
 - o Définit deux sous-populations distinctes en termes de risque d'anémie à la sortie de réanimation.
- Plusieurs marqueurs de risque indépendants d'anémie à la sortie de réanimation ont été identifiés :
 - o Enfants anémiques à l'admission :
 - Age (risque accru pour les enfants à partir de 6 mois, en comparaison avec les nouveau-nés).
 - La présence d'une ou plusieurs comorbidité(s).
 - L'absence de transfusion de globules rouges durant le séjour en réanimation.
 - Une créatininémie élevée durant le séjour en réanimation.
 - o Enfants non anémiques à l'admission :
 - Thrombocytopénie durant le séjour en réanimation.
 - Protéine C-réactive élevée durant le séjour en réanimation.
 - Transfusion de plasma durant le séjour en réanimation.
 - Besoins en inotrope et/ou vasopresseur durant le séjour en réanimation.
 - Ventilation invasive durant le séjour en réanimation.
- Les définitions usuelles de l'anémie en pédiatrie, utilisant un seuil d'Hb variable selon l'âge, ne sont peut-être pas appropriées en réanimation : les fluctuations dites « physiologiques » du taux d'Hb avec l'âge (surtout la chute d'Hb observée chez les nourrissons sains) ne sont pas retrouvées chez les patients de réanimation.

- L'anémie à la sortie de réanimation pourrait perdurer à la sortie de l'hôpital : bien que cette observation ne soit basée que sur un petit effectif, nous avons constaté que 72% des enfants anémiques à la sortie de réanimation étaient encore anémiques à la sortie de l'hôpital.
- La prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation par les réanimateurs pédiatriques est caractérisée par
 - o Une stratégie transfusionnelle restrictive.
 - o Une prescription de fer non systématique (environ un tiers des répondants n'en prescrivent jamais en cas d'anémie isolée), stimulée par la microcytose et l'hypoferritinémie, et freinée par la tachycardie, l'oxygénothérapie, et par la présence d'une drépanocytose.
 - o Un recours à l'EPO encore moins fréquent (environ trois quarts des répondants n'en prescrivent jamais en cas d'anémie isolée), stimulé par une réticulocytose basse, une chirurgie programmée avec un haut risque hémorragique, et surtout par la présence d'une insuffisance rénale chronique.
- Il existe une hétérogénéité franche dans l'évaluation de la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique par les réanimateurs pédiatriques, dans l'idée qu'ils se font de l'impact de cette anémie sur le pronostic post-réanimation, et dans la fréquence avec laquelle ils contrôlent le taux d'Hb à la sortie de réanimation.

Ces résultats, bien que novateurs compte tenu de la quasi-absence de données sur l'anémie de sortie de réanimation pédiatrique jusqu'à la publication de nos travaux (pour rappel, une seule étude canadienne monocentrique rétrospective de petit effectif et aux nombreux critères d'exclusion avait été publiée jusqu'alors), doivent être interprétés à la lumière des limites suivantes :

- Nos deux études de cohorte sont à risque de biais d'information (analyse post-hoc d'une cohorte prospective constituée à d'autres fins que notre projet de recherche ; analyse d'une cohorte rétrospective).
- Nos cohortes n'incluent que peu d'enfants admis dans le décours immédiat d'une chirurgie cardiaque : nos résultats ne sont donc vraisemblablement pas extrapolables à cette population particulière.

- Notre enquête est à risque de biais de non-réponse en raison du faible taux de participation (20%).
- L'évaluation des prescriptions de fer et d'EPO à la sortie de réanimation est à plus grand risque de biais, car plusieurs participants n'ont pas répondu à ces questions.
- Les pratiques déclarées peuvent être différentes des pratiques réelles : notre enquête peut ne pas refléter adéquatement la prise en charge réelle de l'anémie à la sortie de réanimation.

Sans négliger ces faiblesses, nous pensons néanmoins que nos résultats sont utiles car ils justifient la poursuite de la recherche sur l'anémie à la sortie de réanimation, et ils fournissent certaines bases pour construire les projets de recherches futurs :

- L'anémie est fréquente à la sortie de réanimation : la prévalence observée est un argument pour poursuivre les recherches en la matière.
- L'hétérogénéité d'évaluation de l'importance de l'anémie de réanimation (en termes de prévalence et d'impact post-réanimation) témoigne de l'absence de données solides en la matière et justifie que la recherche sur ce thème soit poursuivie.
- Nous avons eu des difficultés à définir l'anémie, nous avons dû faire des choix en partie subjectifs, et nous n'avons pas observé de fluctuations significatives du taux d'Hb en fonction de l'âge : une définition opérationnelle de l'anémie du patient de réanimation pédiatrique est nécessaire.
- Les réanimateurs pédiatriques semblent prendre en charge l'anémie de sortie de réanimation sur base de données extraites d'autres contextes (phase aiguë de la maladie justifiant l'admission en réanimation ; contextes non réanimatoires) : les stratégies optimales de prise en charge de l'anémie de sortie de réanimation doivent être déterminées.
- Les enfants anémiques et non anémiques à l'admission en réanimation sont deux sous-populations différentes : l'étude de l'anémie en réanimation nécessite de s'intéresser à ce qui se passe avant l'admission en réanimation, durant le séjour puis après la sortie de réanimation.

Si nos résultats semblent justifier la poursuite de ce programme de recherche, nous soulignons que la finalité de ce programme reste l'amélioration du pronostic post-réanimation. L'étude de l'anémie post-réanimation doit être orientée vers ce but.

9. La suite du programme de recherche

9.1. Prise en charge de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique : enquête auprès des pédiatres hospitaliers

Comme indiqué ci-dessus, nous avons conçu notre enquête afin d'évaluer non seulement la pratique des réanimateurs pédiatriques, mais également celle des pédiatres hospitaliers accueillant l'enfant dans un service hospitalier juste après sa sortie de réanimation. Il sera en effet très intéressant de comparer ces deux pratiques, qui devraient théoriquement être identiques puisque l'enfant ne change pas entre sa sortie de réanimation et son admission dans un service hospitalier. Nous suspectons cependant que les pédiatres hospitaliers utilisent des seuils transfusionnels moins restrictifs, car les stratégies transfusionnelles restrictives sont vraisemblablement plus populaires en réanimation puisque les études les encourageant y ont été conduites. Nous suspectons également que les pédiatres hospitaliers prescrivent plus facilement le fer et l'EPO, les réanimateurs pouvant être freinés dans leur prescription par l'absence de données pédiatriques concernant ces deux thérapeutiques en réanimation ainsi que par la négativité des études conduites en réanimation adulte sur l'intérêt de ces deux traitements.

Nous utiliserons le même questionnaire que celui diffusé aux réanimateurs, afin que les résultats soient strictement comparables. Nous devons cependant reconnaître que le questionnaire a été piloté pour une diffusion aux réanimateurs et non aux pédiatres hospitaliers : il est dès lors possible qu'il ne soit pas adéquatement formaté pour des médecins non réanimateurs. Il nous semble cependant que la comparaison entre les réanimateurs et les pédiatres hospitaliers ne pourra être efficace et fiable que si les questionnaires diffusés à ces deux populations sont strictement identiques.

Il nous faudra réfléchir à la population cible. Le questionnaire devra vraisemblablement être scindé en quatre parties (quatre scénarios) : en effet, par exemple, les pédiatres prenant en charge un enfant dans le décours d'une chirurgie cardiaque (scenario 2) après sa sortie de réanimation ne sont pas les mêmes que ceux qui accueillent un enfant sortant de réanimation après une chirurgie cranio-faciale complexe (scenario 3). Afin de cibler une population comparable à celle des réanimateurs ayant participé à l'enquête, nous avons demandé à chaque réanimateur participant à notre enquête de renseigner anonymement deux pédiatres hospitaliers susceptibles de prendre en charge, dans leur institution, l'enfant décrit dans chacun des quatre scénarios. Chaque participant était donc invité à nous renseigner huit pédiatres hospitaliers. Hélas, seule une trentaine de participants ont renseigné des noms de collègues,

vraisemblablement car l'enquête était déjà longue et relativement contraignante sans avoir en plus à renseigner les coordonnées de collègues susceptibles de participer.

Nous devons donc définir adéquatement nos populations cibles et le meilleur moyen de les atteindre (via des sociétés savantes ? via des contacts personnalisés en demandant aux différents investigateurs de sélectionner des participants dans leur réseau national, avec le risque évident de biais de sélection que cette démarche comporte ? échantillonnage sur un seul pays, par exemple la France, ce qui faciliterait l'identification et les contacts des candidats répondeurs, mais réduirait la validité externe de nos résultats ainsi que la fiabilité de la comparaison avec les pratiques des réanimateurs ayant participé à l'enquête et dont une proportion non négligeable est nord-américaine ? autre approche ?).

9.2. Étude ancillaire d'un large essai randomisé contrôlé international sur l'âge du sang en réanimation pédiatrique

L'étude *Age of Blood in Children in Pediatric Intensive Care Unit* (ABC-PICU), dirigée par une équipe canadienne (Marisa Tucci) et américaine (Philip Spinella), est un large essai randomisé contrôlé ayant pour objectif de déterminer si la durée d'entreposage des globules rouges a un impact sur le pronostic des enfants admis en réanimation⁷⁹. La durée d'entreposage des concentrés érythrocytaires est de 42 jours. Durant le stockage, les globules rouges subissent une série de modifications mécaniques et biochimiques qui peuvent altérer leur capacité à transporter et à délivrer l'oxygène²⁵². Plusieurs études observationnelles ont retrouvé une association indépendante entre l'âge du sang et un pronostic défavorable en réanimation. Ces considérations théoriques et ces observations cliniques ont suscité un intérêt croissant pour la potentielle problématique de l'âge du sang, si bien que des essais randomisés contrôlés ont été menés dans diverses populations (adolescents et adultes en période per- et post-opératoire de chirurgie cardiaque²⁵³, adultes admis en réanimation^{254,255}, adultes hospitalisés (quel que soit le service)²⁵⁶, enfants prématurés²⁵⁷, enfants africains avec anémie sévère et hyperlactatémie²⁵⁸). Ces différentes études n'ont pas pu démontrer la supériorité des culots globulaires « jeunes »²⁵³⁻²⁵⁷ / ont démontré la non-infériorité des culots globulaires « vieux »²⁵⁸. Aucune de ces études n'a été menée dans une population générale d'enfants gravement malades admis en réanimation. L'étude ABC-PICU pallie à ce manque : elle compare deux groupes d'enfants anémiques randomisés pour recevoir soit des globules rouges « jeunes », définis comme ayant été entreposés durant 7 jours ou moins, soit des globules rouges délivrés selon les pratiques habituelles (durée d'entreposage moyenne attendue pour ce groupe : 17 à 21 jours). Le critère

de jugement principal est la dysfonction d'organe nouvelle ou progressive (*New or Progressive Multiple Organ Dysfunction Syndrome, NPMODS*). L'inclusion des patients est terminée, les analyses ont été conduites et le manuscrit est en cours de soumission, si bien que les résultats devraient être disponibles prochainement.

Nous avons sollicité le comité de pilotage de l'étude ABC-PICU afin de pouvoir mener une étude ancillaire consistant à évaluer la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation, ses marqueurs de risque, et la cinétique du taux d'Hb durant le séjour en réanimation. En effet, le protocole d'ABC-PICU prévoit la collecte du taux d'Hb à différents moments : jours « réanimation » 1, 2, 5, 12, 16, 18 et jour de sortie de réanimation, ainsi que jours « post-randomisation » 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 et 28. Ces différentes collectes du taux d'Hb nous permettront d'apprécier finement sa cinétique lors du séjour en réanimation, nous permettant de préciser l'évolution de l'anémie des enfants transfusés durant leur séjour en réanimation. En fonction de la durée moyenne de séjour en réanimation, nous aurons également des informations sur l'évolution de l'Hb après la sortie de réanimation, puisque le taux d'Hb est collecté jusqu'à 28 jours après la randomisation. De plus, les dysfonctions d'organes sont documentées à la sortie de l'hôpital, ce qui nous permettra d'avoir une évaluation (bien que minime) du pronostic post-réanimation à court terme.

Notre demande d'étude ancillaire a été acceptée par le comité de pilotage en février 2015. Nous pourrions débiter les analyses une fois que l'étude princeps aura été publiée.

9.3. Étude internationale multicentrique de prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation pédiatrique

Comme expliqué plus haut, nos études sur la prévalence et les marqueurs de risque de l'anémie à la sortie de réanimation souffrent de certaines limites dont les suivantes :

- Notre étude canadienne est une analyse post-hoc d'une base de données monocentrique collectée à d'autres fins, et la variable dépendante a dû être collectée rétrospectivement.
- Notre étude française est rétrospective.

Une étude de prévalence multicentrique et internationale permettrait d'évaluer la fréquence de l'anémie à la sortie de réanimation avec un risque de biais extrêmement réduit. Nous avons rédigé une première version de protocole pour une telle étude, dans laquelle nous associerions la détermination de la prévalence de l'anémie de sortie de réanimation à celle de ses marqueurs de risque. Stricto sensu, cette étude serait donc une étude de prévalence couplée

à une collecte rétrospective des données d'admission et de séjour en réanimation. Dans notre protocole, nous proposons d'attribuer aux centres participants, de façon aléatoire, des jours durant lesquels ils incluraient tous les patients sortant vivants de réanimation. L'intérêt de l'étude de l'anémie de sortie réside dans sa possible association avec le pronostic post-réanimation, ce qui n'est évidemment pas relevant pour les enfants qui ne survivent pas au séjour en réanimation, d'où la proposition de n'inclure que les enfants sortant vivants de réanimation. S'agissant d'une étude observationnelle, aucun prélèvement sanguin à des fins de recherche ne serait effectué, et les enfants pour lesquels une Hb de sortie n'est pas disponible devraient soit être exclus, soit bénéficier d'une mesure non invasive de l'Hb.

Si la prévalence de l'anémie à la sortie de réanimation est de 50%, nous devons inclure 385 patients pour l'estimer avec une probabilité d'erreur aléatoire de 5%. Dans l'étude nord-américaine multicentrique de Bateman et collaborateurs sur l'anémie et les transfusions de globules rouges en réanimation pédiatrique, 5570 admissions ont eu lieu durant les 204 jours d'études pour les 30 services de réanimations pédiatriques participants, ce qui correspond à un taux d'admission moyen d'approximativement 1 patients par service et par jour³². Dans l'étude PlasmaTV de Karam et collaborateurs, 13192 enfants ont été admis dans les 101 services de réanimation pédiatrique participant durant les 30 jours d'étude, correspondant à environ 4 patients admis par service et par jour²¹⁰. Dans l'étude P3T de Nellis et collaborateurs, 82 services ont admis 16934 patients durant 6 semaines chacun, donnant un taux d'admission moyen de 4.9 patients par jour et par service²⁵⁹. Sur base de ces chiffres, et considérant que le nombre d'enfants est globalement stable dans chaque service de réanimation (et donc que le nombre d'enfants sortants est égal au nombre d'enfants admis), on peut estimer un taux de sortie moyen à 3.3 patients / service / jour. Le nombre de jours d'inclusion serait donc de 385 / 3.3 soit environ 117 jours au total. Le nombre de jours d'inclusion par centre dépendrait bien entendu du nombre de centres participants : plus il serait élevé, plus la charge de travail par centre serait réduite.

L'idéal serait de collecter également des données après la sortie de réanimation, d'autant que d'aucuns penseront peut-être qu'une étude de prévalence seule n'a que peu d'intérêt compte tenu des données épidémiologiques que nous venons de publier. Mais la collecte de données post-réanimation alourdirait considérablement la charge de travail, et il deviendrait vraisemblablement illusoire de vouloir conduire une telle étude sans obtenir des fonds de recherche.

Ce projet d'étude de prévalence doit donc certainement être discuté, notamment au sein de groupes de recherche clinique en réanimation pédiatrique comme celui du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques ou celui du Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Une fois le projet affiné, des fonds devront être cherchés afin de permettre sa concrétisation.

9.4. Autres idées de recherche

Comme discuté dans notre introduction, les questions de recherche sont nombreuses. Nous en proposons ici quelques-unes, de façon non exhaustive.

9.4.1. Étiologie de l'anémie de sortie de réanimation.

L'étude de l'étiologie de l'anémie de sortie de réanimation est indispensable pour décider des thérapeutiques qui pourraient être utilisées si cette anémie devait être traitée. C'est ainsi que le métabolisme martial de l'enfant admis en réanimation devrait être étudié, en adressant notamment les questions suivantes :

- Comment évaluer les réserves en fer de l'enfant admis en réanimation ?
- Comment évaluer l'utilisation des réserves en fer durant le séjour en réanimation ?
- Quels marqueurs utiliser pour suivre l'état des réserves en fer durant le séjour puis après le séjour en réanimation ?
- Quelle est la cinétique de l'hepcidine chez les enfants admis en réanimation et quelles sont les variables qui déterminent cette cinétique (notamment rôle de l'inflammation) ?

De même, l'érythropoïèse de l'enfant admis en réanimation mérite d'être étudiée :

- Quelle est la cinétique de l'EPO durant puis après le séjour en réanimation pédiatrique ?
- La réponse réticulocytaire est-elle adéquatement reliée au taux d'EPO circulante ? Si non, quelles sont les causes de cette sidération médullaire (notamment rôle de l'inflammation) ?

Enfin, il serait peut-être utile de s'intéresser à l'acide folique et à la vitamine B12, dont les carences peuvent contribuer au développement d'une anémie et peuvent être facilement suppléées par voie orale²⁶⁰.

9.4.2. Anémie et pronostic post-réanimation

Il est impératif d'évaluer le lien entre l'anémie et le pronostic post-réanimation. L'évaluation pronostique peut inclure des mesures neutres et objectives, comme par exemple la durée de séjour hospitalier, la persistance des dysfonctions d'organes, la mortalité hospitalière ou encore la consommation des ressources médicales ou financières dans le décours du séjour en réanimation. En outre, et c'est particulièrement important dans l'étude de l'anémie et de son traitement compte tenu des liens rapportés entre anémie et altération de la qualité de vie, elle doit inclure des mesures des symptômes d'un patient, de son état mental global, de son fonctionnement. Ces mesures, systématiquement influencées par le jugement humain compte tenu de leur nature, sont appelées les *clinical outcome assessments*. On en distingue 4 types : les *patient-reported outcomes* (PROs), les *clinician-reported outcomes* (ClinROs), les *observer-reported outcomes* (ObsROs), et les *performance outcomes* (PerfOs)²⁶¹. Les PROs sont des marqueurs pronostiques directement rapportés par le patient lui-même et non par un observateur ; ils peuvent inclure par exemple une évaluation de sa santé générale par le patient, de sa qualité de vie, de sa satisfaction des soins reçus ou encore de ses symptômes²⁶². L'évaluation des PROs en pédiatrie nécessite des outils spécifiques adaptés au stade de développement de l'enfant, que ces outils fassent intervenir un observateur extérieur (le plus souvent les parents) ou non²⁶³. La notion de PROs a pris beaucoup d'importance durant ces dernières années, et des recommandations sont disponibles pour leur utilisation adéquate en recherche clinique, ainsi que pour leur utilisation en pédiatrie^{262,264-266}. Des données récentes indiquent cependant que les PROs rapportés dans les études évaluant les traitements de l'anémie, conduites majoritairement chez des patients oncologiques, sont multiples, et qu'il existe une grande variabilité et une faible qualité dans la manière dont ils sont décrits²⁶⁷. L'évaluation de marqueurs pronostiques centrés sur le patient est certainement nécessaire dans l'étude de l'anémie post-réanimation. Dans un premier temps cependant, le choix d'outils fiables, reproductibles et adaptés à la population pédiatrique, ainsi que des recommandations concernant leur utilisation et la description des données fournies sont des prérequis à considérer.

Le syndrome post-réanimation (*post-intensive care syndrome*) est une entité qui englobe les dysfonctionnements physiques, cognitifs, émotionnels et sociaux qui peuvent persister après un séjour en réanimation²⁶⁸. Ce syndrome a initialement été décrit chez l'adulte, mais de plus en plus de données indiquent qu'il se développe également chez l'enfant, avec des spécificités qui lui sont propres (enfant en croissance, impact social possiblement plus important (répercussions sur la scolarité notamment), impact familial différent (on parle de syndrome post-réanimation familial), ...)²⁶⁹. Dans leur récente revue sur ce syndrome en pédiatrie,

Watson et collaborateurs décrivent que les données disponibles dans la littérature sont pauvres et que des recherches sont impératives dans ce domaine compte tenu de la réduction drastique de la mortalité en réanimation pédiatrique. Ils synthétisent les caractéristiques du syndrome post-réanimation pédiatrique déjà décrites dans la littérature, notamment²⁷⁰ :

- Dysfonctions physiques : dysfonction respiratoire, douleur, mobilité réduite, difficultés d'alimentation. Ces dysfonctions peuvent être prolongées : il a été décrit que 9% des enfants préalablement sains nécessitent encore une aide quotidienne 3 ans après leur séjour en réanimation.
- Dysfonctions cognitives : les données sont moins nombreuses et moins généralisables (populations spécifiques) que pour les dysfonctions physiques ; cependant, un quotient intellectuel plus bas et des déficits modérés à sévères de l'attention et de la mémoire sont couramment décrits et affectent les performances scolaires en comparaison à des contrôles sains.
- Dysfonction psychologique : notamment syndrome de stress post-traumatique, anxiété, irritabilité, troubles du comportement.

Les causes de ce syndrome sont vraisemblablement multiples et intriquées. Cependant, compte tenu de l'importance de l'Hb dans le fonctionnement des organes (de par son rôle de transporteur d'oxygène), et compte tenu de l'association décrite entre anémie et mauvais pronostic fonctionnel dans diverses pathologies, il est licite de s'interroger sur le rôle éventuel de l'anémie dans la genèse de ce syndrome post-réanimation.

Enfin, nous sommes convaincus que l'étude de l'anémie et du pronostic post-réanimation sera grandement facilitée par la constitution de consultations de suivi post-réanimation, certainement trop peu développées à l'heure actuelle.

9.4.3. Étude des interventions thérapeutiques

S'il est avéré que l'anémie à la sortie de réanimation est associée à un mauvais pronostic, il faudra déterminer le(s) meilleur(s) moyen(s) pour la prendre en charge :

- Quelle(s) stratégie(s) transfusionnelle(s) ?
- Administration de fer : pour quels patients, quelle posologie, quelle forme, quelle voie d'administration, quelle durée de traitement ?
- Administration d'EPO : pour quels patients, quelle posologie, quelle voie d'administration, quelle durée de traitement ?

- A plus long terme, essentiellement sur base de recherches en cours chez les adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique : autres thérapeutiques ?
 - o Les stabilisateurs du HIF : le HIF est une protéine dont la synthèse est induite par l'hypoxie et qui active non seulement la transcription du gène de l'EPO, mais également celle de plusieurs gènes impliqués dans le métabolisme martial, résultant en une érythropoïèse coordonnée impliquant la stimulation de la production endogène d'EPO, l'augmentation de la disponibilité du fer pour les pro-érythrocytes (notamment par le biais d'une réduction du taux d'hepcidine), et l'accélération de la maturation des érythrocytes riches en Hb²⁷¹. L'expression quantitative et qualitative (différentes isoformes) du HIF varie d'un organe à l'autre : il est donc possible que la réponse aux thérapeutiques ciblant le HIF soit inégale d'un organe à l'autre²⁷¹. Le HIF est dégradé via l'action d'une prolyl-hydroxylase, enzyme qui peut être inhibée par les molécules appartenant à la catégorie des « inhibiteurs des prolyl-hydroxylase du facteur induit par l'hypoxie »²⁷². Cette classe thérapeutique inclut notamment le roxadustat, qui s'est récemment révélé supérieur à un placebo pour augmenter l'Hb chez des patients chinois en insuffisance rénale chronique anémiques et non dialysés²⁷³, et non inférieur à l'EPO pour augmenter l'Hb chez des patients chinois en insuffisance rénale chronique anémiques et dialysés²⁷⁴. Bien que de nombreuses questions soient encore en suspens (généralisabilité des résultats à d'autres populations ; reproductibilité des résultats dans des échantillons de plus grande taille ; effets secondaires néfastes de la stabilisation du HIF (rôles non érythropoïétiques du HIF : glucorégulation, angiogenèse...); effet sur l'évolution des patients (*outcomes*) ; ...) et que d'autres études soient attendues, cette classe thérapeutique pourrait révolutionner le traitement de l'anémie des patients en insuffisance rénale chronique^{272,275}. Son intérêt dans la prise en charge de l'anémie du patient de réanimation méritera peut-être d'être étudié dans le futur.
 - o Inhibition de l'hepcidine : différentes stratégies visant à réduire l'activité de l'hepcidine, soit directement (anticorps dirigés contre l'hepcidine), soit indirectement (inhibiteurs de la transcription du gène de l'hepcidine ; promoteurs de la résistance de la ferroportine à l'action de l'hepcidine) sont en cours d'investigation dans la prise en charge de l'anémie chronique

(inflammatoire) de l'adulte^{160,272}. Leur utilité chez l'enfant, et particulièrement l'enfant admis en réanimation, reste bien entendu totalement théorique à l'heure actuelle.

Il faudra par ailleurs déterminer le degré d'anémie à partir duquel un traitement est nécessaire, ainsi que le degré de correction qui doit être visé dans la prise en charge de l'anémie post-réanimation. En effet, il est possible qu'il soit inapproprié de viser une correction totale de l'Hb : ainsi, chez les adultes en insuffisance rénale chronique, non seulement la correction totale de l'anémie ne serait pas plus efficace que la correction partielle en termes de pronostic cardiovasculaire^{276,277}, mais elle s'accompagnerait en outre d'un risque accru de complications (décès, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, décompensation cardiaque congestive)^{277,278}. Diverses hypothèses sont avancées pour expliquer cette constatation²⁷⁹ : une correction complète de l'anémie s'accompagnerait d'une hausse de la pression artérielle qui pourrait être nuisible, l'augmentation de la viscosité sanguine induite par la correction de l'anémie pourrait être dommageable (notamment risque thrombotique accru), l'anémie pourrait être néphro-protectrice et sa correction pourrait accélérer la glomérulosclérose, ou encore la correction totale de l'anémie pourrait exposer les patients à des doses accrues de fer qui pourraient être toxiques. Il est également possible que des doses d'EPO trop importantes soient nuisibles (toxicité médicamenteuse), ou encore que la nocivité apparente de la normalisation de l'Hb soit la conséquence de défauts méthodologiques et ne soit pas réelle²⁸⁰.

En outre, il faudra considérer l'hétérogénéité des patients : le taux d'Hb qui convient à un patient n'est pas forcément adapté pour un autre. L'identification d'éventuelles sous-populations de patients ayant un risque et une tolérance d'anémie propres est importante dans la réflexion sur la meilleure stratégie préventive et thérapeutique à proposer pour tel ou tel groupe de patients. La distinction de sous-groupes pourrait également être basée sur la réponse à certaines thérapeutiques : ainsi, chez les patients adultes en insuffisance rénale chronique et recevant de l'EPO, une réponse hématopoïétique faible est associée à un risque accru de décès ou de complications cardiovasculaires²⁸¹. Il est possible que l'EPO soit responsable de ces complications (une mauvaise réponse hématopoïétique impliquant la majoration des doses d'EPO). Il est également possible qu'une faible réponse hématopoïétique soit un marqueur de gravité identifiant des patients plus à risque d'évolution péjorative.

Les réponses à ces questions ne pourront pas être obtenues par une démarche individuelle. Comme pour tant d'autres domaines, l'étude de l'anémie en réanimation pédiatrique nécessite impérativement des collaborations internationales au sein de réseaux dont

les membres partagent expertise et idées de recherche pour atteindre des objectifs communs. C'est sous l'impulsion du Professeur Jacques Lacroix de l'Université de Montréal qu'un tel réseau est en train de se constituer pour l'étude de l'anémie en réanimation pédiatrique, réseau regroupant actuellement des réanimateurs et hématologues pédiatriques exerçant au Canada, en France, au Royaume-Uni ou en Belgique et ouvert à tout chercheur désireux de s'investir dans l'étude de l'anémie. Il est par ailleurs nécessaire que tout réseau de chercheurs collabore étroitement avec les Sociétés Savantes nationales et internationales. Dans notre domaine, citons l'importance du Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), du Pediatric Lung Injury and Sepsis Investigators network (PALISI network) et de BloodNet (Pediatric Critical Care Blood Research Network). C'est par le biais de ces réseaux et groupes de recherche internationaux que les réponses aux questions soulevées pourront être trouvées.

10. Conclusions

L'anémie est une problématique majeure de santé publique à travers le monde, qui n'épargne pas les enfants admis en réanimation pédiatrique. En effet, nombre d'entre eux sont anémiques lorsqu'ils sont admis en réanimation, ou deviennent anémiques durant leur séjour en réanimation. Les travaux menés dans le cadre de cette thèse confirment ce qui n'était que suspecté jusqu'ici : l'anémie est également fortement prévalente à la sortie de réanimation, affectant 60% des enfants inclus dans les cohortes que nous avons étudiées. Cette prévalence élevée justifie à elle seule que l'on s'intéresse davantage à cette potentielle problématique. La clef de voûte de l'ensemble du programme de recherche sur l'anémie « post-réanimation » est son lien éventuel, physiologiquement plausible, avec le pronostic post-réanimation. La qualité de vie après une maladie grave ayant justifié un séjour en réanimation doit être une cible prioritaire pour tous les réanimateurs pédiatriques. C'est pour cette raison que nous sommes convaincus de l'intérêt de poursuivre la recherche pour mieux connaître l'anémie du patient gravement malade : identifier ses causes, son évolution dans le temps, son lien avec le pronostic à court, moyen et long terme (notamment le pronostic fonctionnel) ; déterminer les stratégies préventives qui peuvent être mises en place pour réduire son risque de survenue ; rechercher les thérapeutiques optimales pour la prendre en charge et évaluer les effets de ces thérapeutiques sur l'anémie elle-même, mais aussi (et surtout) sur le pronostic à court, moyen et long terme sont autant d'objectifs qui doivent animer les chercheurs qui s'intéressent à cette question.

Les travaux repris dans cette thèse fournissent des données épidémiologiques méconnues jusqu'alors, qui – nous l'espérons – serviront de signaux pour sensibiliser notre communauté médicale à l'anémie de l'enfant gravement malade, et qui aideront à la justification puis à la construction des projets de recherche à venir.

11. Bibliographie

1. Kornberg H. Krebs and his trinity of cycles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; **1**(3): 225-8.
2. Winslow RM. Oxygen: the poison is in the dose. *Transfusion* 2013; **53**(2): 424-37.
3. Boveris DL, Boveris A. Oxygen delivery to the tissues and mitochondrial respiration. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library* 2007; **12**: 1014-23.
4. Miserocchi G, Bartesaghi M. Pathophysiological alterations in oxygen delivery to the tissues. *Transfus Apher Sci* 2011; **45**(3): 291-7.
5. Roberson RS, Bennett-Guerrero E. Impact of red blood cell transfusion on global and regional measures of oxygenation. *Mt Sinai J Med* 2012; **79**(1): 66-74.
6. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; **40**(12): 1795-815.
7. Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; **31**(12 Suppl): S658-67.
8. Eichelbronner O, D'Almeida M, Sielenkamper A, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Increasing P(50) does not improve DO(2)CRIT or systemic VO(2) in severe anemia. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2002; **283**(1): H92-101.
9. Balaban DY, Duffin J, Preiss D, et al. The in-vivo oxyhaemoglobin dissociation curve at sea level and high altitude. *Respiratory physiology & neurobiology* 2013; **186**(1): 45-52.
10. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2013; **3**(3): a011858.
11. Srinivasan AJ, Morkane C, Martin DS, Welsby IJ. Should modulation of p50 be a therapeutic target in the critically ill? *Expert Rev Hematol* 2017; **10**(5): 449-58.
12. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**(11): 1095-101.
13. Cortazzo JA, Lichtman AD. Methemoglobinemia: a review and recommendations for management. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; **28**(4): 1043-7.

14. Mairbaurl H, Weber RE. Oxygen transport by hemoglobin. *Compr Physiol* 2012; **2**(2): 1463-89.
15. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968; **405**: 5-37.
16. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; **107**(5): 1747-50.
17. Natvig K. Studies on hemoglobin values in Norway. V. Hemoglobin concentration and hematocrit in men aged 15-21 years. *Acta Med Scand* 1966; **180**(5): 613-20.
18. Kilpatrick GS, Hardisty RM. The prevalence of anaemia in the community. A survey of a random sample of the population. *Br Med J* 1961; **1**(5228): 778-82.
19. De Leeuw NK, Lowenstein L, Hsieh YS. Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 1966; **45**(4): 291-315.
20. Sturgeon P. Studies of iron requirements in infants. III. Influence of supplemental iron during normal pregnancy on mother and infant. A The mother. *British journal of haematology* 1959; **5**(1): 31-44.
21. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Kozek-Langeneker S, et al. 'Fit to fly': overcoming barriers to preoperative haemoglobin optimization in surgical patients. *British journal of anaesthesia* 2015; **115**(1): 15-24.
22. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003; **101**(9): 3359-64.
23. Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
24. Cappellini MD, Motta I. Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Seminars in hematology* 2015; **52**(4): 261-9.
25. Sherriff A, Emond A, Hawkins N, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. ALSPAC Children in Focus Study Team. *Archives of disease in childhood* 1999; **80**(2): 153-7.
26. Jopling J, Henry E, Wiedmeier SE, Christensen RD. Reference ranges for hematocrit and blood hemoglobin concentration during the neonatal period: data from a multihospital health care system. *Pediatrics* 2009; **123**(2): e333-7.

27. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al. Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: a systematic analysis of population-representative data. *The Lancet Global health* 2013; **1**(1): e16-25.
28. Vincent JL, Baron JF, Reinhart K, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA* 2002; **288**(12): 1499-507.
29. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med* 2004; **32**(1): 39-52.
30. Corwin HL, Napolitano LM. Anemia in the critically ill: do we need to live with it?*. *Crit Care Med* 2014; **42**(9): 2140-1.
31. Thomas J, Jensen L, Nahirniak S, Gibney RT. Anemia and blood transfusion practices in the critically ill: a prospective cohort review. *Heart & lung : the journal of critical care* 2010; **39**(3): 217-25.
32. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**(1): 26-33.
33. Demaret P, Karam O, Tucci M, et al. Anemia at pediatric intensive care unit discharge: prevalence and risk markers. *Annals of intensive care* 2017; **7**(1): 107.
34. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin* 2012; **28**(3): 333-43, v.
35. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood* 2018.
36. Hayden SJ, Albert TJ, Watkins TR, Swenson ER. Anemia in critical illness: insights into etiology, consequences, and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **185**(10): 1049-57.
37. Houston DS. Hepcidin and the Anemia of Critical Illness. *Crit Care Med* 2018; **46**(6): 1030-1.
38. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hepcidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology* 2011; **114**(3): 688-94.

39. Darveau M, Denault AY, Blais N, Notebaert E. Bench-to-bedside review: iron metabolism in critically ill patients. *Crit Care* 2004; **8**(5): 356-62.
40. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, et al. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *British journal of haematology* 2013; **161**(5): 639-48.
41. Ganz T. Anemia of Inflammation. *N Engl J Med* 2019; **381**(12): 1148-57.
42. Sihler KC, Napolitano LM. Anemia of inflammation in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2008; **23**(5): 295-302.
43. Rajendran G, Bothma P, Brodbeck A. Intravascular haemolysis and septicaemia due to *Clostridium perfringens* liver abscess. *Anaesthesia and intensive care* 2010; **38**(5): 942-5.
44. Trippaerts M, Demaret P, Lombet J, Chantraine JM, Fraipont V, Damas F. [The hemolytic uremic syndrome: prime reason for acute renal failure in children]. *Revue medicale de Liege* 2005; **60**(9): 729-36.
45. Yuan S, Tsukahara E, De La Cruz K, Kelly RB. How we provide transfusion support for neonatal and pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Transfusion* 2013; **53**(6): 1157-65.
46. Mayer B, Yurek S, Salama A. Piperacillin-induced immune hemolysis: new cases and a concise review of the literature. *Transfusion* 2010; **50**(5): 1135-8.
47. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert opinion on drug safety* 2009; **8**(1): 73-9.
48. Gauvin F, Toledano B, Champagne J, Lacroix J. Reactive hemophagocytic syndrome presenting as a component of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2000; **28**(9): 3341-5.
49. Valentine SL, Bateman ST. Identifying factors to minimize phlebotomy-induced blood loss in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2012; **13**(1): 22-7.
50. Muchnik E, Kaplan J. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for anemia. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; **20**(5): 645-56.
51. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: anaemia or transfusion? *British journal of anaesthesia* 2011; **107** Suppl 1: i41-59.
52. Kromker M, Lauscher P, Kertscho H, Zacharowski K, Rosenberger P, Meier J. Anemia tolerance during normo-, hypo-, and hypervolemia. *Transfusion* 2017; **57**(3): 613-21.

53. Lauscher P, Kertscho H, Schmidt O, et al. Determination of organ-specific anemia tolerance. *Crit Care Med* 2013; **41**(4): 1037-45.
54. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion* 2002; **42**(7): 812-8.
55. Shander A, Javidroozi M, Naqvi S, et al. An update on mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion (CME). *Transfusion* 2014; **54**(10 Pt 2): 2688-95; quiz 7.
56. Lackritz EM, Campbell CC, Ruebush TK, 2nd, et al. Effect of blood transfusion on survival among children in a Kenyan hospital. *Lancet* 1992; **340**(8818): 524-8.
57. Lackritz EM, Hightower AW, Zucker JR, et al. Longitudinal evaluation of severely anemic children in Kenya: the effect of transfusion on mortality and hematologic recovery. *AIDS* 1997; **11**(12): 1487-94.
58. English M, Ahmed M, Ngando C, Berkley J, Ross A. Blood transfusion for severe anaemia in children in a Kenyan hospital. *Lancet* 2002; **359**(9305): 494-5.
59. Maitland K, Olupot-Olupot P, Kiguli S, et al. Transfusion Volume for Children with Severe Anemia in Africa. *N Engl J Med* 2019; **381**(5): 420-31.
60. Maitland K, Kiguli S, Olupot-Olupot P, et al. Immediate Transfusion in African Children with Uncomplicated Severe Anemia. *N Engl J Med* 2019; **381**(5): 407-19.
61. Mayer K, Trzeciak S, Puri NK. Assessment of the adequacy of oxygen delivery. *Current opinion in critical care* 2016; **22**(5): 437-43.
62. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993; **270**(14): 1724-30.
63. Baenziger O, Keel M, Bucher HU, Wolf M. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy--a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med Biol* 2009; **645**: 161-6.
64. Lauscher P, Kertscho H, Raab L, Habler O, Meier J. Changes in heart rate variability across different degrees of acute dilutional anemia. *Minerva Anesthesiol* 2011; **77**(10): 943-51.

65. Carlesso E, Taccone P, Gattinoni L. Gastric tonometry. *Minerva Anesthesiol* 2006; **72**(6): 529-32.
66. De Georgia MA. Brain Tissue Oxygen Monitoring in Neurocritical Care. *J Intensive Care Med* 2015; **30**(8): 473-83.
67. Typpo KV, Wong HR, Finley SD, Daniels RC, Seely AJ, Lacroix J. Monitoring Severity of Multiple Organ Dysfunction Syndrome: New Technologies. *Pediatr Crit Care Med* 2017; **18**(3_suppl Suppl 1): S24-S31.
68. Doctor A, Cholette JM, Remy KE, et al. Recommendations on RBC transfusion in general critically ill children based on hemoglobin and/or physiologic thresholds from the pediatric critical care transfusion and anemia expertise initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; **19**(9S Suppl 1): S98-S113.
69. Khamiees M, Raju P, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Predictors of extubation outcome in patients who have successfully completed a spontaneous breathing trial. *Chest* 2001; **120**(4): 1262-70.
70. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care* 2009; **13**(3): R89.
71. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; **111**(16): 2042-9.
72. Rasmussen L, Christensen S, Lenler-Petersen P, Johnsen SP. Anemia and 90-day mortality in COPD patients requiring invasive mechanical ventilation. *Clin Epidemiol* 2011; **3**: 1-5.
73. Starr DP. Blood : an epic history of medicine and commerce. 3rd ed. New York: HarperCollins; 2002.
74. Scott KL, Lecak J, Acker JP. Biopreservation of red blood cells: past, present, and future. *Transfus Med Rev* 2005; **19**(2): 127-42.
75. Mollison PL. The introduction of citrate as an anticoagulant for transfusion and of glucose as a red cell preservative. *British journal of haematology* 2000; **108**(1): 13-8.
76. Hess JR. An update on solutions for red cell storage. *Vox Sang* 2006; **91**(1): 13-9.
77. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique - Transfusion de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives (2014). Téléchargeable via le lien

suivant: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2016520/fr/argumentaire-scientifique-transfusion-de-globules-rouges-homologues-produits-et-examens-immuno-hematologiques.

78. Tinmouth A, Fergusson D, Yee IC, Hebert PC, Investigators A, Canadian Critical Care Trials G. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; **46**(11): 2014-27.
79. Tucci M, Lacroix J, Fergusson D, et al. The age of blood in pediatric intensive care units (ABC PICU): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018; **19**(1): 404.
80. Beekman RH, Tuuri DT. Acute hemodynamic effects of increasing hemoglobin concentration in children with a right to left ventricular shunt and relative anemia. *Journal of the American College of Cardiology* 1985; **5**(2 Pt 1): 357-62.
81. Cholette JM, Willems A, Valentine SL, et al. Recommendations on RBC Transfusion in Infants and Children With Acquired and Congenital Heart Disease From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; **19**(9S Suppl 1): S137-S48.
82. Bougle A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Annals of intensive care* 2013; **3**(1): 1.
83. Desjardins P, Turgeon AF, Tremblay MH, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care* 2012; **16**(2): R54.
84. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, et al. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol* 2011; **108**(8): 1108-11.
85. Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J* 2013; **165**(6): 964-71 e1.
86. Docherty AB, O'Donnell R, Brunskill S, et al. Effect of restrictive versus liberal transfusion strategies on outcomes in patients with cardiovascular disease in a non-cardiac surgery setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; **352**: i1351.
87. Dwyre DM, Fernando LP, Holland PV. Hepatitis B, hepatitis C and HIV transfusion-transmitted infections in the 21st century. *Vox Sang* 2011; **100**(1): 92-8.

88. Laperche S, Lefrere JJ, Morel P, Pouchol E, Pozzetto B. [Blood transfusion: control of infectious risks]. *Presse Med* 2015; **44**(2): 189-99.
89. Mintz PD. Nishot: on target, but there's no magic bullet. *American journal of clinical pathology* 2001; **116**(6): 802-5.
90. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesthesia and analgesia* 2009; **108**(3): 759-69.
91. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion* 2017; **57**(1): 195-206.
92. Pagliaro P, Rebullia P. Transfusion recipient identification. *Vox Sang* 2006; **91**(2): 97-101.
93. Moore FA, Sauaia A, Moore EE, Haenel JB, Burch JM, Lezotte DC. Postinjury multiple organ failure: a bimodal phenomenon. *J Trauma* 1996; **40**(4): 501-10; discussion 10-2.
94. Semple JW, Rebetz J, Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood* 2019; **133**(17): 1840-53.
95. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc* 1973; **5**(1): 253-9.
96. Toy P, Gajic O, Bacchetti P, et al. Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors. *Blood* 2012; **119**(7): 1757-67.
97. Andrzejewski C, Jr., Casey MA, Popovsky MA. How we view and approach transfusion-associated circulatory overload: pathogenesis, diagnosis, management, mitigation, and prevention. *Transfusion* 2013; **53**(12): 3037-47.
98. Demaret P, Tucci M, Karam O, Trottier H, Ducruet T, Lacroix J. Clinical Outcomes Associated With RBC Transfusions in Critically Ill Children: A 1-Year Prospective Study. *Pediatr Crit Care Med* 2015.
99. White M, Barron J, Gornbein J, Lin JA. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units? *Pediatr Crit Care Med* 2010; **11**(4): 464-8.
100. Hebert PC, Wells G, Martin C, et al. Variation in red cell transfusion practice in the intensive care unit: a multicentre cohort study. *Crit Care* 1999; **3**(2): 57-63.

101. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; **340**(6): 409-17.
102. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; **356**(16): 1609-19.
103. Willems A, Harrington K, Lacroix J, et al. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. *Crit Care Med* 2010; **38**(2): 649-56.
104. Rouette J, Trottier H, Ducruet T, Beaunoyer M, Lacroix J, Tucci M. Red blood cell transfusion threshold in postsurgical pediatric intensive care patients: a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2010; **251**(3): 421-7.
105. Karam O, Tucci M, Ducruet T, Hume HA, Lacroix J, Gauvin F. Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**(5): 512-8.
106. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med* 2017; **377**(22): 2133-44.
107. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; **304**(14): 1559-67.
108. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014; **371**(15): 1381-91.
109. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013; **368**(1): 11-21.
110. Cholette JM, Rubenstein JS, Alfieris GM, Powers KS, Eaton M, Lerner NB. Children with single-ventricle physiology do not benefit from higher hemoglobin levels post cavopulmonary connection: results of a prospective, randomized, controlled trial of a restrictive versus liberal red-cell transfusion strategy. *Pediatr Crit Care Med* 2011; **12**(1): 39-45.
111. Cholette JM, Swartz MF, Rubenstein J, et al. Outcomes using a conservative versus liberal red blood cell transfusion strategy in infants requiring cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2017; **103**(1): 206-14.

112. de Gast-Bakker DH, de Wilde RB, Hazekamp MG, et al. Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013; **39**(11): 2011-9.
113. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med* 2017; **45**(5): 766-73.
114. Lelubre C, Taccone FS. Transfusion strategies in patients with traumatic brain injury: which is the optimal hemoglobin target? *Minerva Anesthesiol* 2016; **82**(1): 112-6.
115. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, et al. Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2018; **19**(9): 884-98.
116. Powers JM, O'Brien SH. How I approach iron deficiency with and without anemia. *Pediatr Blood Cancer* 2019; **66**(3): e27544.
117. Guo S, Frazer DM, Anderson GJ. Iron homeostasis: transport, metabolism, and regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016; **19**(4): 276-81.
118. Wallace DF. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev* 2016; **37**(2): 51-62.
119. Powers JM, Buchanan GR. Disorders of Iron Metabolism: New Diagnostic and Treatment Approaches to Iron Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019; **33**(3): 393-408.
120. Lonnerdal B. Development of iron homeostasis in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2017; **106**(Suppl 6): 1575S-80S.
121. Litton E, Lim J. Iron metabolism: an emerging therapeutic target in critical illness. *Crit Care* 2019; **23**(1): 81.
122. Reichert CO, da Cunha J, Levy D, Maselli LMF, Bydlowski SP, Spada C. Hepcidin: Homeostasis and Diseases Related to Iron Metabolism. *Acta Haematol* 2017; **137**(4): 220-36.
123. Boshuizen M, Binnekade JM, Nota B, et al. Iron metabolism in critically ill patients developing anemia of inflammation: a case control study. *Annals of intensive care* 2018; **8**(1): 56.

124. Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency beyond erythropoiesis: should we be concerned? *Current medical research and opinion* 2018; **34**(1): 81-93.
125. Ullrich C, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA* 2005; **294**(8): 924-30.
126. Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of P. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010; **126**(5): 1040-50.
127. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; **31**(15): 1872-80.
128. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; **165**(4): 575-82 e3.
129. Powers JM, Buchanan GR, Adix L, Zhang S, Gao A, McCavit TL. Effect of Low-Dose Ferrous Sulfate vs Iron Polysaccharide Complex on Hemoglobin Concentration in Young Children With Nutritional Iron-Deficiency Anemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; **317**(22): 2297-304.
130. Camaschella C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* 2015; **373**(5): 485-6.
131. Sazawal S, Dhingra U, Dhingra P, et al. Efficiency of red cell distribution width in identification of children aged 1-3 years with iron deficiency anemia against traditional hematological markers. *BMC Pediatr* 2014; **14**: 8.
132. Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019; **133**(1): 30-9.
133. DeLoughery TG. Microcytic anemia. *N Engl J Med* 2014; **371**(14): 1324-31.
134. Lopez-Ruzafa E, Vazquez-Lopez MA, Lendinez-Molinos F, et al. Reference Values of Reticulocyte Hemoglobin Content and Their Relation With Other Indicators of Iron Status in Healthy Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; **38**(7): e207-12.
135. Heming N, Montravers P, Lasocki S. Iron deficiency in critically ill patients: highlighting the role of hepcidin. *Crit Care* 2011; **15**(2): 210.
136. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; **352**(10): 1011-23.
137. Munoz M, Gomez-Ramirez S, Besser M, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus* 2017; **15**(5): 422-37.

138. Thuret I. [Biological diagnosis of iron deficiency in children]. *Arch Pediatr* 2017; **24**(5S): 5S6-5S13.
139. Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006; **84**(6): 1261-76.
140. Investigators I, Litton E, Baker S, et al. Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial : A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med* 2016; **42**(11): 1715-22.
141. Swenson ER, Porcher R, Piagnerelli M. Iron deficiency and infection: another pathway to explore in critically ill patients? *Intensive Care Med* 2018; **44**(12): 2260-2.
142. Gomez-Ramirez S, Brilli E, Tarantino G, Munoz M. Sucrosomial((R)) Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel)* 2018; **11**(4).
143. Pergola PE, Fishbane S, Ganz T. Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Advances in chronic kidney disease* 2019; **26**(4): 272-91.
144. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; **90**(1): 12-23.
145. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, Murphy GJ, Anker SD, Richards T. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* 2016; **18**(7): 774-85.
146. Adkinson NF, Strauss WE, Macdougall IC, et al. Comparative safety of intravenous ferumoxytol versus ferric carboxymaltose in iron deficiency anemia: A randomized trial. *Am J Hematol* 2018; **93**(5): 683-90.
147. Pai AB. Iron Oxide Nanoparticle Formulations for Supplementation. *Met Ions Life Sci* 2019; **19**.
148. Shao Y, Luo W, Xu H, Zhang L, Guo Q. The Efficacy of Ferumoxytol for Iron Deficiency Anemia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Acta Haematol* 2019; **142**(3): 125-31.
149. Powers JM, Shamoun M, McCavit TL, Adix L, Buchanan GR. Intravenous Ferric Carboxymaltose in Children with Iron Deficiency Anemia Who Respond Poorly to Oral Iron. *J Pediatr* 2017; **180**: 212-6.

150. Ikuta K, Hanashi H, Hirai K, et al. Comparison of efficacy and safety between intravenous ferric carboxymaltose and saccharated ferric oxide in Japanese patients with iron-deficiency anemia due to hypermenorrhea: a multi-center, randomized, open-label noninferiority study. *Int J Hematol* 2019; **109**(1): 41-9.
151. Macdougall IC, Strauss WE, Dahl NV, Bernard K, Li Z. Ferumoxytol for iron deficiency anemia in patients undergoing hemodialysis. The FACT randomized controlled trial. *Clin Nephrol* 2019; **91**(4): 237-45.
152. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013; **347**: f4822.
153. Shah A, Fisher SA, Wong H, et al. Safety and efficacy of iron therapy on reducing red blood cell transfusion requirements and treating anaemia in critically ill adults: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Journal of critical care* 2019; **49**: 162-71.
154. Lasocki S, Millot S, Andrieu V, et al. Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 2008; **36**(8): 2388-94.
155. Prentice AM, Doherty CP, Abrams SA, et al. Hepcidin is the major predictor of erythrocyte iron incorporation in anemic African children. *Blood* 2012; **119**(8): 1922-8.
156. Litton E, Baker S, Erber W, et al. Hepcidin predicts response to IV iron therapy in patients admitted to the intensive care unit: a nested cohort study. *Journal of intensive care* 2018; **6**: 60.
157. Steensma DP, Sasu BJ, Sloan JA, Tomita DK, Loprinzi CL. Serum hepcidin levels predict response to intravenous iron and darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Blood* 2015; **125**(23): 3669-71.
158. Shah A, Wray K, James T, et al. Serum hepcidin potentially identifies iron deficiency in survivors of critical illness at the time of hospital discharge. *British journal of haematology* 2019; **184**(2): 279-81.
159. Lasocki S, Puy H, Mercier G, Lehmann S, Hepcidane study g. Impact of iron deficiency diagnosis using hepcidin mass spectrometry dosage methods on hospital stay and costs after a

prolonged ICU stay: Study protocol for a multicentre, randomised, single-blinded medico-economic trial. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017; **36**(6): 391-6.

160. Malyszko J, Malyszko JS. Emerging drugs for the treatment of kidney disease-induced anemia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2016; **21**(3): 315-30.

161. Sinclair AM. Erythropoiesis stimulating agents: approaches to modulate activity. *Biologics* 2013; **7**: 161-74.

162. Kalantar-Zadeh K. History of Erythropoiesis-Stimulating Agents, the Development of Biosimilars, and the Future of Anemia Treatment in Nephrology. *Am J Nephrol* 2017; **45**(3): 235-47.

163. Kiss Z, Elliott S, Jedynasty K, Tesar V, Szegedi J. Discovery and basic pharmacology of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs), including the hyperglycosylated ESA, darbepoetin alfa: an update of the rationale and clinical impact. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; **66**(4): 331-40.

164. Piagnerelli M, Vincent JL. The use of erythropoiesis-stimulating agents in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2012; **28**(3): 345-62, v.

165. Bernhardt WM, Eckardt KU. Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. *Current opinion in critical care* 2008; **14**(6): 621-6.

166. Corwin HL, Napolitano LM. Erythropoietin for critically ill trauma patients: A missed opportunity? *The journal of trauma and acute care surgery* 2014; **77**(5): 774-9.

167. Patel NS, Collino M, Yaqoob MM, Thiernemann C. Erythropoietin in the intensive care unit: beyond treatment of anemia. *Annals of intensive care* 2011; **1**: 40.

168. Kao RL, Xenocostas A, Rui T, Huang W, Martin CM. The effect of erythropoietin on microcirculation perfusion and tissue bioenergetics of the small intestine in a hemorrhagic shock and resuscitation rat model. *J Trauma* 2010; **68**(6): 1342-8.

169. Patel NS, Nandra KK, Thiernemann C. Bench-to-bedside review: Erythropoietin and its derivatives as therapies in critical care. *Crit Care* 2012; **16**(4): 229.

170. van Iperen CE, Gaillard CA, Kraaijenhagen RJ, Braam BG, Marx JJ, van de Wiel A. Response of erythropoiesis and iron metabolism to recombinant human erythropoietin in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; **28**(8): 2773-8.

171. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; **27**(11): 2346-50.
172. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al. Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; **288**(22): 2827-35.
173. Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, et al. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients. *N Engl J Med* 2007; **357**(10): 965-76.
174. Mesgarpour B, Heidinger BH, Schwameis M, et al. Safety of off-label erythropoiesis stimulating agents in critically ill patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013; **39**(11): 1896-908.
175. Napolitano LM, Fabian TC, Kelly KM, et al. Improved survival of critically ill trauma patients treated with recombinant human erythropoietin. *J Trauma* 2008; **65**(2): 285-97; discussion 97-9.
176. Robertson CS, Hannay HJ, Yamal JM, et al. Effect of erythropoietin and transfusion threshold on neurological recovery after traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; **312**(1): 36-47.
177. Bramlett HM, Dietrich WD, Dixon CE, et al. Erythropoietin Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma* 2016; **33**(6): 538-52.
178. French CJ, Glassford NJ, Gantner D, et al. Erythropoiesis-stimulating Agents in Critically Ill Trauma Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2017; **265**(1): 54-62.
179. McCook O, Georgieff M, Scheuerle A, Moller P, Thiernemann C, Radermacher P. Erythropoietin in the critically ill: do we ask the right questions? *Crit Care* 2012; **16**(5): 319.
180. Jacobs BR, Lyons K, Brilli RJ. Erythropoietin therapy in children with bronchiolitis and anemia. *Pediatr Crit Care Med* 2003; **4**(1): 44-8.
181. Chicella MF, Krueger KP. Prospective randomized double-blind placebo controlled trial of recombinant human erythropoietin administration to reduce blood transfusions in anemic pediatric intensive care patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2006; **11**(2): 101-6.
182. Lacroix J, Toledano B. Erythropoietin for critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; **4**(1): 123-4.

183. Zarychanski R, Turgeon AF, McIntyre L, Fergusson DA. Erythropoietin-receptor agonists in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; **177**(7): 725-34.
184. Lasocki S, Pène F, Ait Oufella H, et al. Gestion et prévention de l'anémie (hors hémorragie aiguë) chez le patient adulte de soins critiques. Recommandations formalisées d'experts, sous l'égide de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, et de la Société de Réanimation de Langue Française, en association avec la Société Française de Transfusion Sanguine et la Société Française de Vigilance et de Thérapeutique Transfusionnelle. https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2019/09/2019_09_RFE_SFAR-SRLF-Gestion-et-prévention-de-l'anémie_ICU.pdf. 2019.
185. Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet* 2013; **381**(9880): 1866-75.
186. Jansman MMT, Hosta-Rigau L. Recent and prominent examples of nano- and microarchitectures as hemoglobin-based oxygen carriers. *Adv Colloid Interface Sci* 2018; **260**: 65-84.
187. Tao Z, Ghoroghchian PP. Microparticle, nanoparticle, and stem cell-based oxygen carriers as advanced blood substitutes. *Trends Biotechnol* 2014; **32**(9): 466-73.
188. Castro CI, Briceno JC. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: review of products and trials. *Artif Organs* 2010; **34**(8): 622-34.
189. Elmer J, Alam HB, Wilcox SR. Hemoglobin-based oxygen carriers for hemorrhagic shock. *Resuscitation* 2012; **83**(3): 285-92.
190. Sakai H, Sou K, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E. Review of hemoglobin-vesicles as artificial oxygen carriers. *Artif Organs* 2009; **33**(2): 139-45.
191. Keipert PE. Hemoglobin-Based Oxygen Carrier (HBOC) Development in Trauma: Previous Regulatory Challenges, Lessons Learned, and a Path Forward. *Adv Exp Med Biol* 2017; **977**: 343-50.
192. Creteur J, Vincent JL. Potential uses of hemoglobin-based oxygen carriers in critical care medicine. *Crit Care Clin* 2009; **25**(2): 311-24, Table of Contents.
193. Gauthier M, Lacroix J, Rousseau E. [Reason for admission and cause of death in a multidisciplinary pediatric intensive care unit]. *Can Anaesth Soc J* 1986; **33**(1): 89-93.

194. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, Kanter RK, Katz RW, Steinhart CM. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987; **111**(3): 324-8.
195. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of death in the PICU at five U.S. teaching hospitals*. *Crit Care Med* 2014; **42**(9): 2101-8.
196. Moynihan KM, Alexander PMA, Schlapbach LJ, et al. Epidemiology of childhood death in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2019; **45**(9): 1262-71.
197. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. Pediatric intensive care outcomes: development of new morbidities during pediatric critical care. *Pediatr Crit Care Med* 2014; **15**(9): 821-7.
198. Edwards JD, Houtrow AJ, Vasilevskis EE, et al. Chronic conditions among children admitted to U.S. pediatric intensive care units: their prevalence and impact on risk for mortality and prolonged length of stay*. *Crit Care Med* 2012; **40**(7): 2196-203.
199. McCullough PA, Barnard D, Clare R, et al. Anemia and associated clinical outcomes in patients with heart failure due to reduced left ventricular systolic function. *Clin Cardiol* 2013; **36**(10): 611-20.
200. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respiratory care* 2011; **56**(5): 644-52.
201. Milman N. Postpartum anemia I: definition, prevalence, causes, and consequences. *Ann Hematol* 2011; **90**(11): 1247-53.
202. Bolge SC, Mody S, Ambegaonkar BM, McDonnell DD, Zilberberg MD. The impact of anemia on quality of life and healthcare resource utilization in patients with HIV/AIDS receiving antiretroviral therapy. *Current medical research and opinion* 2007; **23**(4): 803-10.
203. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; **7**(11): 635-41.
204. Chang S, Zeng L, Brouwer ID, Kok FJ, Yan H. Effect of iron deficiency anemia in pregnancy on child mental development in rural China. *Pediatrics* 2013; **131**(3): e755-63.

205. Wormsbecker A, Sekhon MS, Griesdale DE, Wiskar K, Rush B. The association between anemia and neurological outcome in hypoxic ischemic brain injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2017; **112**: 11-6.
206. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med* 2006; **32**(1): 100-9.
207. Walsh TS, Saleh EE, Lee RJ, McClelland DB. The prevalence and characteristics of anaemia at discharge home after intensive care. *Intensive Care Med* 2006; **32**(8): 1206-13.
208. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med* 2009; **37**(6): 1906-12.
209. Demaret P, Tucci M, Ducruet T, Trottier H, Lacroix J. Red blood cell transfusion in critically ill children. *Transfusion* 2014; **54**(2): 365-75.
210. Karam O, Demaret P, Shefler A, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; **191**(12): 1395-402.
211. Du Pont-Thibodeau G, Tucci M, Robitaille N, Ducruet T, Lacroix J. Platelet Transfusions in Pediatric Intensive Care. *Pediatr Crit Care Med* 2016; **17**(9): e420-9.
212. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014; **123**(5): 615-24.
213. Lacroix J, Demaret P, Tucci M. Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Seminars in perinatology* 2012; **36**(4): 225-31.
214. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *British journal of haematology* 2013; **160**(4): 445-64.
215. Ngo QN, Matsui DM, Singh RN, Zelcer S, Kornecki A. Anemia among Pediatric Critical Care Survivors: Prevalence and Resolution. *Critical care research and practice* 2013; **2013**: 684361.
216. Scott SP, Chen-Edinboro LP, Caulfield LE, Murray-Kolb LE. The impact of anemia on child mortality: an updated review. *Nutrients* 2014; **6**(12): 5915-32.

217. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; **40**(2): 502-9.
218. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, Rimensberger PC, Tucci M. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 2013; **104**(4): 342-9.
219. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, accessed on September 10th 2015).
220. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
221. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988; **16**(11): 1110-6.
222. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; **362**(9379): 192-7.
223. 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**(1): 2-8.
224. Widness JA. Pathophysiology of Anemia During the Neonatal Period, Including Anemia of Prematurity. *NeoReviews* 2008; **9**(11): e520.
225. Ranasinghe T, Freeman WD. 'ICU vampirism' - time for judicious blood draws in critically ill patients. *British journal of haematology* 2014; **164**(2): 302-3.
226. Hassan NE, Reischman DE, Fitzgerald RK, et al. Hemoglobin Levels Across the Pediatric Critical Care Spectrum: A Point Prevalence Study. *Pediatr Crit Care Med* 2018.
227. Abaci SH, Alagoz S, Salihoglu A, et al. Assessment of anemia and quality of life in patients with renal transplantation. *Transplant Proc* 2015; **47**(10): 2875-80.

228. Kanuri G, Sawhney R, Varghese J, Britto M, Shet A. Iron deficiency anemia coexists with cancer related anemia and adversely impacts quality of life. *PLoS One* 2016; **11**(9): e0163817.
229. Wei CC, Zhang ST, Tan G, Zhang SH, Liu M. Impact of anemia on in-hospital complications after ischemic stroke. *Eur J Neurol* 2018; **25**(5): 768-74.
230. Slater A, Shann F, Pearson G, Paediatric Index of Mortality Study G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003; **29**(2): 278-85.
231. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. Hoboken, N.J. ;: Wiley-Interscience; 2004.
232. Bahrainwala J, Berns JS. Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Semin Nephrol* 2016; **36**(2): 94-8.
233. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; **109**(4): 1033-7.
234. Pagano MB, Dunbar NM, Tinmouth A, et al. A methodological review of the quality of reporting of surveys in transfusion medicine. *Transfusion* 2018; **58**(11): 2720-7.
235. Duffett M, Burns KE, Adhikari NK, et al. Quality of reporting of surveys in critical care journals: a methodologic review. *Crit Care Med* 2012; **40**(2): 441-9.
236. Karam O, Tucci M, Lacroix J, et al. International survey on plasma transfusion practices in critically ill children. *Transfusion* 2014; **54**(4): 1125-32.
237. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatr Crit Care Med* 2002; **3**(4): 335-40.
238. Burns KE, Duffett M, Kho ME, et al. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. *CMAJ* 2008; **179**(3): 245-52.
239. Demaret P, Valla FV, Behal H, et al. Anemia at discharge from PICU: a bicenter descriptive study. *Pediatr Crit Care Med* 2019; **20**(9): e400-e9.
240. Larson LM, Kubes JN, Ramirez-Luzuriaga MJ, Khishen S, A HS, Prado EL. Effects of increased hemoglobin on child growth, development, and disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci* 2019.

241. Shah A, Roy NB, McKechnie S, Doree C, Fisher SA, Stanworth SJ. Iron supplementation to treat anaemia in adult critical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2016; **20**(1): 306.
242. Brown H, Prescott R. Applied mixed models in medicine. First Edition ed. Chichester (New York): J. Wiley & Sons; 1999.
243. Spinelli E, Bartlett RH. Anemia and Transfusion in Critical Care: Physiology and Management. *J Intensive Care Med* 2016; **31**(5): 295-306.
244. Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007; **85**(3): 778-87.
245. Said A, Rogers S, Doctor A. Red cell physiology and signaling relevant to the critical care setting. *Curr Opin Pediatr* 2015; **27**(3): 267-76.
246. Goobie SM, Gallagher T, Gross I, Shander A. Society for the advancement of blood management administrative and clinical standards for patient blood management programs. 4th edition (pediatric version). *Paediatr Anaesth* 2019; **29**(3): 231-6.
247. Spahn DR, Goodnough LT. Alternatives to blood transfusion. *Lancet* 2013; **381**(9880): 1855-65.
248. Drueke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012; **82**(9): 952-60.
249. Warady BA, Silverstein DM. Management of anemia with erythropoietic-stimulating agents in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; **29**(9): 1493-505.
250. Dykema J, Jones NR, Piche T, Stevenson J. Surveying clinicians by web: current issues in design and administration. *Eval Health Prof* 2013; **36**(3): 352-81.
251. Burns KEA, Kho ME. How to assess a survey report: a guide for readers and peer reviewers. *CMAJ* 2015; **187**(6): E198-E205.
252. Doctor A, Spinella P. Effect of processing and storage on red blood cell function in vivo. *Seminars in perinatology* 2012; **36**(4): 248-59.
253. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015; **372**(15): 1419-29.
254. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015; **372**(15): 1410-8.

255. Cooper DJ, McQuilten ZK, Nichol A, et al. Age of Red Cells for Transfusion and Outcomes in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 2017; **377**(19): 1858-67.
256. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. Effect of Short-Term vs. Long-Term Blood Storage on Mortality after Transfusion. *N Engl J Med* 2016; **375**(20): 1937-45.
257. Fergusson DA, Hebert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012; **308**(14): 1443-51.
258. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Effect of Transfusion of Red Blood Cells With Longer vs Shorter Storage Duration on Elevated Blood Lactate Levels in Children With Severe Anemia: The TOTAL Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; **314**(23): 2514-23.
259. Nellis ME, Karam O, Mauer E, et al. Platelet Transfusion Practices in Critically Ill Children. *Crit Care Med* 2018; **46**(8): 1309-17.
260. Spahn DR, Schoenrath F, Spahn GH, et al. Effect of ultra-short-term treatment of patients with iron deficiency or anaemia undergoing cardiac surgery: a prospective randomised trial. *Lancet* 2019; **393**(10187): 2201-12.
261. Powers JH, 3rd, Patrick DL, Walton MK, et al. Clinician-Reported Outcome Assessments of Treatment Benefit: Report of the ISPOR Clinical Outcome Assessment Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2017; **20**(1): 2-14.
262. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, et al. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *JAMA* 2013; **309**(8): 814-22.
263. Arbuckle R, Abetz-Webb L. "Not just little adults": qualitative methods to support the development of pediatric patient-reported outcomes. *Patient* 2013; **6**(3): 143-59.
264. Gabriel SE, Normand SL. Getting the methods right--the foundation of patient-centered outcomes research. *N Engl J Med* 2012; **367**(9): 787-90.
265. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims. 2009.
266. Matza LS, Patrick DL, Riley AW, et al. Pediatric patient-reported outcome instruments for research to support medical product labeling: report of the ISPOR PRO good research

practices for the assessment of children and adolescents task force. *Value Health* 2013; **16**(4): 461-79.

267. Staibano P, Perelman I, Lombardi J, et al. Patient-Centered Outcomes in the Management of Anemia: A Scoping Review. *Transfus Med Rev* 2019; **33**(1): 7-11.

268. Williams CN, Hartman ME, Guilliams KP, et al. Postintensive Care Syndrome in Pediatric Critical Care Survivors: Therapeutic Options to Improve Outcomes After Acquired Brain Injury. *Curr Treat Options Neurol* 2019; **21**(10): 49.

269. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MAQ. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med* 2018; **19**(4): 298-300.

270. Watson RS, Choong K, Colville G, et al. Life after Critical Illness in Children-Toward an Understanding of Pediatric Post-intensive Care Syndrome. *J Pediatr* 2018; **198**: 16-24.

271. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-Inducible Factor and Its Role in the Management of Anemia in Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci* 2018; **19**(2).

272. Malyszko J, Malyszko JS, Matuszkiewicz-Rowinska J. Hepcidin as a therapeutic target for anemia and inflammation associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Ther Targets* 2019; **23**(5): 407-21.

273. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1001-10.

274. Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1011-22.

275. Kaplan J. Roxadustat and Anemia of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2019; **381**(11): 1070-2.

276. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; **355**(20): 2071-84.

277. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; **361**(21): 2019-32.

278. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; **355**(20): 2085-98.

279. Remuzzi G, Ingelfinger JR. Correction of anemia--payoffs and problems. *N Engl J Med* 2006; **355**(20): 2144-6.
280. Levin A. Understanding recent haemoglobin trials in CKD: methods and lesson learned from CREATE and CHOIR. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**(2): 309-12.
281. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; **363**(12): 1146-55.
282. Ross JR, Summerfeldt P. Haemoglobin of Normal Children and Certain Factors Influencing its Formation. *Can Med Assoc J* 1936; **34**(2): 155-8.
283. Hawkins WW, Leeson HJ, Mc HE. Haemoglobin levels in Canadian population groups; children and young women. *Can Med Assoc J* 1947; **56**(5): 502-5.
284. Beet EA. Observations on haemoglobin values in African children. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1949; **43**(3): 317-28.
285. Dickie AW. A survey of haemoglobin levels of children attending the Royal Belfast Hospital for Sick Children. *Ulster Med J* 1950; **19**(1): 23-35.
286. Hawkins WW, Kline DK. Hemoglobin levels among 7 to 14 year old children in Saskatoon, Canada. *Blood* 1950; **5**(3): 278-85.
287. Mc BM, Moschette DS, Tucker C. The hemoglobin concentrations erythrocyte counts, and hematocrits of selected Louisiana elementary school children. *J Nutr* 1950; **42**(4): 539-56.
288. Cowin PJ, Magee HE, Berry WT. Haemoglobin levels in adults and children. *Br Med J* 1952; **1**(4755): 410-2.
289. Elwood PC, Withey JL, Kilpatrick GS. Distribution of Haemoglobin Level in a Group of School Children and Its Relation to Height, Weight, and Other Variables. *Br J Prev Soc Med* 1964; **18**: 125-9.
290. Natvig H, Bjerkedal T, Jonassen O. Studies on hemoglobin values in Norway. IV. Hemoglobin concentrations among school-children. *Acta Med Scand* 1966; **180**(5): 605-12.
291. Owen GM, Lubin AH, Garry PJ. Hemoglobin levels according to age, race, and transferrin saturation in preschool children of comparable socioeconomic status. *J Pediatr* 1973; **82**(5): 850-1.
292. Frerichs RR, Webber LS, Srinivasan SR, Berenson GS. Hemoglobin levels in children from a biracial southern community. *Am J Public Health* 1977; **67**(9): 841-5.

293. Dallman PR, Barr GD, Allen CM, Shinefield HR. Hemoglobin concentration in white, black, and Oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia? *Am J Clin Nutr* 1978; **31**(3): 377-80.
294. Margo G, Fernandes-Costa F, Metz J. Normal values for haemoglobin concentration and red cell indices in preschool children on the Highveld. *S Afr Med J* 1978; **54**(18): 740-2.
295. Bratlid D, Moe PJ. Hemoglobin and serum ferritin levels in mothers and infants at birth. *Eur J Pediatr* 1980; **134**(2): 125-7.
296. Haddy TB, Castro OL, Rana SR. Hemoglobin and MCV values in 4,074 healthy black children and adolescents. *J Natl Med Assoc* 1987; **79**(1): 75-8.
297. Benjamin JT, Dickens MD, Ford RF, et al. Normative data of hemoglobin concentration and free erythrocyte protoporphyrin in a private pediatric practice: a 1990 update. *Clin Pediatr (Phila)* 1991; **30**(2): 74-6.
298. Nelson M, White J, Rhodes C. Haemoglobin, ferritin, and iron intakes in British children aged 12-14 years: a preliminary investigation. *Br J Nutr* 1993; **70**(1): 147-55.
299. Emond AM, Hawkins N, Pennock C, Golding J. Haemoglobin and ferritin concentrations in infants at 8 months of age. *Archives of disease in childhood* 1996; **74**(1): 36-9.
300. Dangour AD, Hill HL, Ismail SJ. Height, weight and haemoglobin status of 6 to 59-month-old Kazakh children living in Kzyl-Orda region, Kazakhstan. *Eur J Clin Nutr* 2002; **56**(10): 1030-8.
301. Al-Hashem FH. Pattern of haemoglobin among high and low altitude children of southwestern saudi arabia. *J Family Community Med* 2006; **13**(1): 35-40.
302. Bulliyy G, Mallick G, Sethy GS, Kar SK. Hemoglobin status of non-school going adolescent girls in three districts of Orissa, India. *Int J Adolesc Med Health* 2007; **19**(4): 395-406.
303. Arvas A, Gur E, Dogan D. Hemoglobin cut-off values in healthy Turkish infants. *World J Pediatr* 2014; **10**(4): 343-7.
304. Iannotti LL, Delnatus JR, Odom AR, et al. Determinants of Anemia and Hemoglobin Concentration in Haitian School-Aged Children. *Am J Trop Med Hyg* 2015; **93**(5): 1092-8.

305. Ferreira AA, Santos RV, Souza JAM, Welch JR, Coimbra CEA, Jr. Anemia and hemoglobin levels among Indigenous Xavante children, Central Brazil. *Rev Bras Epidemiol* 2017; **20**(1): 102-14.
306. Song Y, Wang HJ, Dong B, Wang Z, Ma J, Agardh A. National Trends in Hemoglobin Concentration and Prevalence of Anemia among Chinese School-Aged Children, 1995-2010. *J Pediatr* 2017; **183**: 164-9 e2.
307. Wah ST, Yi YS, Khin AA, Plabplueng C, Nuchnoi P. Prevalence of Anemia and Hemoglobin Disorders Among School Children in Myanmar. *Hemoglobin* 2017; **41**(1): 26-31.
308. Ocas-Cordova S, Tapia V, Gonzales GF. Hemoglobin Concentration in Children at Different Altitudes in Peru: Proposal for [Hb] Correction for Altitude to Diagnose Anemia and Polycythemia. *High Alt Med Biol* 2018; **19**(4): 398-403.
309. Arnolds MM, Feltman DM. Informed Consent for Bedside Procedures in Pediatric and Neonatal ICUs: A Nationwide Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(6): e251-e7.
310. Campos-Mino S, Lopez-Herce Cid J, Figueiredo Delgado A, Munoz Benavides E, Coss-Bu JA. The Latin American and Spanish Survey on Nutrition in Pediatric Intensive Care (ELAN-CIP2). *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(1): e23-e9.
311. Cifra CL, Balikai SS, Murtha TD, Hsu B, Riley CL. Career Development Support in Pediatric Critical Care Medicine: A National Survey of Fellows and Junior Faculty. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; **18**(4): e176-e81.
312. Conlon TW, Kantor DB, Su ER, et al. Diagnostic Bedside Ultrasound Program Development in Pediatric Critical Care Medicine: Results of a National Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018; **19**(11): e561-e8.
313. Duffett M, Choong K, Foster J, et al. High-Quality Randomized Controlled Trials in Pediatric Critical Care: A Survey of Barriers and Facilitators. *Pediatric critical care medicine*

: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 2017; **18**(5): 405-13.

314. Farrell D, MacLaren G, Schlapbach LJ. Infections on Extracorporeal Life Support in Adults and Children-A Survey of International Practice on Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(7): 667-71.

315. Flores S, FitzGerald MR, Iliopoulos I, et al. An International Survey of Corticosteroid Use for the Management of Low Cardiac Output Syndrome. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; **18**(7): 630-7.

316. Fontela PS, Quach C, Karim ME, et al. Determinants of Antibiotic Tailoring in Pediatric Intensive Care: A National Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; **18**(9): e395-e405.

317. Gigli KH, Dietrich MS, Buerhaus PI, Minnick AF. PICU Provider Supply and Demand: A National Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018; **19**(8): e378-e86.

318. Hanot J, Dingankar AR, Sivarajan VB, Sheppard C, Cave D, Garcia Guerra G. Fluid Management Practices After Surgery for Congenital Heart Disease: A Worldwide Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(4): 357-64.

319. Karam O, Nellis ME, Zantek ND, Lacroix J, Faustino EVS. Criteria for Clinically Relevant Bleeding in Critically Ill Children: An International Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(3): e137-e44.

320. Kirschen MP, Snyder M, Winters M, et al. Survey of Bedside Clinical Neurologic Assessments in U.S. PICUs. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018; **19**(4): 339-44.

321. LaRovere KL, Tasker RC, Wainwright M, et al. Transcranial Doppler Ultrasound During Critical Illness in Children: Survey of Practices in Pediatric Neurocritical Care Centers. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019.
322. Meyer-Macaulay CB, Dayre McNally J, O'Hearn K, et al. Factors Impacting Physician Recommendation for Tracheostomy Placement in Pediatric Prolonged Mechanical Ventilation: A Cross-Sectional Survey on Stated Practice. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(9): e423-e31.
323. Noje C, Bembea MM, Nelson McMillan KL, et al. A National Survey on Interhospital Transport of Children in Cardiac Arrest. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(1): e30-e6.
324. Shapiro MC, Donohue PK, Kudchadkar SR, Hutton N, Boss RD. Professional Responsibility, Consensus, and Conflict: A Survey of Physician Decisions for the Chronically Critically Ill in Neonatal and Pediatric Intensive Care Units. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; **18**(9): e415-e22.
325. Staveski SL, Pickler RH, Lin L, et al. Management of Pediatric Delirium in Pediatric Cardiac Intensive Care Patients: An International Survey of Current Practices. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018; **19**(6): 538-43.
326. Treble-Barna A, Beers SR, Houtrow AJ, et al. PICU-Based Rehabilitation and Outcomes Assessment: A Survey of Pediatric Critical Care Physicians. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(6): e274-e82.
327. Tume LN, Arch B, Woolfall K, et al. Gastric Residual Volume Measurement in U.K. PICUs: A Survey of Practice. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(8): 707-13.
328. Tume LN, Balmaks R, da Cruz E, Latten L, Verbruggen S, Valla FV. Enteral Feeding Practices in Infants With Congenital Heart Disease Across European PICUs: A European

Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care Survey. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2018; **19**(2): 137-44.

329. Bridgemohan C, Bauer NS, Nielsen BA, et al. A Workforce Survey on Developmental-Behavioral Pediatrics. *Pediatrics* 2018; **141**(3).

330. de Ferranti SD, Rodday AM, Parsons SK, et al. Cholesterol Screening and Treatment Practices and Preferences: A Survey of United States Pediatricians. *The Journal of pediatrics* 2017; **185**: 99-105.e2.

331. Gliklich J, Maurer R, Bergmark RW. Patterns of Texting and Driving in a US National Survey of Millennial Parents vs Older Parents. *JAMA pediatrics* 2019; **173**(7): 689-90.

332. Honaker SM, Schwichtenberg AJ, Kreps TA, Mindell JA. Real-World Implementation of Infant Behavioral Sleep Interventions: Results of a Parental Survey. *The Journal of pediatrics* 2018; **199**: 106-11.e2.

333. Kuo KW, Barbaro RP, Gadepalli SK, Davis MM, Bartlett RH, Odetola FO. Should Extracorporeal Membrane Oxygenation Be Offered? An International Survey. *The Journal of pediatrics* 2017; **182**: 107-13.

334. Machtey E, Ehrich J, Somekh E. Regulations of Night Shifts of Pediatric Residents: Review of Responses to a European Survey. *The Journal of pediatrics* 2018; **201**: 302-3.e1.

335. McDonald CC, Kennedy E, Fleisher L, Zonfrillo MR. Factors Associated with Cell Phone Use While Driving: A Survey of Parents and Caregivers of Children Ages 4-10 Years. *The Journal of pediatrics* 2018; **201**: 208-14.

336. Pavo MR, de Inocencio J. Pediatrician Beliefs about Juvenile Idiopathic Arthritis May Result in Referral Delays: A Spanish National Survey. *The Journal of pediatrics* 2019; **209**: 236-9.e2.

337. Rimsza ME, Ruch-Ross H, Simon HK, Pendergass TW, Mulvey HJ. Factors Influencing Pediatrician Retirement: A Survey of American Academy of Pediatrics Chapter Members. *The Journal of pediatrics* 2017; **188**: 275-9.

338. Venkataramani M, Cheng TL, Solomon BS, Pollack CE. Caregiver Health Promotion in Pediatric Primary Care Settings: Results of a National Survey. *The Journal of pediatrics* 2017; **181**: 254-60.e2.

339. Wallace A, Wirrell E, Payne E. Seizure Rescue Medication Use among US Pediatric Epilepsy Providers: A Survey of the Pediatric Epilepsy Research Consortium. *The Journal of pediatrics* 2019; **212**: 111-6.
340. Weller E, Jacobs R, Opiari VP, Wilmott RW, Fleisher G. Trends in Pediatric Chair Sex Distribution and Tenure over Time: A Survey of 714 Pediatric Chairs from the Association of Medical School Pediatric Department Chairs. *The Journal of pediatrics* 2019; **209**: 5-8.e2.
341. Zamarripa A, Clark SJ, Rogers AJ, Wang-Flores H, Stanley RM. Pediatric Concussion Management in the Emergency Department: A National Survey of Parents. *The Journal of pediatrics* 2017; **181**: 229-34.
342. Abrams D, Pham T, Burns KEA, et al. Practice Patterns and Ethical Considerations in the Management of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: An International Survey. *Critical care medicine* 2019; **47**(10): 1346-55.
343. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, et al. Will your patient benefit from palliative care? A multicenter exploratory survey about the acceptance of trigger factors for palliative care consultations among ICU physicians. *Intensive care medicine* 2019; **45**(1): 125-7.
344. Anstey MH, Adams JL, McGlynn EA. Is there a disconnect between what we do and what we should do? A survey of intensive care physicians and nurses in California. *Intensive care medicine* 2018; **44**(7): 1180-1.
345. Badenes R, Oddo M, Suarez JJ, et al. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey. *Critical care (London, England)* 2017; **21**(1): 159.
346. Boyer DL, Zurca AD, Mason K, et al. Assessing Competence in Central Venous Catheter Placement by Pediatric Critical Care Fellows: A National Survey Study. *Critical care medicine* 2019; **47**(8): e654-e61.
347. Castro R, Nin N, Rios F, et al. The practice of intensive care in Latin America: a survey of academic intensivists. *Critical care (London, England)* 2018; **22**(1): 39.
348. Cho JY, Park JH, Kim J, et al. Factors Associated With Quality of Death in Korean ICUs As Perceived by Medical Staff: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Critical care medicine* 2019; **47**(9): 1208-15.
349. Cnossen MC, Huijben JA, van der Jagt M, et al. Variation in monitoring and treatment policies for intracranial hypertension in traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma

centers participating in the CENTER-TBI study. *Critical care (London, England)* 2017; **21**(1): 233.

350. de Bruin S, Scheeren TWL, Bakker J, van Bruggen R, Vlaar APJ. Transfusion practice in the non-bleeding critically ill: an international online survey-the TRACE survey. *Critical care (London, England)* 2019; **23**(1): 309.

351. Eitze S, Fleischmann-Struzek C, Betsch C, Reinhart K. Determinants of sepsis knowledge: a representative survey of the elderly population in Germany. *Critical care (London, England)* 2018; **22**(1): 273.

352. Hernu R, Cour M, Argaud L. Are nurses ready to help to improve cost-effectiveness? A multicentric national survey on knowledge of costs among ICU paramedical staff. *Intensive care medicine* 2018; **44**(5): 663-4.

353. Huijben JA, Volovici V, Cnossen MC, et al. Variation in general supportive and preventive intensive care management of traumatic brain injury: a survey in 66 neurotrauma centers participating in the Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) study. *Critical care (London, England)* 2018; **22**(1): 90.

354. Jacquot A, Valla FV, Mura T, et al. NUTRI-REAPED study: nutritional assessment of French critically ill children and nutrition practice survey in French-speaking pediatric intensive care units. *Annals of intensive care* 2019; **9**(1): 15.

355. Kleinpell R, Sessler CN, Wiencek C, Moss M. Choosing Wisely in Critical Care: Results of a National Survey From the Critical Care Societies Collaborative. *Critical care medicine* 2019; **47**(3): 331-6.

356. Morandi A, Piva S, Ely EW, et al. Worldwide Survey of the "Assessing Pain, Both Spontaneous Awakening and Breathing Trials, Choice of Drugs, Delirium Monitoring/Management, Early Exercise/Mobility, and Family Empowerment" (ABCDE) Bundle. *Critical care medicine* 2017; **45**(11): e1111-e22.

357. Marhong JD, DeBacker J, Viau-Lapointe J, et al. Sedation and Mobilization During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure: An International Survey. *Critical care medicine* 2017; **45**(11): 1893-9.

358. Marian T, Dunser M, Citerio G, Kokofer A, Dziewas R. Are intensive care physicians aware of dysphagia? The MAD(ICU) survey results. *Intensive care medicine* 2018; **44**(6): 973-5.
359. Pellegrini JAS, Cordioli RL, Grumann ACB, Ziegelmann PK, Taniguchi LU. Point-of-care ultrasonography in Brazilian intensive care units: a national survey. *Annals of intensive care* 2018; **8**(1): 50.
360. Peltan ID, Poll J, Sorensen J, et al. Clinician Perspectives Regarding In-Hospital Cardiac Arrest Resuscitation: A Multicenter Survey. *Critical care medicine* 2019; **47**(3): e190-e7.
361. Ramos JGR, D'Oliveira Vieira R, Tourinho FC, et al. Differences in attitudes towards end-of-life care among intensivists, oncologists and prosecutors in Brazil: a nationwide survey. *Critical care (London, England)* 2018; **22**(1): 265.
362. See KC, Zhao MY, Nakataki E, et al. Professional burnout among physicians and nurses in Asian intensive care units: a multinational survey. *Intensive care medicine* 2018; **44**(12): 2079-90.
363. Soussi S, Berger MM, Colpaert K, et al. Hemodynamic management of critically ill burn patients: an international survey. *Critical care (London, England)* 2018; **22**(1): 194.
364. Warncke G, Hoffmann F, Sasse M, et al. A multinational survey on the infrastructural quality of paediatric intensive care units. *Annals of intensive care* 2018; **8**(1): 105.
365. Wysham NG, Hua M, Hough CL, et al. Improving ICU-Based Palliative Care Delivery: A Multicenter, Multidisciplinary Survey of Critical Care Clinician Attitudes and Beliefs. *Critical care medicine* 2017; **45**(4): e372-e8.
366. Fink EL, Kochanek PM, Tasker RC, et al. International Survey of Critically Ill Children With Acute Neurologic Insults: The Prevalence of Acute Critical Neurological Disease in Children: A Global Epidemiological Assessment Study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2017; **18**(4): 330-42.
367. Nadkarni V. Our Survey Says...Pediatric Procedural Sedation Training Should Not Be a Postscript! *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(3): 296-7.

368. Weinstein DA. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: The Incidence of Neonatal Hypoglycemia-A Completed Survey. *The Journal of pediatrics* 2017; **180**: 74.
369. Saugstad OD. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: The Incidence of Neonatal Hypoglycemia-A Completed Survey. *The Journal of pediatrics* 2017; **180**: 73.
370. Giampietro PF. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: A Chromosome Survey of 2400 Normal Newborn Infants. *The Journal of pediatrics* 2019; **206**: 25.
371. Giampietro PF. 50 Years Ago in The Journal of Pediatrics: A Chromosome Survey of Unselected Live-Born Children with Congenital Abnormalities. *The Journal of pediatrics* 2019; **206**: 231.
372. Yorifuji T, Tsukahara H, Kashima S, Doi H. Intrauterine and Early Postnatal Exposure to Particulate Air Pollution and Kawasaki Disease: A Nationwide Longitudinal Survey in Japan. *The Journal of pediatrics* 2018; **193**: 147-54.e2.
373. Masuda H, Kobayashi T, Hachiya A, et al. Infliximab for the Treatment of Refractory Kawasaki Disease: A Nationwide Survey in Japan. *The Journal of pediatrics* 2018; **195**: 115-20.e3.
374. Lin JL, Cohen E, Sanders LM. Shared Decision Making among Children with Medical Complexity: Results from a Population-Based Survey. *The Journal of pediatrics* 2018; **192**: 216-22.
375. Gaedicke G, Gronau W, Lode H, Ehrich J. Call for a European Paediatric Association/Union of National European Paediatric Societies and Associations Survey on National Child Health Care Services for European Children with Malignancies. *The Journal of pediatrics* 2017; **189**: 243-4.
376. Casillas SM, Bednarczyk RA. Missed Opportunities for Hepatitis A Vaccination, National Immunization Survey-Child, 2013. *The Journal of pediatrics* 2017; **187**: 265-71.e1.
377. Kaplan LM, Nayak MB, Greenfield TK, Karriker-Jaffe KJ. Alcohol's Harm to Children: Findings from the 2015 United States National Alcohol's Harm to Others Survey. *The Journal of pediatrics* 2017; **184**: 186-92.
378. Goyal MK, Fein JA, Badolato GM, et al. A Computerized Sexual Health Survey Improves Testing for Sexually Transmitted Infection in a Pediatric Emergency Department. *The Journal of pediatrics* 2017; **183**: 147-52.e1.

379. Macy ML, Leslie LK, Boyer D, Van KD, Freed GL. Timing and Stability of Fellowship Choices during Pediatric Residency: A Longitudinal Survey. *The Journal of pediatrics* 2018; **198**: 294-300.e1.
380. Armstrong S, Wong CA, Perrin E, Page S, Sibley L, Skinner A. Association of Physical Activity With Income, Race/Ethnicity, and Sex Among Adolescents and Young Adults in the United States: Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. *JAMA pediatrics* 2018; **172**(8): 732-40.
381. Lund IO, Skurtveit S, Handal M, et al. Association of Constellations of Parental Risk With Children's Subsequent Anxiety and Depression: Findings From a HUNT Survey and Health Registry Study. *JAMA pediatrics* 2019; **173**(3): 251-9.
382. Swedo EA, Sumner SA, Msungama W, et al. Childhood Violence Is Associated with Forced Sexual Initiation Among Girls and Young Women in Malawi: A Cross-Sectional Survey. *The Journal of pediatrics* 2019; **208**: 265-72.e1.
383. Veliz P. Variation in National Survey Estimates and Youth Traumatic Brain Injury-Where Does the Truth Lie? *JAMA pediatrics* 2019; **173**(4): 399.
384. Rosinger AY, Bethancourt H, Francis LA. Association of Caloric Intake From Sugar-Sweetened Beverages With Water Intake Among US Children and Young Adults in the 2011-2016 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA pediatrics* 2019; **173**(6): 602-4.

12. Annexes

12.1. Annexe 1 : Études décrivant la distribution de l'hémoglobine au sein de populations pédiatriques

Premier auteur	Année de publication	Population étudiée		Valeurs d'Hb rapportées (g/L)
		Pays	Caractéristiques	
Ross ²⁸²	1936	Canada	330 enfants 5 – 14 ans	Moyenne 104 à 130 selon l'âge et le milieu social (pas d'indice de dispersion renseigné)
Hawkins ²⁸³	1947	Canada	718 enfants 5 – 15 ans	Garçons : moyenne 111 à 134 selon l'âge (extrêmes 95-159) Filles : moyenne 113 à 128 selon l'âge (extrêmes 88-159)
Beet ²⁸⁴	1949	Zambie	630 enfants scolarisés (âge inconnu, a priori maximum 13 ans)	Moyenne 123±13
Dickie ²⁸⁵	1950	Irlande	403 enfants 6 – 12 ans hospitalisés	Moyenne 126±11

Hawkins ²⁸⁶	1950	Canada	1669 enfants 7 – 14 ans	Moyenne 136±8.1
McBee ²⁸⁷	1950	USA	515 enfants 8 – 13 ans	Moyenne 131±11.4
Berry ²⁸⁸	1952	Angleterre	1628 garçons 6 – 14 ans	Moyenne 131±8 à 150±9 selon l'âge et la ville
Elwood ²⁸⁹	1964	Pays de Galles	1124 enfants 14 ans	Garçons : moyenne 144±0.4 Filles pré-pubères : moyenne 140.7±0.7 Filles pubères : moyenne 138.5±0.5
Natvig ²⁹⁰	1966	Norvège	774 enfants 10 – 13 ans	Garçons : 132±8.5 Filles : 131±8
Owen ²⁹¹	1973	USA	616 enfants 1 – 6 ans	Blancs : moyenne 125±10 Noirs : moyenne 266±11
Frerichs ²⁹²	1977	USA	4082 enfants 2.5 – 14 ans	Blancs : médiane 121 à 141 selon l'âge, et 10 ^{ème} percentile 107 à 122

				Noirs : médiane 116 à 129 selon l'âge, et 10 ^{ème} percentile 103 à 113
				Blancs : médiane 129 à 137 selon l'âge et le genre, 2.5 ^{ème} percentile 115 à 123
Dallman ²⁹³	1978	USA	2774 enfants 5 – 14 ans	Noirs : médiane 125 à 131 selon l'âge et le genre, 2.5 ^{ème} percentile 111 à 115 Orientaux : médiane 130 à 137 selon l'âge et le genre, 2.5 ^{ème} percentile 116 à 122
				Moyenne (intervalle)
				13 – 24 mois : 121 (105-137)
Margo ²⁹⁴	1978	Afrique du Sud	181 enfants 13 – 60 mois (vivant à 1400 – 1800 m d'altitude)	25 – 36 mois : 123 (107-139) 37 – 48 mois : 126 (108-144) 49 – 60 mois : 129 (111-147)
Bratlid ²⁹⁵	1980	Norvège	49 nouveau-nés	Moyenne 154±16
Haddy ²⁹⁶	1987	USA	4074 enfants noirs (1-20 ans)	Garçons : médiane 120 à 148 selon l'âge, et 3 ^{ème} percentile 109 à 124

				Filles : médiane 121 à 131 selon l'âge, et 3 ^{ème} percentile 106 à 112
Benjamin ²⁹⁷	1991	USA	790 enfants 9 mois – 6 ans	Moyenne 120.5±6.4 à 130.6±9.5 selon l'âge
Nelson ²⁹⁸	1993	Angleterre	399 enfants blancs 12-14 ans	Garçons : moyenne 143±10.9 Filles : moyenne 133±10.2
Emond ²⁹⁹	1996	Angleterre	1175 enfants 8 mois	Moyenne 117±11
Sherriff ²⁵	1999	Angleterre	1151 enfants 12 – 18 mois	Moyenne 118±10 (12 mois), 117±10 (18 mois)
Dangour ³⁰⁰	2002	Kazakhstan	2024 enfants 6 – 59 mois	Moyenne 96±16 à 119±11 selon l'âge
Al-Hashem ³⁰¹	2006	Arabie Saoudite	1331 enfants 1 – 15 ans (haute altitude) 1185 enfants 1 – 15 ans (basse altitude)	Garçons, haute altitude : 133±11 Garçons, basse altitude : 111±18 Filles, haute altitude : 133±11 Filles, basse altitude : 109±18

Bulliyya ³⁰²	2007	Inde	1937 enfants 11 – 19 ans	Moyenne 97±14 (intervalle 45-134)
Jopling ²⁶	2009	USA	24416 nouveau-nés 29 – 42 semaines d'âge gestationnel	Limite inférieure de l'intervalle normal : - Nés 29 – 34 semaines d'âge gestationnel : 140 (J0), 110 (J14), 95 (J28) - Nés 35 – 42 semaines d'âge gestationnel : 130 (J0), 105 (J14), 80 (J28)
Stevens ²⁷	2013	107 pays	Enfants 6 – 59 mois (plusieurs milliers)	Moyenne (IC 95%) Globale : 111 (110-113) Pays à haut revenu : 123 (119-125) Afrique centrale : 100 (99-102)
Arvas ³⁰³	2014	Turquie	1484 enfants 4 – 24 mois	Moyenne 106±9 à 114±10 selon l'âge et le genre
Iannotti ³⁰⁴	2015	Haïti	1047 enfants 3 – 13 ans	Moyenne 106±12
Ferreira ³⁰⁵	2017	Brésil	257 enfants < 10 ans	Moyenne 107.3±14.6

12.2. Annexe 2 : questionnaire distribué pour l'enquête internationale

Dear Colleague,

You are about to participate in an international survey on **anemia at the time of discharge from pediatric intensive care unit (PICU)**. This survey should take **only 15-20 minutes** to complete. **Thank you for your time!**

This survey aims

- To evaluate how PICU physicians manage anemia at the time of PICU discharge.
- To evaluate how non-PICU physicians manage anemic children admitted to the ward after PICU discharge.
- To compare the management of anemia after critical illness by PICU physicians and by non-PICU physicians.
- To assess the opinion of physicians about anemia after critical illness.

This is a **survey** that has been **distributed** thanks to the national network of some investigators and thanks to the help of the following societies:

- Australian and New-Zealand Intensive Care Society (**ANZICS**).
- Groupement Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (**GFRUP**).
- Pediatric Acute Lung Injury & Sepsis Investigators (**PALISI**) network.

This survey contains **4 scenarios**. For each scenario, we will ask your opinion regarding the prescription of these **three treatments**:

- Transfusion of red blood cells (RBCs)
- Erythropoietin (Epo)
- Iron

Demographic data will also be collected at the end of the survey, but your participation is **completely anonymous**.

This survey is **also** designed to assess the opinion of **physicians working outside the PICU**. We will therefore ask you **to choose, for each scenario, two physicians from your hospital** who would take care of a similar child on the general floor, after PICU transfer. **At the end of the survey**, you will find a **link to an online form** in which we will ask you to indicate the name and email address of those colleagues. This separate form will ensure that we cannot link those names to your answers, safeguarding your total anonymity. **We will then invite your colleagues to participate**, and if necessary send them a reminder at 2, 4 and 6 weeks after the first mail. At the end of that period, we will delete the list of the suggested pediatric hospitalists.

Should you have any questions, please contact us (pierre.demaret@chc.be).

Your help is invaluable to finalize this project! Thank you so much!

Pierre Demaret (Liège, Belgium)
Stéphane Leteurtre (Lille, France)
Elena Cavazzoni (Westmead, Australia)
Fabrizio Chiusolo (Roma, Italy)
Simon Erickson (Perth, Australia)
Oliver Karam (Richmond, VA, USA)
Juan Mayordomo Colunga (Oviedo, Spain)
Marie-Hélène Perez (Lausanne, Switzerland)
Samiran Ray (London, UK)
Marisa Tucci (Montreal, QC, Canada)
Ariane Willems (Leiden, The Netherlands)

* Are you an actively practicing physician?

Yes

☐

No

☐

* Do you work in North America, Europe or Australia / New Zealand?

Yes

☐

No

☐

* Do you ONLY take care of neonates (neonatologist)?

Yes

☐

No

☐

* Do you ONLY take care of adults?

Yes

☐

No

☐

* Are you a physician in training (resident, fellow)?

Yes

☐

No

☐

* Are you a nurse practitioner?

Yes

☐

No

☐

Scenario 1/4

A 3-year-old child is going to be transferred from the pediatric intensive care unit (PICU) to the ward. He was admitted to the PICU five days ago for a **hemorrhagic shock** due to a traumatic splenic rupture with no other injuries.

The massive transfusion protocol was initiated when the child arrived at the emergency department and it was continued after PICU admission. Approximately 300% of the total blood volume was replaced with transfusions during the first 24 hours of his hospital stay. A splenectomy was finally required to control the bleeding.

The child was mechanically ventilated for 3 days. He was on a noradrenaline/norepinephrine infusion for 2 days.

At PICU day 5, the child is ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns.

On the day of PICU discharge, you are informed of the child's current Hb level.

What is the Hb value below which you would transfuse **red blood cells (RBCs)** to this child (**all other lab values being within the normal range**)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse **RBCs** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
Surgery with a high risk of bleeding has been planned in 3 months (surgery for severe developmental dysplasia of the hip)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart failure with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe **erythropoietin (Epo)** to this child (**all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells**)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would prescribe **Epo** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm3)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been planned in 3 months (surgery for severe developmental dysplasia of the hip)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart failure with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe iron to this child (all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells) (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would prescribe iron to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged?** (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe iron to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm3)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been planned in 3 months (surgery for severe developmental dysplasia of the hip)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart failure with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe iron to this child, whatever his/her Hb level)
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Scenario 2/4

A 5-month-old child is going to be transferred from the pediatric intensive care unit (PICU) to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after **surgical repair of a complete atrioventricular canal**. The postoperative echocardiogram showed good biventricular contractility with no significant residual lesion.

His post-operative course was excellent. The child was extubated 2 hours after PICU admission, inotropic support (Milrinone) was discontinued at PICU day 1 and chest tubes were removed at PICU day 4. No organ dysfunction occurred.

On PICU day 5, the child is ready to be discharged to the pediatric cardiology ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns.

On the day of PICU discharge, you are informed of the child's current Hb level.

What is the Hb value below which you would transfuse **red blood cells (RBCs)** to this child (all other lab values being within the normal range)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse **RBCs** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 150bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (complex craniofacial surgery)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child underwent stage II palliation of hypoplastic left heart syndrome instead of a correction of a complete atrioventricular canal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from residual systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction 40%)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe **erythropoietin (Epo)** to this child (**all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells**)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would prescribe **Epo** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 150bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (complex craniofacial surgery)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child underwent stage II palliation of hypoplastic left heart syndrome instead of a correction of a complete atrioventricular canal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from residual systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction 40%)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe iron to this child (all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse iron to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe iron to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 150bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (complex craniofacial surgery)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child underwent stage II palliation of hypoplastic left heart syndrome instead of a correction of a complete atrioventricular canal	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from residual systolic dysfunction (left ventricular ejection fraction 40%)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Scenario 3/4

An 8-month-old child is going to be transferred from the PICU to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after a **complex craniofacial surgery with a high risk of bleeding**. No complications occurred during the surgery, and blood loss was estimated to be less than 10% of the total blood volume (=8mL/kg).

The PICU course was unremarkable, no hemorrhagic complications occurred and pain was well controlled with usual medications.

On PICU day 5, the child is ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns.

On the day of PICU discharge, you are informed of the child's current Hb level.

What is the Hb value below which you would transfuse **red blood cells (RBCs)** to this child (**all other lab values being within the normal range**)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse **RBCs** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 140bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Another surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (resection of a large hemangioma of the thigh)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from a heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
What is the Hb value below which you would prescribe erythropoietin (Epo) to this child (all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells)? (Choose only one)											
What is the hemoglobin value below which you would prescribe Epo to this child if each of the following characteristics was modified while other factors remained unchanged? (Choose only one per line)											
	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 140bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Another surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (resection of a large hemangioma of the thigh)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO ₂ 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from a heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe iron to this child (all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would prescribe **iron** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe iron to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 140bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Another surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (resection of a large hemangioma of the thigh)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO ₂ 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from a heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Scenario 4/4

A 3-year-old child is going to be transferred from the PICU to the ward. He was admitted to the PICU five days ago after a **motor vehicle accident**. The child suffered a **femoral fracture**, a **grade II hepatic injury** (intraparenchymal hematoma < 2cm diameter), a **pulmonary contusion** and a **fracture of the body of the 5th and the 6th thoracic vertebra**, all of which did not require surgery.

The PICU course was unremarkable, no hemorrhagic complications occurred and pain was well controlled with usual medications.

The child is now ready to be discharged to the ward. He is doing well, playing and eating appropriately. He does not require oxygen supplementation. He has normal vital signs. His clinical exam is normal. He has no other health-related concerns.

On the day of PICU discharge, you are informed of the child's current Hb level.

What is the Hb value below which you would transfuse **red blood cells (RBCs)** to this child (**all other lab values being within the normal range**)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse **RBCs** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (surgery for severe developmental dysplasia of the hip)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not transfuse RBCs to this child, whatever his/her Hb level)
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU stay was 30 days long instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
What is the Hb value below which you would prescribe erythropoietin (Epo) to this child (all other lab values being within the normal range AND the child has not been recently transfused / is not going to be transfused with red blood cells)? (Choose only one)											
What is the hemoglobin value below which you would prescribe Epo to this child if each of the following characteristics was modified while other factors remained unchanged? (Choose only one per line)											
	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe Epo to this child, whatever his/her Hb level)
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm ³)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (surgery for severe developmental dysplasia)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO ₂ 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

What is the Hb value below which you would prescribe iron to this child (all other lab values being within the normal range AND the child having not been recently transfused / not being about to be transfused with red blood cells)? (Choose only one)

What is the hemoglobin value below which you would transfuse **iron** to this child if each of the following characteristics was modified **while other factors remained unchanged**? (Choose only one per line)

	40g/L (4g/dL)	50g/L (5g/dL)	60g/L (6g/dL)	70g/L (7g/dL)	80g/L (8g/dL)	90g/L (9g/dL)	100g/L (10g/dL)	110g/L (11g/dL)	120g/L (12g/dL)	130g/L (13g/dL)	None (I would not prescribe iron to this child, whatever his/her Hb level)
The mean corpuscular volume is low (65fL)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The ferritin level is low (50mg/L)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The reticulocytosis is low (0.5%, 15000/mm3)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child is exhausted	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The heart rate is 130bpm	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has sickle cell disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Surgery with a high risk of bleeding has been scheduled in the coming months (surgery for severe developmental dysplasia)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child needs oxygen via nasal prongs (3L/min)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has cyanotic congenital heart disease with usual SpO2 80-85% (and preserved myocardial function)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child suffers from heart disease with a reduced ejection fraction (40%) (idiopathic cardiomyopathy without anatomic abnormalities)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The child has chronic kidney disease	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
The PICU length of stay was 30 days instead of 5 days	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Additional questions

What do you think is the prevalence of anemia at PICU discharge?

- ☐ <10%
- ☐ 10-30%
- ☐ 30-50%
- ☐ 50-70%
- ☐ 70-90%
- ☐ >90%

How often do you monitor the Hb level of a child ready to be discharged from the PICU?

- ☐ Very rarely (<10% of the children discharged alive from the PICU)
- ☐ Rarely (10-30%)
- ☐ Sometimes (30-50%)
- ☐ Often (50-70%)
- ☐ Frequently (70-90%)
- ☐ Very frequently (>90%)

How would you qualify the potential impact of anemia at the end of PICU stay on the outcome after PICU discharge?

1=Not important	2	3	4	5	6=Very important
☐	☐	☐	☐	☐	☐

Characteristics of the respondent

Where do you work?

- ☐ Australia / New Zealand
- ☐ Europe
- ☐ North America
- ☐ Other - please specify

In what type of hospital do you work (select all that apply)

- ☐ Free-standing children's hospital
- ☐ Children's hospital in an adult hospital
- ☐ Academic center (affiliated with a medical school)
- ☐ Community hospital
- ☐ Other - please specify

What is the approximate number of in-house pediatric (non-neonatal) beds in your hospital?

- ☐ 0-50
- ☐ 51-100
- ☐ 101-150
- ☐ 151-200
- ☐ 201-300
- ☐ 301-400
- ☐ >400

How many PICU beds do you have in your unit?

How many patients do you admit each year in your PICU?

In what kind of PICU do you work?

- ☐ Cardiac-only PICU
- ☐ Mixed PICU (medical and surgical), with cardiac surgery
- ☐ Mixed PICU (medical and surgical), without cardiac surgery
- ☐ Mixed NICU and PICU, with cardiac surgery
- ☐ Mixed NICU and PICU, without cardiac surgery
- ☐ Other - please specify

For how many years have you been working in PICU as a senior physician (ie physician not in training)

- ☐ <5yrs
- ☐ 5-9yrs
- ☐ 10-19yrs
- ☐ 20-29yrs
- ☐ ≥30yrs

Is there a protocol available in your PICU for the prescription of...

	Yes	No	I don't know
Red blood cells	☐	☐	☐
Iron	☐	☐	☐
Erythropoietin	☐	☐	☐

Please feel free to add any comments or suggestions

12.3. Annexe 3 : Enquêtes publiées dans *Pediatric Critical Care Medicine*, dans les principaux journaux de pédiatrie et de réanimation entre le 1 janvier 2017 et le 1 octobre 2019 (en réponse aux réviseurs de *Pediatric Critical Care Medicine* lors de la soumission de notre enquête internationale)

First author	Response rate	Population surveyed	Comments
<i>1- <u>Pediatric critical care medicine</u> (22 citations, 20 included^a)</i>			
Arnolds ³⁰⁹	50% (82/164)	US fellowship programs for neonatology and pediatric critical care	48 respondents from 17 countries
Campos-Mino ³¹⁰	NR	PICUs affiliated to the Latin American society of pediatric intensive care	
Cifra ³¹¹	35% (151/429)	PCCM fellows and junior PCCM faculty from ACGME-accredited fellowship programs	
Conlon ³¹²	82% (55/67)	US educational leader within each accredited ACGME PCCM fellowship program in the United States	
Duffett ³¹³	32% (116/367)	Researchers who have published at least one pediatric critical care randomized controlled trial	

Farrell³¹⁴	NR	<i>ECLS intensivists via ELSO, via national and international critical care society newsletters and via direct email</i>	<i>147 respondents; denominator unknown</i>
Flores ³¹⁵	48% (188/394)	Practicing pediatric cardiac intensive care physicians members of the pediatric cardiac intensive care society	
Fontela ³¹⁶	48% (99/206)	Canadian pediatric intensivists and pediatric infectious diseases specialists	
Gigli ³¹⁷	43% (119/280)	US PICU physician medical directors and lead PICU nurse practitioners	
Hanot³¹⁸	NR	<i>Pediatric intensivists managing children after surgery for congenital heart disease; personal invitations, social media, WFPICCS website, WFPICCS newsletter</i>	<i>108 respondents; denominator unknown</i>
Karam ³¹⁹	40% (225/557)	Pediatric intensivists and nurse practitioners members of PALISI; pediatric intensivists who participated in 2 transfusion-related studies; personal invitations distributed by authors throughout the world	
Kirschen ³²⁰	96% (64/67)	67 US PICUs with pediatric critical care medicine fellowship programs	

LaRovere ³²¹	67% (29/43)	Hospitals belonging to the pediatric neurocritical care research group	
Meyer-Macaulay ³²²	42% (165/396)	Pediatric intensivists, neonatologists, respirologists and otolaryngology-head and neck surgeons practicing at 16 tertiary academic Canadian pediatric hospitals	
Noje ³²³	68% (60/88)	Pediatric transport teams listed with the American academy of pediatrics section on transport medicine	
Shapiro ³²⁴	25% (319/1290)	US neonatal intensivists and pediatric intensivists	Response rate of 25% for pediatric intensivists; denominator unknown for neonatal intensivists (333 participants)
Staveski ³²⁵	NR	Pediatric cardiac intensive care clinicians who are members of the pediatric cardiac intensive care society	173 responses analyzed; denominator unknown
Treble-Barna³²⁶	NR	<i>Pediatric intensivists members of 4 international pediatric critical care societies</i>	<i>170 respondents; denominator unknown</i>
Tume ³²⁷	89% (24/27)	27 UK PICUs	
Tume ³²⁸	NR	European PICUs that admit infants with congenital heart disease pre- and post-operatively	59 respondents; non information on the denominator

2- Three first journals in general pediatrics (according to their 2018 impact factor) (30 citations, 13 included^b)

JAMA Pediatrics, Pediatrics, Journal of Pediatrics

Bridgemohan ³²⁹	48% (753/1568)	Sample of the developmental-behavioral pediatric workforce (United States)	
de Ferranti ³³⁰	38% (614/1627)	Randomly selected sample of 1627 practicing AAP physicians	
Gliklich ³³¹	NR	Parents with a car, with at least 1 child younger than 14 years, and who had driven their child in the previous 30 days (US)	435 participants; denominator unknown
Honaker ³³²	NR	Parents recruited through a Facebook group	796 participants; denominator unknown
Kuo ³³³	31% (226/733)	ECMO program directors at ECMO centers within ELSO	
Machtey ³³⁴	100% (25/25)	25 presidents of national pediatric associations and societies in Europe	
McDonald ³³⁵	NR	Participants recruited via TurkPrime, an online crowdsourcing platform	760 participants; denominator unknown

Pavo ³³⁶	About 9%	Members of major national pediatric associations in Spain; participants to national and regional pediatric primary care meetings in Spain	831 participants; denominator not precisely known: about 9000
Rimsza ³³⁷	20% (8867/44850)	Retired and nonretired US pediatricians who held AAP membership	
Venkataramani ³³⁸	30% (239/798)	1000 nontrainee physicians in the US selected randomly from American Medical Association Masterfile; 798 eligible	
Wallace ³³⁹	47% (36/76)	Members of the pediatric epilepsy research consortium	
Weller ³⁴⁰	94% (147/157)	Chairs of all pediatric programs in North America holding membership in AMSPDC	
Zamarripa ³⁴¹	53% (912/1720)	Nationally representative panel of US parents of 10- to 17-year-old children	
3- <i>Four first journals exclusively dedicated to intensive care (according to their 2018 impact factor) (24 citations retrieved, 24 included)</i>			
<i>Intensive Care Medicine, Critical Care Medicine, Critical Care, Annals of Intensive Care</i>			
Abrams ³⁴²	52% (685/1305)	Physicians from centers affiliated with ELSO	

Adler ³⁴³	64% (784/1219)	German ICU physicians	Letter to the editor
Anstey ³⁴⁴	NR	Nurses and physicians from ICUs in California (stratified random sample of hospital)	1304 respondents; letter to the editor
<i>Badenes³⁴⁵</i>	<i>NR</i>	<i>Members of different critical care societies across the world</i>	<i>868 respondents; denominator not clearly known</i> <i>Approximate response rate: max 6%</i>
Boyer ³⁴⁶	85% (57/67)	Pediatric critical care medicine program directors of ACGME-accredited fellowship programs	
Castro ³⁴⁷	53% (735/1380)	Intensivists at public and private academic and nonacademic Latin American ICUs	
Cho ³⁴⁸	NR	Physicians and nurses from medical ICUs of 4 Korean hospitals	A total of 416 completed questionnaires were obtained from 177 medical staff of 255 deceased patients; denominator unknown
Cnossen ³⁴⁹	97% (66/68)	ICUs participating to the CENTER-TBI study	

<i>De bruin</i> ³⁵⁰	NR	<i>Members of multiples national intensive care societies across the world</i>	947 questionnaires received; denominator unknown
Eitze ³⁵¹	NR	German citizens	1401 participants; telephone survey; denominator not precisely known; not distributed to healthcare providers; approximate response rate 2.2%
Hernu ³⁵²	69% (1306/1893)	Nurses from 60 ICUs in France	Letter to the editor
Huijben ³⁵³	97% (66/68)	ICUs participating to the CENTER-TBI study	
Jacquot ³⁵⁴	88% (38/42)	French-speaking PICUs (Europe)	
<i>Kleinpell</i> ³⁵⁵	1.6% (2520/150000)	<i>ICU physicians, nurses, advanced practice providers and pharmacists members of 4 national critical care societies in the United States</i>	
<i>Morandi</i> ³⁵⁶	NR	<i>Members of different critical care societies across the world</i>	1521 respondents; “The precise response rate cannot be determined due to the difficulties in conducting such a wide spread web-based survey”
Marhong ³⁵⁷	53%	ELSO centers	

	(209/394)		
<i>Marian³⁵⁸</i>	<i>NR</i>	<i>Members of ESICM and of DGNI</i>	<i>69 countries, 528 respondents</i>
			<i>Letter to the editor</i>
Pellegrini ³⁵⁹	21% (322/1533)	Brazilian intensivists	
Peltan ³⁶⁰	60% (977/1642)	Clinicians affiliated with one of 21 hospitals in Utah or Idaho belonging to a vertically integrated healthcare system	
Ramos ³⁶¹	NR	Intensivists, oncologists and prosecutors in Brazil	661 respondents, denominator unknown
			Letter to the editor
See ³⁶²	66% (4092/6191)	Nurses and physicians from 159 ICUs in 16 Asian countries / regions	
Soussi ³⁶³	NR	Members of ESICM	173 respondents, denominator unknown
			Letter to the editor
Warncke ³⁶⁴	67% (85/126)	PICUs from Germany, Austria and Switzerland	
Wysham ³⁶⁵	88% (303/338)	Clinicians of ICUs at 3 large academic hospitals	

^a References excluded: 2 citations were not a questionnaire-based survey^{366,367}

^b References excluded: 4 citations from the “Fifty years ago in The Journal of Pediatrics” section³⁶⁸⁻³⁷¹, 13 citations not being a questionnaire-based survey or being a sub-group analysis of a larger survey³⁷²⁻³⁸⁴

References searched on PubMed via the following strategies:

Pediatric Critical Care Medicine: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (("Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies"[Journal]))) AND survey[Title]

Pediatric journals: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (((("JAMA pediatrics"[Journal]) OR "Pediatrics"[Journal]) OR "The Journal of pediatrics"[Journal]))) AND survey[Title]

Intensive care journals: (((("2017/01/01"[Date - Publication] : "2019/10/01"[Date - Publication])) AND (((("Intensive care medicine"[Journal]) OR "Critical care medicine"[Journal]) OR "Critical care (London, England)"[Journal]) OR "Annals of intensive care"[Journal]))) AND survey[Title]

References ***in bold and italic*** correspond to international surveys administered worldwide to individuals according to their membership to several national / international societies

ACGME, accreditation council for graduate medical education; AAP, American academy of pediatrics; AMSPDC, association of medical school pediatric department chairs; ECLS, extracorporeal life support; ELSO, extracorporeal life support organization; ESICM, European society of intensive care medicine; DGNI, German society of neurointensive and emergency medicine; NR, not reported; PALISI, pediatric acute lung injury and sepsis investigators; PCCM, pediatric critical care medicine; PICU, pediatric intensive care unit; UK, United Kingdom; US, United States; WFPICCS, world federation of pediatric intensive and critical care societies