

Université de Montréal

**Comparaison entre deux stratégies transfusionnelles en
postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique**

par

Ariane WILLEMS

Programme de Sciences biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en Sciences biomédicales option Recherche clinique.

Décembre 2008

©, Ariane Willems, 2008

Université de Montréal
Faculté des Études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Comparaison entre deux stratégies transfusionnelles en
postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique**

Présenté par :

Ariane WILLEMS

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

France GAUVIN

président-rapporteur

Marisa TUCCI

directeur de recherche

Catherine LITALIEN

Co-directeur de recherche

Louis THIBAUT

membre du jury

Résumé

L'anémie est fréquente chez les patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque. Malgré le nombre important de patients transfusés, le taux d'hémoglobine (Hb) pour lequel les bénéfices surpassent les risques est inconnu chez ces patients. Récemment, Lacroix *et al.* ont démontré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive n'était pas inférieure à une stratégie libérale en ce qui concerne le développement ou la progression du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) et la mortalité chez les patients de soins intensifs pédiatriques (SIP).(1) Devant le manque d'évidence, une analyse de sous-groupes des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque de l'étude *Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care* (TRIPICU) a été réalisée. L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact d'une stratégie transfusionnelle restrictive comparée à une stratégie libérale sur l'acquisition ou l'aggravation du syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) chez les enfants en postopératoire de chirurgie cardiaque. Cette étude n'a pas démontré de différences statistiquement, ni cliniquement significatives du nombre de patients ayant acquis ou aggravés un SDMV, ni des issues secondaires entre les stratégies transfusionnelles restrictive et libérale. L'analyse de sous-groupes permet de générer une hypothèse de recherche et les résultats devraient être confirmés par un essai randomisé contrôlé.

Mots clés : essai randomisé contrôlé, analyse de sous-groupes, soins intensifs pédiatriques, chirurgie cardiaque, cardiopathie, transfusion, globules rouges, hémoglobine, seuil transfusionnel, syndrome de défaillance multi-viscérale

Summary

Anemia is frequent in pediatric patients following cardiac surgery. Despite frequent transfusions, the optimal hemoglobin threshold where benefits surpass risks is still unknown for these patients. Recently, Lacroix *et al.* showed that a restrictive transfusion strategy was not inferior to a liberal strategy concerning the development or progression of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and mortality in pediatric intensive care patients.(1) In the absence of evidence, the aim of this study was to determine the impact of a restrictive versus a liberal transfusion strategy on new or progressive multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children following cardiac surgery. We conducted a subgroup analysis of the postoperative cardiac surgery patients of the Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Unit (TRIPICU) study. Our study showed no statistically and clinically significant differences in the number of patients who acquired or worsened MODS, nor secondary outcomes between a restrictive and a liberal transfusion strategy. This subgroup analysis generates a research hypothesis that should be confirmed by a randomized controlled trial.

Keywords : randomized controlled trial, subgroup analysis, pediatric critical care, cardiac surgery, congenital heart disease, transfusion, red blood cell, hemoglobin, transfusion threshold, multiple organ dysfunction syndrome

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Résumé | iii |
| Summary | iv |
| Table des matières | v |
| Liste des tableaux | viii |
| Liste des figures | ix |
| Liste des signes et abréviations..... | x |
| Remerciements..... | xi |
| Chapitre 1. Introduction..... | 1 |
| 1.1 L'anémie aux soins intensifs pédiatriques et ses conséquences..... | 1 |
| 1.2 Transfusion de globules rouges concentrés chez les patients en soins intensifs pédiatriques | 2 |
| 1.3 Transfusions de globules rouges concentrés chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque | 4 |
| 1.3.1 <i>Population pédiatrique</i> | 4 |
| 1.3.2 <i>Population adulte</i> | 6 |
| 1.4 Problématique..... | 8 |
| 1.5 Objectif de l'étude | 9 |
| Chapitre 2. Méthodologie | 10 |
| 2.1 Méthodologie de l'étude TRIPICU | 10 |
| 2.1.1 <i>Les objectifs et hypothèses de l'étude</i> | 10 |
| 2.1.2 <i>Patients et sites (critères d'éligibilité, d'inclusion et d'exclusion)</i> | 11 |
| 2.1.3 <i>Intervention et protocole de traitement</i> | 12 |
| 2.1.4 <i>Les issues ou critères de jugement primaires et secondaires</i> | 13 |
| 2.1.5 <i>Analyses possibles</i> | 15 |
| 2.1.5.1 Supériorité, équivalence, non infériorité et taille de l'échantillon..... | 15 |
| 2.1.5.2 Les analyses intérimaires | 18 |
| 2.1.6 <i>Randomisation, stratification et blocage</i> | 19 |
| 2.1.7 <i>Aveuglement ou dissimulation</i> | 20 |
| 2.1.8 <i>Les méthodes statistiques</i> | 20 |
| 2.2 Méthodologie de l'analyse de sous-groupes | 21 |
| 2.2.1 <i>Définition de l'analyse de sous-groupes</i> | 21 |
| 2.2.2 <i>Justification pour une analyse de sous-groupes</i> | 22 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 2.2.3 | <i>Pièges de l'analyse de sous-groupes</i> | 26 |
| 2.2.4 | <i>Approche statistique appropriée et signification statistique</i> | 26 |
| 2.2.4.1 | Test statistique | 26 |
| 2.2.4.2 | Problèmes analytiques | 27 |
| 2.2.4.2.1 | <i>Définition a priori ou post hoc</i> | 27 |
| 2.2.4.2.2 | <i>Type et nombre d'issues étudiées</i> | 27 |
| 2.2.4.2.3 | <i>Comparaisons multiples ou multiplicité et biais de publication</i> .. | 27 |
| 2.2.4.2.4 | <i>Puissance statistique, signification statistique et chance</i> | 28 |
| 2.2.4.2.5 | <i>Déséquilibre de base</i> | 30 |
| 2.2.4.2.6 | <i>Reproduction</i> | 30 |
| 2.2.4.3 | Conclusion | 31 |
| 2.3 | Analyse de sous-groupes des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque de l'étude TRIPICU | 31 |
| 2.3.1 | <i>Introduction</i> | 31 |
| 2.3.2 | <i>Choix du sous-groupes et sélection de la population</i> | 32 |
| 2.3.3 | <i>Analyses des données</i> | 33 |
| 2.3.3.1 | Analyses descriptives..... | 33 |
| 2.3.3.2 | Évaluation de la distribution..... | 34 |
| 2.3.3.3 | Analyse d'association | 35 |
| | Chapitre 3. Article | 40 |
| | Chapitre 4. Synthèse | 67 |
| 4.1 | Discussion générale des résultats | 67 |
| 4.1.1 | <i>Résultats</i> | 67 |
| 4.1.1.1 | Les patients et l'allocation du traitement..... | 67 |
| 4.1.1.1.1 | <i>Le flux de participants à chaque étape</i> | 67 |
| 4.1.1.1.2 | <i>Les caractéristiques de base des patients</i> | 68 |
| 4.1.1.1.3 | <i>L'intervention</i> | 70 |
| 4.1.1.2 | Les issues et leurs estimations | 70 |
| 4.1.1.2.1 | <i>L'issue primaire</i> | 70 |
| 4.1.1.2.2 | <i>Les issues secondaires</i> | 73 |
| 4.1.1.2.3 | <i>Les effets défavorables</i> | 74 |
| 4.1.2 | <i>Les forces et les faiblesses de l'étude</i> | 74 |
| 4.1.2.1 | Les forces | 74 |
| 4.1.2.2 | Les faiblesses | 75 |
| 4.2 | Discussion générale des conclusions..... | 77 |

| | | |
|-------|--|------------|
| 4.2.1 | <i>L'interprétation des résultats</i> | 77 |
| 4.2.2 | <i>La généralisation des résultats et leur interprétation générale dans le contexte de l'évidence actuelle</i> | 78 |
| | Bibliographie | 81 |
| | Tableaux | 86 |
| | Figures | 98 |
| | Annexes | 106 |
| | Annexe 1. Critères d'exclusion de l'étude TRIPICU..... | 106 |
| | Annexe 2. Syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV)..... | 108 |
| | Annexe 3. Score de PELOD..... | 110 |
| | Annexe 4. Score de RACHS-1..... | 111 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1. Test d'interaction entre le sous-groupes de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque et le reste des patients de l'étude TRIPICU..... | 86 |
| Tableau 2. Caractéristiques de base des patients de l'étude de sous-groupes. | 89 |
| Tableau 3. Catégorisation des chirurgies cardiaques selon le score RACHS-1 | 91 |
| Tableau 4. Intervention (transfusion de GRc), suspension et co-interventions..... | 93 |
| Tableau 5. Issues primaires et secondaires dans les 125 patients du sous-groupe de chirurgie cardiaque | 95 |
| Tableau 6. Calcul de la puissance de l'analyse de sous-groupes par Simple Interactive Statistical Analysis (SISA)..... | 97 |

Liste des figures

| | |
|--|-----|
| Figure 1. Transport et consommation en O ₂ | 98 |
| Figure 2. Relation entre le score de PELOD et la mortalité dans différentes situations cliniques de sepsis et choc septique en SIP | 99 |
| Figure 3. Concepts de supériorité, équivalence et non-infériorité..... | 100 |
| Figure 4. Augmentation de la probabilité d'obtenir un $p < 0.05$ par la chance avec la multiplication des tests | 101 |
| Figure 5. Diagramme des patients éligibles à l'étude..... | 102 |
| Figure 6. Taux d'Hb journalier entre les deux groupes transfusionnels..... | 103 |
| Figure 7. Concepts de non-infériorité et supériorité appliqués à TRIPICU et l'analyse de sous-groupes | 104 |
| Figure 8. Nombre de patients ayant reçu des transfusions dans le groupe restrictif et le groupe libéral..... | 105 |

Liste des signes et abréviations

| | |
|----------------|---|
| 2,3-DPG | 2,3-diphosphoglycérate |
| AVC | Accident vasculaire cérébral |
| AIT | Accident ischémique transitoire |
| DS | Déviatiion standard |
| ECMO | <i>Extracorporeal Membrane Oxygenation</i> |
| g/dL | Grammes par décilitre |
| GR | Globules rouges |
| GRc | Concentrés de globules |
| H ₀ | Hypothèse nulle |
| Hb | Hémoglobine |
| Ht | Hématocrite |
| IC | Intervalle de confiance |
| ITT | <i>Intention-to-treat</i> ; en intention de traiter |
| Kg | Kilogramme |
| LCOS | <i>Low Cardiac Output Syndrome</i> ; syndrome de bas débit cardiaque |
| MODS | <i>Multiple Organ Dysfunction Syndrome</i> |
| PELOD | <i>Paediatric Logistic Organ Dysfunction</i> |
| PFC | Plasma frais congelé |
| PRISM | <i>Pediatric Risk of Mortality</i> |
| RA | Risque absolu |
| RACHS-1 | <i>Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Disease</i> |
| RCT | <i>Randomised Controlled Trial</i> |
| RR | Risque relatif |
| SDMV | Syndrome de défaillance multiviscérale |
| SIP | Soins intensifs pédiatriques |
| SNO-Hb | S-nitrosohémoglobine |
| TACO | <i>Transfusion associated cardiac overload</i> ; hypervolémie secondaire à une transfusion |
| TRALI | <i>Transfusion associated acute lung injury</i> ; syndrome de détresse respiratoire aigu secondaire à une transfusion |
| TRICC | <i>Transfusion Requirements in Critical Care</i> |
| TRIPICU | <i>Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units</i> |

Remerciements

Dans tout travail personnel, une dette demeure envers ceux qui ont formé ou influencé l'auteure avec leurs idées et leur soutien. Ce mémoire ne fait pas exception et il m'importe de remercier les personnes qui m'ont accompagnée sur ce chemin.

La première de toute est Marisa Tucci qui a investi cette direction de mémoire de ses immenses qualités humaines et m'a coaché comme une grande sœur : sa bonne humeur, son enthousiasme communicatif, sa grande confiance envers ses collaborateurs, mais aussi sa patience et son entière disponibilité ; des qualités rares au moment de finaliser le mémoire et que mille questions surgissent alors. Parmi les leçons que je retiendrai, il y a celle de rendre le message bien *punchy*. Sur ce point, j'ai encore du chemin à faire ! Voilà, Marisa, ta belle est enfin rendue au bout.

Mes pensées vont également vers Catherine Litalien qui m'a beaucoup soutenue dès mon arrivée à Montréal. Tout a débuté par un long magasinage chez Ikéa, où elle m'a patiemment accompagné pour l'achat de la douillette et des assiettes. Outre sa gentillesse, j'ai pu apprécier sa méticulosité et sa recherche de la perfection, que je considère comme de grandes qualités. Bien que les transfusions n'étaient pas son sujet de prédilection, ses relectures et ses commentaires m'ont beaucoup apporté, aussi bien sur le plan méthodologique que sur la profondeur de l'analyse. Elle est une personne rare dont j'apprécie aussi sa présence et son attention envers les *fellows*.

Ma dette est également grande envers Jacques Lacroix, auprès duquel j'ai eu l'immense privilège d'être initiée à la recherche. Il n'est pas seulement un pionnier des soins intensifs pédiatriques, auquel notre discipline, tout comme les enfants eux-mêmes, doivent beaucoup, mais aussi un chercheur clinique hors pair. Son talent n'a d'égal que son humilité et sa sagesse. Je le remercie pour son soutien et ses encouragements à persévérer, particulièrement à l'occasion des multiples refus

essuyés par notre article. Et pour avoir partagé sa passion des oiseaux à l'occasion de promenades dominicales autour de Montréal.

Enfin un tout grand merci à tous mes collègues de Sainte Justine, et tout particulièrement à l'équipe des intensivistes qui m'ont accueillie deux ans parmi eux. Ils m'ont apporté chacun le meilleur d'eux-mêmes au gré de leurs spécialités et de leur personnalité et ont contribué à faire de ce *fellowship* une expérience unique et enrichissante. Je salue également mes *co-fellows*, Miriam, Géraldine, Tania, Valérie, Jean-Sébastien et Marie-Eve, avec lesquels j'ai passé des moments exceptionnels et intenses. Mes pensées se dirigent aussi vers Macha et Dennis, pour leur amitié et leurs encouragements à persévérer dans ce mémoire.

Je n'oublie pas non plus ceux qui m'ont soutenue depuis Bruxelles, particulièrement Dominique Biarent, pour ses commentaires sur les différentes versions de l'article et pour m'avoir donné tout le temps nécessaire pour finaliser mon mémoire. Je sais que je peux toujours compter sur son soutien dès qu'il s'agit de développer la recherche clinique dans son unité de l'Hôpital des Enfants.

Cette maîtrise n'aurait pas pu aboutir sans le soutien financier dont j'ai pu bénéficier. Je remercie l'Hôpital Sainte Justine pour la bourse en jumelage de fonds, mais aussi le ministère de l'Éducation de la Communauté flamande de Belgique pour avoir pris en charge une partie de mes frais de scolarité. Enfin, je remercie la Belgian Kids Foundation pour m'avoir permis de poursuivre une activité de recherche à mon retour en Belgique.

Je tiens encore à remercier mes parents, mon frère et mon conjoint pour leur indéfectible soutien dans ce qui s'apparente à leurs yeux à une aventure.

Chapitre 1. Introduction

1.1 L'anémie aux soins intensifs pédiatriques et ses conséquences

L'anémie est définie comme un taux d'hémoglobine (Hb) sous la valeur normale pour l'âge ; elle est fréquente chez les patients en soins intensifs pédiatriques (SIP). Une étude épidémiologique multicentrique récente réalisée en Amérique du Nord montre que 74 % des enfants admis en soins intensifs sont anémiques. Trente-trois pour cent de ces enfants le sont déjà à l'admission et 41 % développent une anémie durant leur séjour.(2)

La diminution du transport (ou la livraison ou l'apport) en oxygène (DO_2) est la plus importante conséquence de l'anémie. Ce transport en O_2 dépend du débit cardiaque et du contenu artériel en O_2 . Le contenu artériel en O_2 (CaO_2) dépend, quant à lui, du taux d'Hb et de la saturation de cette Hb par de l' O_2 . L'anémie diminue donc le contenu artériel en O_2 (cf. figure 1). Les tissus nécessitent un apport suffisant en O_2 pour produire l'énergie nécessaire à la fonction cellulaire appelée la consommation en O_2 (VO_2). Si le transport en O_2 ne répond pas à la demande, c'est-à-dire à la consommation en O_2 par les tissus, les cellules et tissus vont manquer d' O_2 et il s'en suivra un métabolisme anaérobique et une production d'acide lactique. Les tissus ne survivent pas longtemps au manque d' O_2 . Rapidement, les organes vont défaillir, ce qui peut entraîner le décès du patient.

En situation normale, la DO_2 est de 3 à 5 fois supérieure à la VO_2 . Cependant, cette dernière est fréquemment augmentée en soins intensifs pédiatriques (SIP), et ce pour de multiples raisons. Tout d'abord, les enfants ont un métabolisme augmenté par leur croissance et, de ce fait, cette VO_2 de base est plus élevée que celle des adultes. La maladie, le stress, la fièvre, l'agitation, les convulsions et d'autres éléments cliniques sont autant de facteurs favorisant une augmentation de la VO_2 . Actuellement, le débat persiste sur le taux minimal critique d'Hb nécessaire pour assurer un apport suffisant en O_2 pour assurer la survie des cellules et de l'organisme.

Le taux d'Hb critique diffère en fonction de l'âge et peut varier en fonction des pathologies et des types de patients.(2-4)

1.2 Transfusion de globules rouges concentrés chez les patients en soins intensifs pédiatriques

La transfusion de concentrés de globules rouges (GRc) est un traitement courant et important aux SIP. Quarante-neuf pourcent des patients admis en SIP reçoivent une ou plusieurs transfusions durant leur séjour.(2) L'indication principale pour une transfusion sanguine est l'anémie.(2) Les transfusions de GRc ont pour but d'augmenter le CaO₂ et, de ce fait, la livraison globale d'O₂. Certains facteurs peuvent potentiellement limiter l'efficacité des GRc transfusés dans l'augmentation de l'apport en O₂ aux organes et tissus. Des GRc entreposés subissent divers changements morphologiques et biochimiques qui affectent la livraison en O₂ des tissus, des changements que l'on dénomme lésions d'entreposage.(5)

Les changements biochimiques incluent entre autres une baisse de P50 et la perte de 2,3-diphosphoglycérate qui, jouant un rôle important dans l'affinité de l'Hb pour l'O₂, peut, par conséquent, affecter la capacité de l'Hb à livrer l'O₂ au niveau cellulaire.(5) Récemment, Bennett-Guerrero *et al.* ont montré que la S-nitrosohémoglobine (SNO-Hb) diminue aussi rapidement dans les globules rouges (GR) entreposés et ce qui compromettrait ainsi la vasodilatation compensatoire des régions hypoxiques et engendrerait un *mismatch* entre le flux sanguin régional et la demande métabolique régionale.(5, 6)

Durant entreposage, les GRc subissent aussi des changements morphologiques.(5, 7) Les modifications de la membrane/cytosquelette des GR dépendent de plusieurs facteurs et sont progressifs durant l'entreposage. Après deux semaines d'entreposage, les GR commencent à se rigidifier, se déforment, et leur capacité à traverser le lit de la microcirculation diminue.(5, 7) L'hémolyse augmente également durant l'entreposage. Le relargage d'Hb libre, ainsi que d'autres

substances biologiquement actives pourrait induire une réaction inflammatoire.(4, 5, 7)

Plusieurs études chez l'animal, qui ont étudié la capacité des GRc transfusés à augmenter la livraison d'O₂, ont démontré que les transfusions augmentent la livraison globale en O₂, mais pas la consommation cellulaire.(4, 5, 7)

Les transfusions ne sont pas non plus sans danger. En plus du risque de transmission d'agents infectieux, si faible qu'il soit, les transfusions peuvent, notamment : induire ou stimuler une réaction inflammatoire qui peut contribuer au syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) ; induire une suppression immunologique et augmenter le risque d'infection nosocomiale ; causer une surcharge volémique appelée *transfusion associated cardiac overload (TACO)* ; causer un syndrome de défaillance respiratoire aigu appelé *transfusion related acute lung injury (TRALI)* ; ou bien être responsable de réactions hémolytiques et allergiques.(8-11) Plusieurs études ont mis en évidence l'association entre les transfusions de GRc et la morbidité et/ou mortalité des patients en SIP.(2, 12)

Dans une étude observationnelle, prospective et multicentrique, Bateman *et al.* ont démontré que, nonobstant un ajustement statistique pour l'âge et la gravité de la maladie, le groupe de patients transfusés présentait un risque accru de décès, d'arrêt cardiorespiratoire, ainsi qu'un taux plus élevé d'infections nosocomiales et de dysfonctions cardiaque et respiratoire. En outre, le séjour aux soins intensifs, ainsi que la durée de ventilation mécanique, se trouvaient prolongée pour le groupe transfusé.(2) Ces résultats corroborent ceux de l'étude de cohorte rétrospective et multicentrique de Goodman *et al.* qui associe les transfusions à une augmentation du nombre de jours avec besoins en O₂, ventilation mécanique, infusion de médicaments vasoactifs, et à une plus longue durée d'hospitalisation aux SIP et à l'hôpital.(12)

Récemment, Lacroix *et al.* ont publié une étude randomisée contrôlée (étude TRIPICU-*Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units*) qui comparait une stratégie transfusionnelle restrictive avec un seuil transfusionnel d'Hb de

7.0 g/dL à une stratégie transfusionnelle libérale avec un seuil transfusionnel d'Hb de 9.5 g/dL chez les enfants en SIP. L'étude a démontré qu'une stratégie transfusionnelle restrictive n'était pas inférieure à une stratégie libérale en ce qui concerne le développement ou la progression du SDMV, la mortalité, les infections nosocomiales, la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation.(1) C'est la seule étude randomisée contrôlée qui a étudié les transfusions de GRc et le devenir des patients en SIP.

1.3 Transfusions de globules rouges concentrés chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque

1.3.1 Population pédiatrique

L'anémie et les transfusions de GRc sont fréquentes en SIP et plus particulièrement chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque.(2, 10) Dans une étude épidémiologique réalisée dans une unité polyvalente de SIP, Gauvin *et al.* ont démontré que sur 1753 patients inclus consécutivement sur deux ans, 305 (17.5 %) avaient reçu au moins une transfusion d'un produit sanguin labile incluant les transfusions de GRc, de concentrés de plaquettes, de plasma frais, de cryoprécipités, de granulocytes ou de sang complet reconstitué et qu'en moyenne un patient avait reçu 8 ± 20 transfusions durant la période d'étude. Trente pourcent de ces patients transfusés étaient admis après une chirurgie cardiaque.(10) En dépit du nombre important de patients transfusés en période postopératoire de chirurgie cardiaque, le taux d'Hb pour lequel les bénéfices surpassent les risques demeure inconnu chez ces patients.

Il en résulte une grande variation dans la pratique des transfusions en GRc chez ces enfants. En effet, plusieurs études rapportent des seuils transfusionnels plus élevés chez les enfants (Hb variant de 7.0 à 13.0 g/L) en période postopératoire de chirurgie correctrice pour cardiopathie.(13-15) Dans un questionnaire sur les pratiques transfusionnelles basés sur des scénarios, Laverdière *et al.*, ont démontré que les

intensivistes pédiatriques interrogés, utilisaient un seuil transfusionnel plus élevé chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque à l'exception des patients en choc septique. En effet, le seuil d'Hb, qui incitait les intensivistes pédiatriques à transfuser un bébé de 2 mois en postopératoire de tétralogie de Fallot, était de 9.3 ± 1.3 g/dL comparé à 7.9 ± 0.8 g/dL pour un bébé du même âge sous assistance respiratoire pour une bronchiolite, de 9.7 ± 1.3 g/dL pour un bébé de 2 mois en choc septique et 9.0 ± 1.3 g/dL pour un bébé de 2 mois admis post traumatisme sévère.(13) Quant aux ouvrages de cardiologie pédiatrique et de chirurgie cardiaque, ils conseillent des seuils transfusionnels variables et nettement plus élevés que ceux recommandés en SIP, soit une Hb de 10.0 à 16.0 g/dL. Un certain nombre de cardiopathies congénitales sont cyanogènes, ce qui veut dire que la saturation de ces patients se situe entre 75 et 85 %. Puisque la saturation détermine le CaO_2 et donc la DO_2 , il paraît logique que ces patients aient besoin d'un taux d'Hb plus élevé pour assurer un apport en O_2 cellulaire suffisant. Pour ces patients aussi, le seuil d'Hb idéal n'a pas encore été déterminé. (16-18)

Tout comme chez les patients de SIP, certaines études suggèrent que les transfusions de GRc sont associées à une augmentation de la morbidité, même chez les patients pédiatriques en période postopératoire de chirurgie cardiaque. Skézely *et al.* ont mis en évidence, à partir d'une analyse univariée, une association entre les transfusions sanguines administrées en postopératoire chez ces patients et une ventilation mécanique prolongée.(19)

Il est arrivé, dans certaines circonstances, qu'une chirurgie cardiaque soit réalisée sans transfusion. En effet, plusieurs études qui ont étudié le devenir de patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque ont montré que la chirurgie cardiaque sans transfusions peut être réalisée sans risque chez ces patients.(20-24) Henling *et al.* ont étudié l'évolution postopératoire d'enfants âgés de 6 mois à 12 ans qui n'avaient pas reçu de transfusions en péri- et postopératoire de chirurgie cardiaque pour des raisons religieuses. La mortalité y était de 5.4 % dont un

décès qui pouvait être attribué au manque de transfusion.(21) Dans une étude prospective dirigée par Stamou chez des patients pédiatriques de plus de 14 ans et adultes de chirurgie cardiaque, le groupe de patients qui refusait une transfusion sanguine et qui n'avait reçu que des cristalloïdes, avait des issues cliniques comparables au groupe contrôle qui, lui, avait reçu des transfusions sanguines selon les besoins cliniques.(24) La balance risque/bénéfice pour les transfusions chez les patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque reste donc à déterminer.

1.3.2 Population adulte

La majorité de la littérature sur les transfusions sanguines en période postopératoire de chirurgie cardiaque provient d'études adultes dont les résultats sont controversés.(7, 25, 26) Plusieurs études rétrospectives ont démontré qu'une anémie augmentait le risque de décès chez les patients avec une maladie cardiaque sévère. Deux études rétrospectives observationnelles additionnelles sont arrivées à des conclusions opposées. Alors que Wu et son équipe ont démontré qu'une transfusion sanguine pouvait être bénéfique chez des patients avec infarctus du myocarde, Rao *et al.* affirment, quant à eux que non seulement les transfusions de GRc ne sont pas associées à une meilleure survie, mais qu'une hémocrite (Ht) supérieure à 30 % est clairement associée à un moins bon devenir.(25, 26) Les conclusions différentes de ces deux études sont probablement dues à des différences au niveau des populations étudiées. Dans l'étude de Wu, les patients inclus sont beaucoup plus âgés et souffrent surtout d'infarctus du myocarde aigu, alors que la population de la seconde étude était beaucoup plus jeune et principalement constituée de patients admis en soins intensifs après une procédure interventionnelle élective. Il est possible qu'un seuil transfusionnel plus élevé soit avantageux pour les patients âgés en raison de la présence de co-morbidités et de leur incapacité à augmenter leur débit cardiaque pour compenser l'anémie.(7, 25, 26)

La seule étude semi-randomisée contrôlée disponible pour les patients cardiaques adultes a montré qu'un seuil transfusionnel d'Hb de 8 g/dL comparé à un

seuil transfusionnel de 9 g/dL n'affectait pas de façon adverse le devenir des patients, que ce soit au niveau de la morbidité, de la mortalité et de l'auto-évaluation du ressenti de fatigue. Les résultats de cette étude sont toutefois à prendre avec quelques précautions puisque cette dernière n'a pas pu démontrer de différence entre le taux d'Hb dans les deux groupes pendant l'étude et que la mortalité était extrêmement faible. Néanmoins, il a été démontré qu'un seuil transfusionnel plus bas diminuait de façon significative le nombre de transfusions chez ces patients.(27)

Une étude de sous-groupes tirée de l'étude TRICC (*Transfusion Requirements in Critical Care*) et portant sur des patients souffrant de maladies cardiovasculaires, a démontré que la mortalité était similaire dans les stratégies transfusionnelles restrictive (avec un seuil d'Hb à 7 g/dL) et libérale (avec un seuil à 10 g/dL) à l'exception des patients avec infarctus du myocarde et angine instable chez lesquels le groupe restrictif avait une diminution non-significative de la survie par rapport au groupe libéral. Dans cette étude de sous-groupes, le développement du SDMVs était significativement moindre dans le groupe restrictif que dans le groupe libéral.(28) Une revue systématique récente, publiée par Murphy *et al.*, a démontré que la plupart des études adultes, qui évaluent l'effet du taux d'Hb sur le devenir des patients adultes en période postopératoire de chirurgie cardiaque, tendent à associer les transfusions de GRc à une augmentation de la morbidité péri-opératoire et à long-terme ; celle-ci inclut les accidents vasculaires cérébraux (AVC), le délirium, la dysfonction et l'insuffisance rénales, les bactériémies, les infections du site chirurgical, le risque de ventilation mécanique prolongée, et le séjour aux soins intensifs et hospitaliers prolongés.(29, 30) Ces résultats confirment la conclusion de l'étude de cohorte rétrospective multicentrique de la même équipe selon laquelle les transfusions de GRc chez les adultes en période postopératoire de chirurgie cardiaque sont fortement associées à la fois au risque d'infection et de morbidité postopératoires ischémiques, à une durée et à des frais d'hospitalisation plus importants, ainsi qu'à une augmentation de la mortalité.(30) Par ailleurs, la revue de littérature de Gerber *et al.* consacrée aux adultes avec une cardiopathie ischémique, constate un plus mauvais

devenir des patients anémiques que des patients avec un taux d'Hb plus élevé. Néanmoins, aucune étude ne prouve qu'une correction de l'anémie avec une transfusion améliore le devenir des patients, à l'exception de ceux atteints d'un syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST sur l'électrocardiogramme.(31) Finalement, une revue systématique de Hill *et al.* conclut que la mortalité, le taux d'incidents cardiaques, la morbidité et la durée d'hospitalisation n'était pas affectée par une stratégie transfusionnelle restrictive, en dépit de l'hétérogénéité significative des issues des essais randomisés contrôlés et de leur faible qualité méthodologique. Ainsi, il existe une évidence, certes limitée, en faveur d'un taux transfusionnel restrictif chez les patients ne souffrant pas de maladies cardiaques sévères.(32)

En résumé, chez l'adulte cardiaque ou en période postopératoire de chirurgie cardiaque, il n'existe pas de preuve qu'une stratégie transfusionnelle restrictive soit plus délétère qu'une stratégie libérale, mis à part en cas de cardiopathie ischémique, d'angine instable ou d'infarctus du myocarde.

1.4 Problématique

À ce jour, il n'existe aucune donnée relative au seuil transfusionnel d'Hb optimal chez les patients pédiatriques en période postopératoire de chirurgie cardiaque. De ce fait, la pratique des transfusions en GRc dans cette population varie fortement.

Il n'est pas raisonnable de généraliser les résultats des études de patients adultes aux enfants. Premièrement, les enfants présentent des pathologies cardiaques fort différentes de celles rencontrées chez les adultes. Alors que les coronaropathies et les ischémies myocardiques sont rares en pédiatrie, les cardiopathies congénitales y sont courantes et souvent cyanogènes. De surcroît, bon nombre de patients pédiatriques sont en défaillance cardiaque ou présentent de l'hypertension pulmonaire, ce qui peut influencer le transport en oxygène et les rendre moins tolérants à l'anémie.(18)

Deuxièmement, la physiologie cardiovasculaire est différente chez les enfants. Pendant les premières semaines de vie, la compliance cardiaque est diminuée, ce qui limite la possibilité d'augmentation du volume d'éjection et donc le débit cardiaque. Troisièmement, le taux normal d'Hb n'est pas le même chez les enfants que chez les adultes. La proportion d'Hb fœtale est importante chez les jeunes bébés et cette Hb fœtale déplace la courbe de dissociation de l'Hb vers la droite, ce qui révèle une plus grande affinité de l'Hb pour l'O₂. Une anémie dite physiologique est normale pendant les premiers mois de vie. Quatrièmement, les besoins énergétiques des enfants sont plus élevés que chez les adultes en proportion avec leur poids.(4)

1.5 Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude était de déterminer l'impact d'une stratégie transfusionnelle restrictive comparée à une stratégie libérale sur l'acquisition ou l'aggravation d'un SDMV chez les enfants en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Chapitre 2. Méthodologie

Une analyse de sous-groupes des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque de la seule étude randomisée contrôlée publiée sur les transfusions sanguines chez les enfants en SIP a été réalisée. La valeur d'une étude de sous-groupes dépend nécessairement de la méthodologie et de la qualité de l'étude randomisée et contrôlée dont elle émane. L'étude TRIPICU était scientifiquement et statistiquement bien construite comme le prouvent les considérations discutées dans les sections suivantes. Sa méthodologie est d'abord discutée, avant celle de l'analyse de sous-groupes qui fait l'objet de la présente étude.

2.1 Méthodologie de l'étude TRIPICU

2.1.1 Les objectifs et hypothèses de l'étude

Un essai randomisé contrôlé (ou essai clinique) est une étude prospective de l'efficacité d'une ou plusieurs interventions (ou traitements) qui est répartie de façon aléatoire chez les sujets participants. Une étude a souvent pour but de rapporter l'efficacité d'une intervention thérapeutique ou préventive.(33) L'objectif d'une étude est la question à laquelle celle-ci doit répondre. Celui de l'étude TRIPICU consistait à déterminer si une politique transfusionnelle restrictive était aussi sûre (sécuritaire), c'est-à-dire non inférieure, à une politique transfusionnelle libérale chez des enfants gravement malades mais stabilisés. Les hypothèses de travail sont des questions pré-spécifiées qui vont être testées pour aider à rencontrer les objectifs. Elles sont plus spécifiques que les objectifs et permettent une évaluation statistique explicite.(33) L'hypothèse de l'étude TRIPICU était qu'une stratégie transfusionnelle restrictive n'était pas inférieure à une stratégie libérale quant à la proportion de patients qui contractait ou qui aggravait le SDMV.

2.1.2 Patients et sites (critères d'éligibilité, d'inclusion et d'exclusion)

Une description consciencieuse des participants à l'étude, ainsi que du cadre et l'environnement dans lequel se passe l'étude, est primordiale pour que le lecteur puisse évaluer la validité externe de l'étude, c'est-à-dire la généralisation des résultats. Les critères d'éligibilité affectent la validité externe puisqu'ils sont appliqués avant randomisation.(33)

L'étude TRIPICU était un essai randomisé contrôlé multicentrique effectué dans 19 centres tertiaires pédiatriques dans 4 pays différents (Belgique, Canada, Royaume-Uni et États-unis d'Amérique). Les enfants éligibles pour l'étude étaient : admis dans une unité de SIP, et donc gravement malades ; stabilisés ; âgés de 3 jours à 14 ans ; et avaient un taux d'Hb égal ou inférieur à 9.5 g/dL au cours des 7 premiers jours suivant leur admission aux SIP. Les patients étaient considérés comme stabilisés si leur pression artérielle moyenne n'était pas inférieure à 2 déviations standard de la moyenne pour l'âge et si les traitements cardiovasculaires, c'est à dire les agents vasopresseurs et inotropes, n'avaient pas été augmentés pendant les 2 heures précédant l'enrôlement.

Tous les enfants admis consécutivement étaient considérés éligibles pour l'étude, afin de ne pas induire de biais de sélection. Toutefois, les critères d'exclusion étaient nombreux (cf. annexe 1). Les patients dont la durée de séjour prévue était de moins de 24 heures étaient exclus pour que la population de l'étude ne soit pas diluée avec des enfants peu malades. Les limites d'âge de moins de 3 jours ou de plus de 14 ans ont été choisies dans le but d'une uniformisation de tous les centres de SIP, puisque l'âge d'admission en SIP variait entre les pays participant à l'étude. Le critère d'exclusion de moins de 28 jours d'âge pour les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque a été déterminé par les centres participants à l'étude et accepté pour augmenter la faisabilité de l'étude. Certains centres étaient très réticents à inclure leurs petits patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Les patients avec cardiopathie cyanogène ou ayant subi une chirurgie palliative étaient exclus car

leur cyanose impliquait un taux d'Hb plus élevé pour garantir un apport suffisant en O₂. Les critères de prématurité, de patients n'ayant jamais quitté une unité de néonatalogie et de poids de moins de 3 kg permettaient d'avoir une population homogène en excluant des pathologies très différentes dues à la prématurité ou le fait d'être nouveau-né. De plus, étaient également exclus tous les patients qui présentaient des hémoglobinopathies (par ex. drépanocytose ou thalassémie), une hémorragie importante, ainsi que ceux nécessitant un traitement ou un support extracorporel (par ex. ECMO, érythro- ou plasmaphérèse), c'est-à-dire tous ceux nécessitant l'administration de produits sanguins et pour lesquels le maintien d'un taux d'Hb strict dans le cadre de l'étude n'aurait pas été acceptable d'un point de vue éthique. Dans l'étude TRIPICU, le recrutement se faisait quotidiennement en fonction du taux d'Hb du jour.

Le protocole de l'étude a été approuvé par les comités d'éthique de recherche de chaque institution participante, ce qui constitue une obligation légale, assure la qualité du protocole de recherche et garantit le respect de toutes les règles éthiques en vigueur. La seconde obligation était d'obtenir le consentement écrit d'un parent ou d'un représentant légal pour chaque patient. Ceci garantit une communication des informations nécessaires au patient ou au parent si ce dernier est mineur ; ce qui n'empêche pas pour autant de renseigner le patient lui-même sur l'essai, dans les limites de sa compréhension et de lui faire signer et dater personnellement le formulaire de consentement éclairé.

2.1.3 Intervention et protocole de traitement

Dans une étude randomisée contrôlée, on compare le devenir des patients selon l'intervention ou le traitement qui leur a été assigné. On compare toujours un ou plusieurs groupes par rapport à un groupe contrôle. Dans l'étude TRIPICU, deux interventions ont été comparées : une stratégie transfusionnelle restrictive et une stratégie libérale. Le groupe soumis à la stratégie restrictive était transfusé si le taux d'Hb était égal ou inférieur à 7 g/dL. Dans ce groupe, le taux d'Hb visé après

transfusion était situé entre 8.5 et 9.5 g/dL. Dans le groupe libéral, le seuil transfusionnel était de 9.5 g/dL avec un taux d'Hb visé après transfusion de 11 à 12 g/dL. Dans les deux groupes, les transfusions de GRc devaient se faire dans les 12 heures après que la valeur de seuil ait été atteinte. La quantité transfusée était calculée selon une formule qui tenait compte du poids du patient et de la concentration moyenne en Hb des unités de GRc de chaque site. Seules des unités de GR leucoréduits avant entreposage étaient administrées. Le choix de n'utiliser que des culots globulaires leucoréduits était justifié par le fait que le sang non leucoréduit avant entreposage pourrait prédisposer au SDMV et aux infections nosocomiales et augmenter la mortalité.(7, 9) L'introduction d'un facteur confondant était évité alors que l'issue primaire de l'étude TRIPICU était justement le SDMV.

Le protocole de transfusion était appliqué pendant les 28 premiers jours d'admission aux SIP ou jusqu'au décès, selon ce qui arrivait en premier. Le protocole pouvait être suspendu temporairement à la discrétion du médecin traitant en cas d'hémorragie active et cliniquement significative, en cas d'intervention chirurgicale, d'apparition d'une hypoxémie sévère, ou d'instabilité hémodynamique. La suspension se terminait et le protocole de l'étude était aussitôt repris une fois que la condition du patient ne répondait plus aux critères de suspension. Les suspensions n'étaient pas considérées comme une violation de l'adhésion au protocole. La collecte de données restait inchangée pendant la suspension.

Les patients qui avaient passé moins de 80 % du temps avec un taux d'Hb en-dessous ou au-dessus de l'étendue d'Hb désirée étaient considérés comme n'ayant pas respecté le protocole de traitement.

2.1.4 Les issues ou critères de jugement primaires et secondaires

Lors de la préparation d'études randomisées, les issues primaires et secondaires doivent être clairement définies. Tous les essais randomisés contrôlés évaluent des variables ou issues pour lesquelles les groupes sont comparés. La plupart des études

s'intéressent à plusieurs issues. L'issue primaire ou critère de jugement principal est l'issue pré-spécifiée avec la plus grande importance. Elle est utilisée dans le calcul de la taille d'échantillon. Il n'est pas recommandé de déterminer plus d'une issue primaire. Cela multiplie les analyses statistiques et peut causer des problèmes d'interprétation des résultats. Les autres issues d'intérêt sont regroupées dans les issues ou critères de jugement secondaires. Les issues secondaires sont souvent multiples et incluent parfois les effets involontaires ou non anticipés. Toutes les issues doivent être identifiées et bien définies.(33)

L'issue primaire de l'étude TRIPICU était la proportion de patients qui développait ou contractait le SDMV ou qui aggravait un SDMV présent avant randomisation d'une ou de plusieurs dysfonctions d'organes pendant les 28 jours suivant la randomisation. Cette même issue primaire a été conservée pour l'analyse de sous-groupes chez les patients de chirurgie cardiaque. Le SDMV a été choisi comme issue primaire pour des raisons de fiabilité. En SIP, la mortalité est de moins de 15 % et varie entre 2.2 et 12.7 % selon la raison d'admission.(34) Cela veut dire qu'il faudrait un échantillon de plus de 1 000 patients pour pouvoir démontrer une diminution de mortalité de 10 %. Le SDMV est défini comme une dysfonction de deux ou plusieurs organes et chaque dysfonction répond à une définition claire et spécifique (cf. annexe 2).(35) La pertinence du SDMV comme issue est bien reconnue dans la communauté des soins intensifs et la relation entre le nombre de dysfonction d'organes et le risque de décès chez les enfants gravement malades est établie (cf. figure 2).(35-39)

L'information collectée sur les issues secondaires incluait : le score journalier du PELOD (*Paediatric Logistic Organ Dysfunction*)(40); le sepsis(35) ; les réactions transfusionnelles(10) ; les infections nosocomiales(41) ; les infections liées aux cathéters centraux; les événements adverses ; la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et à l'hôpital ; et la mortalité. Le score de PELOD est un score de sévérité du SDMV qui s'étend de pas de dysfonction (score 0) à dysfonction sévère de 6 organes ou décès (score 71). Ce score ainsi que le score de PELOD journalier a été validé en

soins intensifs pédiatriques par Leteurtre *et al.* (cf. annexe 3). Toutes les issues secondaires étaient des critères diagnostiques établis ce qui augmente la fiabilité et la précision de la mesure de ces issues secondaires et diminue le risque de biais.(10, 35, 41, 42)

Dans l'étude TRIPICU, l'évaluation de base était faite au moment de la randomisation. Le taux d'Hb, le nombre de transfusions sanguines, les médicaments administrés, l'utilisation de la ventilation mécanique et les interventions chirurgicales étaient notées quotidiennement pendant les 28 jours de suivi. Le taux d'Hb était mesuré au moins une fois dans les 6 heures suivant chaque transfusion sanguine. Les données étaient recueillies par du personnel de recherche qualifié et formé.

2.1.5 Analyses possibles

2.1.5.1 *Supériorité, équivalence, non infériorité et taille de l'échantillon*

Dans un essai randomisé contrôlé, deux traitements peuvent être comparés de différentes manières, ce qui aura un impact sur la taille de l'échantillon. Pour des raisons scientifiques et éthiques, la taille d'échantillon nécessaire doit être planifiée préalablement, en respectant un juste milieu entre les considérations cliniques et éthiques. Idéalement, la taille de l'échantillon doit être suffisante pour détecter avec une haute probabilité (la puissance) une différence statistiquement significative d'une différence clinique suffisamment importante si cette différence existe. La taille de l'effet jugé important est inversement proportionnelle à la taille de l'échantillon, c'est-à-dire qu'un grand échantillonnage est nécessaire pour détecter de petites différences. Les éléments nécessaires au calcul de la taille d'échantillon sont : 1) l'effet estimé ou attendu dans chaque groupe, ce qui implique l'importance de la différence clinique fixée ou voulue entre les deux groupes de traitement ou d'intervention ; 2) l'erreur α (alpha) ou l'erreur de première espèce; 3) la puissance statistique, erreur β (béta) ou erreur de deuxième espèce; et 4) la déviation standard pour les variables continues.(43)

Une étude de supériorité a pour but de montrer qu'un traitement (expérimental par exemple) est supérieur à un traitement contrôle. Si les résultats sont statistiquement significatifs, c'est-à-dire que l'IC à 95% de la différence entre les deux traitements ne comporte pas le zéro ou que la valeur de $P < 0.05$, on conclut que le traitement expérimental est supérieur au traitement contrôle. Par contre, si les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, on ne peut pas conclure que le traitement expérimental est meilleur que le traitement contrôle, ni que le traitement expérimental est aussi bon ou équivalent au traitement contrôle. Une étude d'équivalence, quant à elle, a pour but de confirmer l'absence de différence entre deux traitements. Dans une étude d'équivalence, un résultat significatif ($P < 0.05$) signifie que les deux traitements sont équivalents. Le résultat dépendra bien sûr de la définition d'équivalence définie cliniquement. Dans une étude de non infériorité on veut démontrer qu'une stratégie thérapeutique n'est pas moins efficace ou inférieure à une autre stratégie thérapeutique. Un résultat significatif signifie que le traitement expérimental n'est pas inférieur au traitement contrôle. La conclusion « non inférieur » dépend de la valeur delta NI (ΔNI) choisie. Si la borne de non infériorité dépasse ΔNI on ne pourra pas conclure à la non infériorité. Dans ce cas-là on ne pourra pas non plus conclure que le traitement contrôle est supérieur au traitement expérimental. La conclusion d'équivalence ou de non infériorité dépend donc clairement de la valeur du delta Δ choisit comme la différence maximale acceptable. Il est donc toujours possible de choisir une valeur delta qui mène à une conclusion d'équivalence ou de non infériorité (cf. figure 3).(44, 45)

Définir à l'avance si l'essai clinique est de supériorité, d'équivalence ou de non-infériorité est nécessaire pour plusieurs raisons. Premièrement, pour permettre d'estimer la taille d'échantillon avec des calculs de puissance corrects et d'assurer que les critères d'équivalence et de non-infériorité soient prédéfinis. Finalement, pour permettre de décrire des plans d'analyse appropriés dans le protocole et garantir que l'essai a suffisamment de sensibilité pour atteindre ces objectifs.(44, 45)

Pour une étude de supériorité, la taille d'échantillon nécessaire dépend de $\hat{\delta}_S$ (Δ_S), la différence cliniquement importante. Pour une étude de non infériorité, la taille d'échantillon dépend de $\hat{\delta}_{NI}$ (Δ_{NI}), la borne supérieure de non infériorité. Quand $\hat{\delta}_S$ (Δ_S) = $\hat{\delta}_{NI}$ (Δ_{NI}), la taille d'échantillon nécessaire pour une étude de non infériorité est la même dans la supposition que $\hat{\delta}(\Delta) = 0$ que la taille d'échantillon pour l'étude de supériorité correspondante $\hat{\delta}(\Delta) = 0$ si $\hat{\delta}(\Delta) = \hat{\delta}_S(\Delta_S)$. D'un autre côté, $\hat{\delta}_S(\Delta_S)$ est typiquement plus grand que $\hat{\delta}_{NI}(\Delta_{NI})$, ce qui explique pourquoi la taille d'échantillon d'une étude de non infériorité est souvent largement supérieure à la taille d'échantillon d'une étude de supériorité.(43)

Il arrive que l'on veuille d'avance tester deux types d'hypothèses ou qu'après résultats on teste une autre hypothèse que celle préalablement décidée.(44, 45) Dans le cas d'une étude de non-infériorité, si l'IC à 95% pour l'effet de traitement ne dépasse pas la borne supérieure de non infériorité et que en plus elle ne contient pas zéro, il y a évidence de supériorité en terme de signification statistique au seuil de 5% ($P < 0.05$) (cf. figure 3). Dans ce cas il est acceptable de calculer la valeur de P associée au test de supériorité.(44, 45) Changer l'objectif d'une étude de non infériorité vers une étude de supériorité est donc faisable.(44)

Si l'on avait émis une hypothèse de supériorité, c'est-à-dire qu'A est mieux que B, cela aurait impliqué que le groupe restrictif aurait eu une fréquence moindre de SDMV comparativement au groupe libéral. Un échantillon de 260 patients par bras aurait été nécessaire pour détecter une différence de 10 %. Réciproquement, si l'on avait émis une hypothèse de non infériorité, c'est-à-dire que A n'est pas pire que B (unilatéral), la fréquence de SDMV n'aurait pas été plus élevée dans le groupe restrictif que dans le groupe libéral. La taille de l'échantillon requise aurait été de 313 par bras pour détecter une différence de 10 %. Finalement, avec l'hypothèse de l'équivalence, c'est-à-dire que A n'est ni pire ni meilleur que B, cela aurait impliqué que la fréquence de SDMV n'aurait pas été ni plus élevée, ni plus basse dans le groupe restrictif comparativement au groupe libéral.

L'étude TRIPICU était une étude de non infériorité. Un groupe d'experts canadiens en SIP et les membres du *Canadian Critical Care Trials Group* ont décidé que la différence minimale cliniquement significative, ou marge, pour considérer la non-infériorité était une différence de 10 % dans la proportion des patients qui contractait ou aggravait le SDMV entre le groupe restrictif et le groupe libéral (Réunion du CCTG à Lake Louise en avril 2000). Pour démontrer la non infériorité, il faut rejeter l'hypothèse nulle (H_0) selon laquelle la différence entre les deux traitements est supérieure à la différence définie pour la non infériorité. La taille d'échantillon nécessaire pour pouvoir détecter une réduction de 10 % du risque absolu (RA) de dysfonction d'organe acquise ou se détériorant dans le groupe restrictif, avec un test unilatéral avec un alpha de 5 % et une puissance de 90 %, était de 626 enfants. L'estimation de la taille d'échantillon était basée sur l'hypothèse que la proportion de patients qui contractaient (ou acquéraient) ou qui détérioraient le SDMV dans le groupe restrictif (π_R) et le groupe libéral (π_L) ne serait pas significativement différente. Grâce à une étude antérieure, on savait que π_L était d'environ 76 %.(35) Comme l'étude TRIPICU était une étude de non-infériorité, l' H_0 à tester était : $\pi_L - \pi_R \geq \delta$ (la marge pour la non-infériorité). Si $\pi_L = 76\%$ et $\delta = 10\%$, alors $76\% - \pi_R \geq 10\%$ ou $66\% \geq \pi_R$ et 313 patients sont nécessaires dans chaque groupe pour tester l'hypothèse H_0 à un taux de signification de 5 % et avec une puissance de 90 %.(46, 47)

Puisque la taille de l'échantillon est calculée en considérant des données complètes pour tous les patients, on doit estimer le nombre de patients qui seront perdus de vue et augmenter en conséquence la taille de l'échantillon, afin de ne pas se retrouver avec une puissance statistique insuffisante.

2.1.5.2 Les analyses intérimaires

Dans l'étude TRIPICU, une analyse intérimaire de sécurité a été réalisée après enrôlement de 50 % des patients. L'analyse intérimaire a été réalisée par un comité de collecte des données et de surveillance qui était aveugle et indépendant. Les seules

issues considérées étaient le taux de décès inattendus, les événements défavorables et les infections nosocomiales. Aucune analyse statistique n'a été réalisée et il n'a pas fallu en tenir compte lors de l'analyse statistique. Puisque rien n'indiquait la présence d'un taux éthiquement inacceptable de décès, d'événements défavorables ou d'infections nosocomiales, le comité a recommandé la poursuite de l'étude.

2.1.6 Randomisation, stratification et blocage

Idéalement, les patients doivent être attribués dans les différents groupes de l'étude de façon aléatoire, c'est-à-dire par tirage au sort, afin de garantir la similarité des groupes de malades. Puisque les groupes sont similaires en tous points, à l'exception du traitement alloué, la différence constatée au terme de l'étude entre les deux groupes sera due au traitement ; au risque de première espèce près. Les différentes méthodes pour générer la séquence d'affectation aléatoire sont : les tables de nombres avec des nombres aléatoires ou un générateur informatisé et centralisé.(33, 48-50) Le but d'une randomisation adéquate est donc d'éliminer les biais systématiques dans l'affectation du patient au groupe de traitement ou au groupe contrôle. La qualité de la randomisation influence aussi l'analyse de sous-groupes puisque les biais systématiques sont exagérés dans une analyse de sous-groupes.(51)

L'introduction d'une restriction dans la randomisation permet de contrôler celle-ci et d'obtenir un équilibre entre les groupes en taille et en caractéristiques. Les blocs assurent une balance étroite du nombre de patients à chaque moment de l'étude, alors que la stratification assure une balance étroite des caractéristiques de chaque patient dans les groupes. La stratification augmente la puissance des tests en diminuant la variance du critère de jugement.(50)

Dans l'étude TRIPICU, la randomisation était centralisée, avec une attribution de la stratégie transfusionnelle restrictive ou libérale après introduction des données par Internet. Les patients étaient assignés aux groupes d'étude par blocs de 4 ou de 6

qui étaient distribués de façon aléatoire et stratifié par centre et en 3 groupes d'âge : moins de 28 jours, de 29 à 364 jours et plus de 364 jours.

2.1.7 Prescription à l'aveugle ou dissimulation

Pour éviter les biais liés à la connaissance par le malade ou le médecin, il est souhaitable que le malade et le prescripteur ignorent le traitement alloué. C'est ce qu'on appelle la prescription en double insu ou double aveugle. Quand un médicament a une certaine toxicité, il peut toutefois être utile que le médecin connaisse le traitement donné, alors que le malade l'ignore. C'est ce qu'on appelle le simple insu. Si les traitements comparés sont très différents (par ex. entre une chirurgie et pas de chirurgie), il est préférable que celui qui évalue les résultats ne soit pas au courant du traitement reçu par le malade. Dans la mesure du possible, il faut au maximum séparer les gens impliqués dans la génération et la mise en œuvre des affectations pour ne pas introduire de biais.(33)

Dans l'étude TRIPICU, il est clair que le personnel soignant ainsi que les parents et le patient connaissaient le groupe attribué au patient puisque le groupe auquel le patient était attribué déterminait le seuil auquel le patient était transfusé. Par contre, le statisticien et les membres du comité de collecte des données et de surveillance étaient aveugles. De plus, les médecins, infirmières, et le personnel de recherche ne connaissaient pas de la stratégie des blocs et de la randomisation.

2.1.8 Les méthodes statistiques

Dans une étude de supériorité, l'analyse recommandée est celle en intention de traiter (ITT). Tous les patients randomisés sont considérés, soit tous les patients qui étaient supposés être traités. Les violateurs de protocole, soit par exemple les patients qui ont manqué une ou plusieurs visites, les patients qui ont abandonné en cours d'étude ou des patients qui ont été randomisés dans le mauvais groupe, seront analysés selon le traitement prévu. L'analyse en ITT est l'analyse la plus appropriée

pour les études de supériorité car elle implique un effet conservateur sur l'issue de l'étude. Même si l'étude est mal conduite, il est peu probable que le traitement expérimental puisse être démontré comme étant plus efficace que le traitement contrôle.

Pour une étude de non infériorité, l'analyse en ITT n'a pas d'effet conservateur. Les abandons et mauvaise conduite de l'étude peuvent diriger les deux traitements étudiés l'un vers l'autre. Une autre possibilité d'analyse est l'analyse *per* protocole, qui tient compte seulement des non violateurs du protocole. Toutefois, il n'est pas clair que l'analyse *per* protocole ait les effets conservateurs désirés dans une étude de non infériorité. Comme il n'existe pas de bonne solution, il est recommandé de faire les deux types d'analyses, ITT et *per* protocole, dans les études de non infériorité et d'espérer que les deux analyses se confirment entre elles.(43)

Dans l'étude TRIPICU originelle, l'analyse statistique de l'issue primaire a été conduite selon les approches en intention de traiter (ITT) et *per* protocole. Les analyses de l'issue secondaire étaient basées sur le principe de l'ITT. Puisque l'analyse statistique de l'issue primaire et des issues secondaires sont identiques dans l'étude de sous-groupes à l'étude TRIPICU originelle, les analyses statistiques utilisées sont décrites en détail plus bas.

2.2 Méthodologie de l'analyse de sous-groupes

2.2.1 Définition de l'analyse de sous-groupes

“any analysis based on fewer participants than those randomly assigned”

M. Klebanoff, 2007(52)

“any evaluation of treatment effects for a specific endpoint (treatment efficacy or endpoint) in subgroups of patients defined by baseline characteristics”

R. Wang, 2007(53)

Une analyse de sous-groupes est une étude des effets du traitement dans une sous-population spécifique de patients. Les sous-groupes sont souvent basés sur des caractéristiques des patients mesurés avant randomisation, bien que certains sous-groupes puissent être formés selon des critères déterminés après randomisation. C'est ce que Yusuf *et al.* définissent comme des sous-groupes appropriés et inappropriés. Un sous-groupe qui partage une caractéristique commune définie au moment de la randomisation est un sous-groupe approprié alors qu'un sous-groupe formé à partir de caractéristiques déterminées après randomisation et qui peuvent donc être dues à l'effet du traitement est qualifié de sous-groupe inapproprié.(52, 54)

Une analyse de sous-groupes évalue l'hétérogénéité des effets d'un traitement dans des sous-groupes de patients différents. L'hétérogénéité peut être quantitative ou qualitative. L'effet du traitement peut être de direction différente dans des groupes de patients différents. Le but final d'une analyse de sous-groupes peut être une mesure d'efficacité ou de sécurité.(53)

2.2.2 Justification pour une analyse de sous-groupes

« The essence of tragedy has been described as the destructive collision of two sets of protagonists, both of whom are correct. The statisticians are right in denouncing subgroups that are formed post hoc from pure data dredging. The clinicians are also right, however, in insisting that a subgroup is respectable and worthwhile when established a priori from pathophysiological principles »

A.R. Feinstein, 1998(55)

Les essais randomisés contrôlés sont, avec les revues systématiques, les méthodes les plus sérieuses pour déterminer l'effet d'un traitement. Pourtant, à l'origine, ils ont été développés en agriculture pour identifier l'effet de l'intervention sur la qualité de la récolte dans son ensemble et non sur le bien-être des plants individuels. En médecine, les cliniciens prennent des décisions pour des individus. C'est pourquoi la façon d'utiliser les résultats d'essais randomisés contrôlés suscite

beaucoup de débats entre statisticiens et épidémiologistes (non-cliniciens ou non-praticiens), d'une part, qui mettent en garde des dangers des analyses de sous-groupes, et, d'autre part, les cliniciens qui mettent en garde contre les dangers d'appliquer les résultats globaux de larges études à des patients individuels sans considérer la pathophysiologie et d'autres déterminants de réponse individuelle. C'est ce que Feinstein décrit comme la tragédie clinico-statistique.(55, 56)

Le résultat d'un essai randomisé contrôlé représente l'effet d'une intervention ou d'un traitement particulier chez un patient moyen. Cependant, les cliniciens traitent des patients individuels avec des combinaisons complexes de caractéristiques. Par conséquent, les résultats d'une étude randomisée contrôlée peuvent ne pas être applicables à un patient individuel, ce qui suscite l'intérêt des investigateurs à connaître les effets du traitement dans des sous-populations spécifiques de patients. Le dilemme du clinicien réside dans le fait que la réponse d'un patient moyen à un traitement n'est pas toujours la réponse d'un patient individuel soumis à ce traitement. Si tous les patients partagent les mêmes caractéristiques et des risques similaires, l'analyse globale d'une étude serait suffisante pour fournir une réponse aux cliniciens. En pratique, les patients avec des maladies spécifiques peuvent se distinguer entre eux. Aucune analyse de données ne peut prédire avec certitude la réponse d'un patient à un traitement donné. C'est pour cette raison que les investigateurs analysent les résultats d'une étude dans différents sous-groupes. L'analyse de l'effet du traitement dans des sous-groupes peut offrir aux cliniciens un meilleur aperçu dans la prise en charge de patients individuels.(57)

Dans l'interprétation des résultats d'une analyse de sous-groupes, une interaction quantitative (différence de degré d'effet) est plus fréquente qu'une interaction qualitative (différence de genre). La plupart du temps, l'effet global du traitement est consistant avec l'effet du traitement dans les sous-groupes. Cependant, l'effet du traitement peut être différent dans différents sous-groupes. Il existe quelques situations où il existe une hétérogénéité, c'est-à-dire une différence de

l'effet du traitement dans différents sous-groupes. L'intérêt de l'analyse de sous-groupes se manifeste principalement en présence d'hétérogénéité.(56)

Une hétérogénéité clinique importante de l'effet de traitement est courante quand différents groupes de patients ont des risques absolus avec et sans traitement différent, ce que Rothwell appelle *l'hétérogénéité liée au risque*.(56) Le besoin de données fiables sur les risques et les bénéfices chez certains sous-groupes ou individus est le plus grand pour des interventions potentiellement nuisibles, c'est-à-dire celles qui sont globalement bénéfiques mais qui tuent ou handicapent une proportion de patients. À l'opposé, des taux relativement élevés de décès ou handicaps liés au traitement sont tolérés par la communauté médicale scientifique parce que, en moyenne, le traitement fera plus de bien que de mal. Dans les deux cas, des systèmes doivent être mis en place pour éviter de nuire. La prédiction de cet équilibre (la balance probable) entre risque et bénéfice chez des patients individuels peut justement être améliorée par des analyses de sous-groupes.(56)

L'hétérogénéité pathophysiologique, c'est-à-dire des différences pathologiques, biologiques ou génétiques sous-jacentes entre groupes de patients, peut conduire à une importante hétérogénéité de l'effet du traitement. En principe, les cliniciens traitent des patients avec des syndromes cliniques bien définis et plus souvent causés par différentes pathologies que par une seule maladie. L'épilepsie généralisée primaire est un exemple typique où l'effet du traitement est différent entre les patients, probablement dû aux différentes pathologies au niveau moléculaire qui en sont la cause. Les analyses de sous-groupes peuvent aussi être utiles quand les réponses biologiques prévisibles d'une maladie sous-jacente sont différentes. C'est le cas pour l'administration d'anticorps anti-lymphocytaires en préopératoire d'une greffe rénale cadavérique, laquelle est hautement efficace contre le rejet chez le sous-groupe de patients préalablement sensibilisés immunologiquement, mais inefficace chez les autres patients alors même que le traitement est très coûteux et qu'il peut entraîner des effets secondaires graves.(56) Enfin, les individus répondent différemment à certains médicaments et cette tendance peut être héréditaire. Le

génotype est un déterminant important de la réponse au traitement ainsi que de la susceptibilité aux effets secondaires pour une majorité de médicaments. La réponse à la chimiothérapie, par exemple, est dépendante de l'expression génétique des tumeurs coliques et du cancer du sein.(56)

Il existe également une *hétérogénéité liée aux applications pratiques*. Les analyses de sous-groupes peuvent aussi apporter des réponses à des questions pratiques relatives : à la manière dont un traitement pourrait être utilisé plus efficacement ; à la phase de la maladie au cours de laquelle un traitement s'avère être le plus efficace ; au moment suivant un événement clinique où un traitement est suffisamment sans risque ou plus efficace ; ou au lien entre risques et bénéfices et comorbidités. Les analyses de sous-groupes liées à des questions d'application pratique, d'interventions ou de traitements peuvent être vitales en pratique clinique.(56)

La sous utilisation de certains traitements dans des groupes spécifiques constitue une autre raison d'entreprendre une analyse de sous-groupes. Cette dernière permet donc d'étendre l'utilisation de traitements à des sous-groupes non encore traités de routine avec ceux-ci. Des traitements dont l'efficacité a été démontrée ne sont souvent utilisés dans la pratique courante que dans des groupes spécifiques de patients. Par exemple, les statines n'ont été utilisées chez les personnes âgées qu'après publication de l'étude de sous-groupes démontrant leur grande efficacité chez ce type de patients. Ainsi, une fonction importante des analyses de sous-groupes consiste à établir la preuve de la montée en généralités des bénéfices d'un traitement ou d'une intervention. Cependant, à cette fin, les analyses doivent être suffisamment puissantes statistiquement et des analyses regroupées (*pooled*) de plusieurs essais ou études sont souvent nécessaires pour les sous-groupes de patients sous représentés dans les études (par ex. les personnes âgées ou les femmes en âge de procréer).(56)

La recherche médicale dépend d'études cliniques pour évaluer le bénéfice des traitements. Vu les efforts et les coûts occasionnés par ces essais cliniques, les investigateurs utilisent les analyses de sous-groupes pour en extraire un maximum

d'information. Les analyses de sous-groupes fournissent des informations utiles à la prise en charge de certains patients, particulièrement si les données sont les seules disponibles dans la littérature. En outre, les études de sous-groupes permettent de générer des hypothèses de recherche et de justifier des recherches futures.(53) Ainsi, il existe plusieurs situations où les analyses de sous-groupes sont justifiées. Seulement, l'interprétation de l'effet d'un traitement dans des sous-groupes de patients présente de multiples difficultés d'inférence.

2.2.3 Pièges de l'analyse de sous-groupes

Plusieurs arguments s'opposent à la réalisation d'études de sous-groupes. Le premier d'entre eux s'appuie sur le fait que l'hétérogénéité est extrêmement rare. Des sous-groupes de puissance suffisante d'un point de vue statistique montrent le plus souvent que l'effet de traitement est constant à travers les sous-groupes et que les traitements devraient être beaucoup plus utilisés.(56) Il est peu probable que les résultats d'un sous-groupe particulier soient qualitativement différents de ceux de l'étude principale.(51)

Un second argument estime que les analyses de sous-groupes présentent des défis analytiques et peuvent conduire à des résultats exagérés et trompeurs. Il s'appuie sur plusieurs exemples d'interprétations erronées d'analyses de sous-groupes qui ont nui aux patients. Les raisons possibles de ces erreurs sont les comparaisons multiples, le manque de puissance et le déséquilibre de base. Nous y reviendrons.(51-53)

2.2.4 Approche statistique appropriée et signification statistique

2.2.4.1 *Test statistique*

La façon adéquate reconnue dans la littérature de déterminer si un traitement à un effet différent entre différents sous-groupes est de faire un test d'interaction.(52) L'analyse correcte d'un sous-groupe n'est pas la signification de l'effet du traitement

dans un sous-groupe ou un autre même si l'effet du traitement est significativement différent entre les sous-groupes. Le test d'interaction est donc la méthode appropriée pour analyser des sous-groupes.(56, 57)

2.2.4.2 *Problèmes analytiques*

Plusieurs problèmes se posent dans la réalisation d'une étude de sous-groupes.

2.2.4.2.1 **Définition a priori ou post hoc**

L'étude est-elle définie *a priori* dans le protocole de recherche ou *post hoc* après analyse et pêche aux données. Rapporter des analyses de sous-groupes *post hoc* et sélectionnées, qui sont générées par les résultats plutôt que testées sur base des résultats, équivaut à parier sur un cheval après avoir suivi la course. Afin d'éviter cela, il importe qu'un petit nombre de sous-groupes potentiellement importants soient prédéfinis dans le protocole de l'étude et leur direction anticipée. Ce type d'analyse est plus puissant que les analyses rétrospectives ou *a posteriori*. Les observations *a posteriori* ne sont pas automatiquement invalides, mais elles ne doivent être considérées comme valides qu'après qu'elles aient été reproduites.(56, 58)

2.2.4.2.2 **Type et nombre d'issues étudiées**

Le choix du type et du nombre d'issues étudiées a des conséquences sur la validité des analyses de sous-groupes. Idéalement, il ne faudrait étudier qu'une issue, de préférence l'issue primaire de l'étude, et cela indépendamment du fait qu'elle soit simple ou composée.(56)

2.2.4.2.3 **Comparaisons multiples ou multiplicité et biais de publication**

La fiabilité des analyses de sous-groupes dépend en grande partie du nombre d'analyses faites, alors que la majorité d'entre elles ne sont souvent pas rapportées. En effet, peu d'auteurs rapportent le nombre de tests réalisés. En l'absence de différences entre les groupes, un test sur 20 sera positif si on considère un α (alpha) de 0.05. De ce fait, à chaque analyse de plus, nous augmentons les chances de tomber sur des faux positifs (cf. figure 4). (52, 56, 59)

2.2.4.2.4 Puissance statistique, signification statistique et chance

Le manque de puissance représente une autre inquiétude importante liée à l'analyse de sous-groupes. La plupart des analyses des essais randomisés contrôlés sont construites pour avoir une puissance statistique dans le groupe entier. Statistiquement, il a été démontré qu'en présence d'une faible puissance, toute interaction significative surestime toujours la vraie différence.(56)

Les analyses de sous-groupes peuvent être erronées dans deux situations. D'une part, elles peuvent faussement démontrer que le traitement est bénéfique dans un sous-groupe particulier, alors que l'étude ne montre pas d'effet globalement. La majorité des analyses de sous-groupes sont réalisées dans ce cas de figure. Des simulations d'essais randomisés contrôlés suffisamment puissants pour déterminer l'effet du traitement globalement suggèrent que de faux effets de sous-groupes sont dus à la chance dans 7 à 21 % des cas.(56, 60) D'autre part, les études de sous-groupes peuvent montrer à tort qu'il n'y a pas d'effet du traitement dans certains sous-groupes, alors que globalement l'étude montre un bénéfice. L'efficacité du traitement est plus souvent absente dans des petits sous-groupes, ce qui explique de façon récurrente et souvent erronée pourquoi les études de sous-groupes ne montrent pas de bénéfices chez les femmes et les personnes âgées, des sous-groupes sous-représentés dans la plupart des essais randomisés contrôlés.(56)

Des données issues d'études de simulation ont démontré que les tests d'interaction de l'effet du traitement entre différents sous-groupes sont fiables, avec un taux de faux positifs de 5 % et avec un $P < 0.05$.(56) Le test d'interaction, lequel identifie une variation de l'efficacité d'une intervention ou d'un traitement dans les différents sous-groupes, diminue le risque de trouver des sous-groupes faussement positifs. Cependant, sa puissance à détecter de vrais sous-groupes est faible. Par exemple, dans une étude avec une puissance de 80 % pour l'effet de traitement global, le test d'interaction a au plus une puissance de 29 % pour détecter une interaction de la même ampleur que l'effet global.(57, 60) La taille de l'échantillon devrait être augmentée d'au moins 4 fois pour atteindre la même puissance. De plus,

l'évaluation de l'effet du traitement dans des groupes séparés est trompeuse du fait que des effets de groupes faussement positifs peuvent être trouvés. Un effet significatif dans un sous-groupe peut être attendu dans 7 % des cas quand l'effet global observé est non significatif.(57, 60)

Si les essais cliniques sont conçus pour avoir une puissance statistique suffisante, par définition, les analyses de sous-groupes ne sont statistiquement pas assez puissantes. En présence d'une véritable interaction de l'effet de traitement entre sous-groupes, la chance d'avoir un résultat faussement négatif avec un test habituel d'interaction sera beaucoup plus élevé que le taux de faux positif de 5 % dans une étude où il n'existe pas d'interaction. La capacité des tests d'interaction habituels à identifier correctement les effets des sous-groupes dépend aussi de l'ampleur de l'interaction par rapport à l'effet global du traitement. Par exemple, avec une étude d'une puissance de 80 % pour détecter l'effet global du traitement, la détection fiable d'une interaction de la même magnitude que l'effet de traitement global nécessiterait une taille d'échantillon multipliée par 4.(57, 60)

L'effet de la chance sur les analyses de sous-groupes est habituellement illustré au moyen de l'étude ISIS-2. Celle-ci comparait l'aspirine au placebo en cas d'infarctus du myocarde. L'aspirine était inefficace dans le groupe de patients du signe astrologique de la vierge ou des gémeaux, mais efficace dans le reste de la population, ce qui démontre que des interactions fortement significatives peuvent être le fruit de la chance. Un cas préjudiciable d'analyse de sous-groupes fut celle du *Canadian Cooperative Study Group Trial* qui observait une efficacité de l'aspirine dans la prévention des accidents vasculaires cérébraux et des décès chez l'homme, mais pas chez la femme. De la sorte, les femmes ont été sous-traitées pendant des années jusqu'à ce que d'autres études et revues systématiques viennent infirmer ces résultats.(58) La chance est plus susceptible de produire des résultats faux à l'examen des sous-groupes d'une étude en raison de la diminution de la puissance à détecter les vraies différences, de l'augmentation de la variance autour de l'estimé moyen et de l'augmentation de la probabilité statistique d'un faux résultat en cas d'analyse de

plusieurs sous-groupes. Si nous divisons une grande étude avec un résultat négatif en 40 sous-groupes, on peut s'attendre à un résultat positif dans 2 sous-groupes si on considère un $P < 0.05$.(51)

2.2.4.2.5 Déséquilibre de base

Dans de larges essais cliniques, la randomisation garantit que le pronostic dans les différents groupes est similaire au départ. En revanche, cela ne peut pas être présumé dans les sous-groupes, à moins que la randomisation ait été stratifiée de façon appropriée. Quand le nombre de patients d'une étude est raisonnablement grand, il résulte généralement de la randomisation des groupes similaires aussi bien dans les caractéristiques mesurées et non mesurées à l'entrée dans l'étude. Si les sous-groupes sont définis *a priori*, ils peuvent être bloqués ou stratifiés afin d'être eux aussi similaires au début de l'étude. Il est important de vérifier que les différences d'effet du traitement entre des sous-groupes ne soient pas attribuables à des déséquilibres de base entre les différents groupes. Quand on divise l'étude en sous-groupes sans stratifier ou bloquer les caractéristiques qu'on utilisera pour former les sous-groupes, il n'est pas sûr que les groupes soient similaires à la fois pour les facteurs qu'on mesure et ceux qu'on ne mesure pas.(52, 54)

2.2.4.2.6 Reproduction

Le meilleur test de validation d'une analyse de sous-groupes est la reproduction des résultats dans des études indépendantes ultérieures ou distinctes et non pas la signification statistique. Pour les analyses *a posteriori*, cette reproduction est absolument essentielle. Lors d'une analyse de sous-groupes, les interactions anticipées de l'effet du traitement qui ne sont pas puissantes mais bien reproductibles sont plus fiables que les interactions non anticipées, quel que soit leur degré de signification.(56)

2.2.4.3 Conclusion

Les analyses de sous-groupes peuvent fournir des informations utiles pour la prise en charge des patients et pour la recherche future. Toutefois, elles présentent des défis analytiques qui peuvent exagérer et fausser les résultats. Ces analyses doivent donc essentiellement être considérées comme des exercices générateurs d'hypothèses pour des recherches futures.

2.3 Analyse de sous-groupes des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque de l'étude TRIPICU

2.3.1 Introduction

Malgré la controverse qui existe sur les analyses de sous-groupes, nous avons tout de même décidé de procéder à ce genre d'analyse pour le sous-groupe des patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque. Plusieurs raisons ont motivé ce choix. D'une part, il existe à ce jour une grande variabilité du taux d'Hb accepté chez les enfants admis aux soins intensifs après une opération cardiaque. Certains cliniciens considèrent ces patients comme un patient « moyen » admis en SIP et seraient ainsi susceptibles d'appliquer directement les résultats de l'étude TRIPICU. D'autres cliniciens considèrent ces patients comme différents de par leur pathologie cardiaque et supposent qu'il est plus difficile pour eux de s'adapter à l'anémie. Ils tendent alors à viser des taux d'Hb plus élevés chez ces patients. Face à une telle controverse, il nous paraissait pertinent de réaliser une analyse de sous-groupes de ces patients.

La qualité d'une analyse de sous-groupes dépend de la qualité de l'essai randomisé contrôlé duquel l'analyse de sous-groupes est tirée. L'étude TRIPICU est de bonne qualité. Par ailleurs, un essai randomisé contrôlé est très coûteux et les essais randomisés contrôlés ne sont quasi plus subventionnés sans étude pilote préalable. C'est comme tel que la présente étude de sous-groupes doit être considérée.

Malgré les faiblesses et des limites de ce type d'analyse et après en avoir minimisé les biais au maximum, les résultats obtenus permettent tout de même de fournir une orientation et des indications sur les effets observés.

2.3.2 Choix du sous-groupe et sélection de la population

Nous avons réalisé une analyse de sous-groupes de l'étude TRIPICU afin d'évaluer l'effet d'un seuil transfusionnel restrictif (l'effet du traitement) comparé à un seuil transfusionnel libéral (groupe contrôle) pour le groupe spécifique des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Le sous-groupe est dit approprié puisqu'il est basé sur une caractéristique déterminée avant randomisation, soit l'admission aux soins intensifs après chirurgie cardiaque ou non. La caractéristique utilisée pour former notre sous-groupe ne peut donc pas être due au traitement.(54)

L'étude de sous-groupes a été planifiée *a priori* puisqu'elle figurait dans le protocole de recherche de l'étude TRIPICU. L'effet attendu était une absence de différence entre les deux stratégies transfusionnelles dans le sous-groupe des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, en d'autres termes des résultats similaires aux résultats de l'étude TRIPICU. Seuls 7 centres ont inclus des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, du fait soit que les unités n'admettent pas de patients de chirurgie cardiaque, soit que certains chirurgiens cardiaques ne désiraient pas participer. Dans l'étude TRIPICU, les nouveau-nés de moins de 28 jours en postopératoire de chirurgie cardiaque étaient systématiquement exclus, comme l'étaient les patients avec cardiopathie cyanogène et les patients qui demeuraient cyanogènes après la chirurgie. Les résultats de l'étude de sous-groupes ne pourront donc pas être généralisés à ces patients-là.

2.3.3 Analyses des données

2.3.3.1 *Analyses descriptives*

Les analyses descriptives constituent la première étape de l'analyse des données d'une recherche. Elles décrivent de façon générale la population et les variables étudiées. La façon de présenter les résultats diffère selon que les variables soient discrètes ou continues.

Dans notre étude, les variables discrètes descriptives sont exprimées en fonction du nombre de sujets présentant la variable analysée. Un ratio est calculé en distinguant à chaque fois les dénominateurs suivants : échantillon total de l'analyse de sous-groupes ; nombre de patients dans le groupe restrictif ; et nombre de patients dans le groupe libéral. La taille de l'échantillon de notre analyse de sous-groupes permet de considérer que la distribution des données descriptives suit une distribution normale. Nos données sont donc exprimées par la moyenne. Les variables pour lesquelles nous avons ajouté les médianes sont le score de *Pediatric Risk of Mortality* (PRISM), un score prédictif de décès chez les patients en SIP(61, 62), et PELOD. En effet, ces variables ne sont pas purement continues, puisqu'elles ne peuvent pas prendre toutes les valeurs. Par exemple, un score de PRISM de 3.4 n'existe pas. Néanmoins, il est accepté dans la littérature de considérer celui-ci comme une variable continue pour les analyses statistiques.

Étant donné que, dans notre étude, la moyenne a été choisie comme mesure de tendance centrale, nous utilisons la déviation standard ou l'écart type pour exprimer la variabilité des résultats autour de la moyenne. Dans les cas où nous avons déterminé la médiane, nous calculons les interquartiles à 25 et 75 % pour exprimer la variabilité des résultats autour de cette médiane.

2.3.3.2 *Évaluation de la distribution*

Pour les variables discrètes, qu'elles soient dichotomiques ou catégorielles, il faut évaluer si le nombre de sujets est suffisant dans chacune des catégories en vue de s'assurer de la validité des conclusions. Si les catégories ne contiennent pas assez de sujets, il faudra regrouper certaines catégories ou faire une analyse de tendance plutôt qu'une analyse standard pour que la puissance statistique ne soit pas trop faible.

Pour les variables continues, nous évaluons la normalité, afin de choisir les tests appropriés pour les étapes subséquentes de l'analyse. Les variables qui suivent une distribution normale seront analysées avec des tests paramétriques, alors que les autres feront l'objet de tests non paramétriques. Cette évaluation de la normalité peut être réalisée de différentes façons. D'une part, elle peut être déterminée de façon visuelle à l'aide d'un histogramme de fréquence. Seulement, cette technique est subjective. D'autre part, il existe des tests statistiques spécifiques pour déterminer la normalité, tels que le test de Kolmogorov-Smirnov ou celui de Shapiro-Wilks. Ces tests comparent les valeurs dans notre échantillon avec un ensemble de valeurs qui sont normalement distribuées et qui ont les mêmes moyennes et déviation standard. Si le test est non significatif ($P > 0.05$), cela signifie que la distribution de notre échantillon n'est pas différente d'une distribution normale. Réciproquement, si le P est inférieur à 0.05, les données n'ont pas une distribution normale.

2.3.3.3 *Analyse d'association*

Le type de variable détermine le test d'analyse approprié. Dans l'analyse d'association entre 2 variables dichotomiques, le test du Chi carré est le plus fréquemment utilisé. L'utilisation du test du Chi carré est appropriée si les conditions suivantes sont respectées : les données obtenues proviennent d'un échantillon et la distribution des valeurs de chaque variable à l'intérieur d'un tableau de contingence 2x2 permet d'obtenir un minimum de 5 observations dans chacune des cellules du tableau. Ce test est basé sur l' H_0 d'absence d'association entre les variables étudiées.

L'obtention d'une valeur $P < 0.05$ rejette H_0 et suggère une association entre les deux variables.

L'association entre deux variables continues est déterminée par le coefficient de corrélation. Le coefficient de corrélation de Pearson est retenu si les variables suivent une distribution normale et celui de Spearman pour un test non paramétrique. Afin d'identifier une association entre une variable dichotomique et une variable continue qui suit une distribution normale, c'est le test de T de Student qui s'impose. Son pendant non paramétrique est le Wilcoxon Rank Sum Test ou le test de Mann Whitney. Et s'il s'agit de déterminer une association entre une variable multichotomique ou une variable catégorielle et une variable continue, c'est l'analyse de variance ou ANOVA qui sera utilisée si la variable continue suit une distribution normale ou le test de Kruskal-Wallis si ce n'est pas le cas.

Dans la présente analyse de sous-groupes, les variables continues ont été comparées avec le test T de Student ou le Wilcoxon Rank Sum test en fonction de la distribution des variables. Les variables catégorielles ont été analysées avec le Chi carré. Les caractéristiques de base ont été comparées avec des statistiques descriptives univariées, puis une régression logistique pour évaluer l'effet sur les issues des co-variables cliniquement importantes comme l'âge, le pays et le score de PRISM. Le PRISM est un score prédictif, fréquemment utilisé aux SIP pour évaluer la sévérité de la maladie d'un groupe de patients.(61, 62) Comme l'issue primaire, c'est-à-dire le développement (ou l'acquisition) ou la détérioration du SDMV est une variable dichotomique (égale à 1 si le patient développe ou détériore le SDMV, ou 0 dans l'autre cas), la régression logistique a été choisie (et non pas la régression linéaire). Les différences en issues étaient considérées statistiquement significatives si l' α (alpha) bilatéral était de 0.05 ou moins. L'analyse des données a été réalisée avec le programme statistique SAS version 9.1 de SAS Institute.

Nous n'avons pas réalisé d'ajustements pour les comparaisons multiples. Lorsque l'on multiplie les analyses on augmente le risque d'erreur de première

espèce. Puisque les résultats de l'analyse de sous-groupes sont non significatifs, le problème d'ajustement pour comparaison multiple ne se pose donc pas. Le problème se serait posé si les résultats avaient été significatifs avec une valeur de P proche de 0.05.

Les deux groupes ont été comparés en fonction du nombre total de transfusions par patient et de la proportion de patients qui n'ont pas reçu de transfusion après randomisation. L'analyse de variance a été utilisée pour des mesures répétées, afin de mettre en évidence les différences de taux d'Hb dans le temps. Ensuite, le « nombre nécessaire pour traiter », calculé pour prévenir une transfusion en culot globulaire dans le groupe restrictif, a été utilisé.

Tout individu est exposé à des risques de maladie ou, s'il est malade, à des risques de complications, de récives ou de décès. Il est donc utile, sur le plan de la décision médicale, de savoir évaluer les conséquences de la présence ou de l'absence d'un facteur de risque sur l'occurrence (ou survenue) d'un événement (maladie, complication, ou décès). Le taux d'incidence est une mesure de risque absolu (RA). Il correspond au taux de survenue d'une maladie, d'une récive ou d'un décès dans une population. Autrement dit, il s'agit du rapport entre le nombre de nouveaux cas et l'effectif de la population étudiée pendant une période donnée.

Le risque relatif (RR) mesure les conséquences individuelles de la présence ou non d'un facteur de risque. Il évalue l'importance de l'association entre exposition et maladie. Le RR est mesuré par le rapport entre le RA (ou taux d'incidence) chez les sujets exposés au facteur de risque et le taux d'incidence chez les sujets qui ne sont pas exposés. Le RR est utilisable lorsque le critère de jugement (ou événement) est qualitatif et dichotomique (par ex. survenue ou non du SDMV). Le RR s'étend de 0 à l'infini. Si le RR est compris entre 0 et 1, le facteur étudié est protecteur, c'est-à-dire que le taux d'incidence de la maladie chez les sujets traités est inférieur à celui observé chez les sujets non traités. Un RR égal à 0 traduit une protection totale. Un RR à 1 signifie que la variable étudiée n'est ni un facteur de risque, ni un facteur

protecteur. Une valeur de RR supérieure à 1 signifie que la variable étudiée constitue un facteur de risque.

Dans certains types d'études, il n'est pas possible de calculer des RA, ni même des RR. Dans ce cas, on va tirer profit du ratio de cote (*odds-ratio*), une mesure qui approche de façon correcte le RR. Cependant, si le ratio de cote est une notion moins intuitive que celle du RR, il doit s'interpréter comme un RR. Son utilisation n'est motivée que par des raisons mathématiques. En médecine, *l'odds* est, par exemple, dans un groupe de malades recevant un traitement, le rapport du nombre de sujets décédés sur le nombre de sujets non décédés. On peut calculer de la même façon *l'odds* chez les malades ne recevant pas le traitement. Le rapport des cotes (*odds-ratio*) est le rapport entre *l'odds* des patients recevant le traitement sur *l'odds* des patients ne recevant pas le traitement.

Le risque en excès et le risque attribuable sont des mesures d'impact. Le risque en excès est la différence entre le risque de survenue d'une maladie chez les patients exposés et le risque chez les patients non exposés. Il y a deux formulations du risque attribuable : le risque attribuable chez les patients exposés et le risque attribuable en population. La première mesure, par exemple, la fraction de SDMV due à une stratégie transfusionnelle restrictive chez les patients dans le groupe restrictif. Ce risque attribuable est égal au $RR - 1$, divisé par le RR. La seconde formulation du risque attribuable est le risque attribuable en population, par exemple la fraction des insuffisances rénales attribuables au paracétamol dans la population générale.

L'étude TRIPICU était un essai de non-infériorité ; un échantillon d'au moins 626 patients était nécessaire pour pouvoir conclure à la non-infériorité. Dans le cas de notre analyse de sous-groupes, l' H_0 du test statistique d'interaction était : le RR de développer ou d'empirer un SDMV chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque est égal aux RR des patients qui ne sont pas en postopératoire de chirurgie cardiaque. L'hypothèse alternative était que le RR de développer ou d'empirer un SDMV était différent entre les deux groupes.

Nous avons déterminé les IC de 95 % pour la réduction du RA dans la proportion de patients avec une nouvelle dysfonction d'organe ou une dysfonction progressive ie. l'issue primaire.(63) Nous avons réalisé notre analyse de l'issue primaire selon une approche en ITT et nous avons aussi fait une analyse *per* protocole de l'issue primaire chez les patients âgés de plus de 28 jours qui ont subi une chirurgie corrective pour une cardiopathie congénitale et qui rencontraient ou dépassaient une adhérence au protocole de plus de 80 % en ce qui concerne les transfusions de GRc. L'adhérence était définie comme la proportion de jours après randomisation durant laquelle un taux d'Hb était au-dessus du seuil de transfusion. Nous avons analysé l'étude selon une stratégie de non infériorité comme c'était le cas de l'étude mère TRIPICU. Secondairement, nous avons testé l'hypothèse de supériorité puisque nous n'avons pas pu démontrer que la stratégie restrictive est non inférieure à la stratégie libérale.

Un test d'interaction a été également réalisé pour tenter d'établir s'il y avait une différence entre notre sous-groupe de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque et le groupe entier de l'étude originale pour la mesure de l'effet sur l'issue primaire. Le test d'interaction était non significatif ($P = 0.17$). Cette absence d'interaction suggère qu'il n'y a pas de différence d'effet sur l'issue primaire dans le sous-groupe de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque comparativement à la population totale (cf tableau 1). Cependant, il est possible que ce test d'interaction soit non significatif en raison d'un échantillon trop petit. Il n'est donc pas possible d'établir de façon définitive qu'une hétérogénéité de l'effet n'existe pas qui aurait pu être reliée au risque lui-même ou à une hétérogénéité des populations analysées.

En ce qui concerne les analyses des issues secondaires, nous avons comparé les scores de PELOD journaliers, en utilisant le pire score après le score de base et la moyenne du nombre total de dysfonctions d'organes par patient. Les autres issues secondaires étaient aussi comparés, soient : la mortalité à 28 jours et la mortalité hospitalière ; le taux d'infections nosocomiales ; les réactions transfusionnelles ; les

autres effets adverses ; la durée de ventilation mécanique ; et la durée d'hospitalisation aux soins intensifs et à l'hôpital.

Chapitre 3. Article

L'article décrit ci-dessous a été soumis à la revue *Critical Care Medicine*. Suite à son évaluation, nous avons été invités à y apporter des modifications et à le resoumettre. Le manuscrit révisé a récemment été accepté par la revue.

Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis

Ariane Willems, MD; Karen Harrington, MD; Jacques Lacroix, MD; Dominique Biarent, MD; Ari R. Joffe, MD; David Wensley, MD; Thierry Ducruet, MSc; Paul C. Hébert, MD; Marisa Tucci, MD; on behalf of the TRIPICU investigators, for the Canadian Critical Care Trials Group and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network.

Pediatric Intensive Care Unit
Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
3175 Côte Sainte-Catherine
Montreal (Québec) H3T 1C5 Canada (AW, KH, JL, MT)

Assistant Professor
Université de Montréal
Montréal, Canada (MT)

Professor
Université de Montréal
Montréal, Canada (JL)

Hôpital des Enfants Reine Fabiola
15 Avenue JJ Crocq
B-1020 Brussels Belgium (DB)

Stollery Children's Hospital
8440 112 Street
Edmonton, Alberta T6G 2B7
Canada (ARJ)

Division of Critical Care
BC Children's Hospital
Room 2D19, 4480 Oak Street

Vancouver (BC) V6H 3V4 Canada (DW)

Research Center
Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
3175 Côte Sainte-Catherine
Montreal (Québec) H3T 1C5 Canada (TD)

Hôpital Général d'Ottawa
Critical Care Unit
501 Chemin Smyth
Ottawa (ON) K1H 8L6 Canada (PCH)

Corresponding author and address for reprints:

Dr Marisa Tucci
Pediatric Intensive Care Unit
Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine
3175 Côte Sainte-Catherine
Montreal (Québec)
Canada H3T 1C5
Phone: 514-345-4931 extension 5549
Fax: 514-345-7731
E-mail: marisa.tucci@recherche-ste-justine.qc.ca

Funding sources :

This study was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (Grants #84300 and #130770) and the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ) (Grant #13904).

Disclosures:

Drs. Lacroix and Hébert report receiving consulting fees and grant support from Johnson and Johnson; Dr. Hébert also reports receiving consulting fees and unrestricted funds from Novo Nordisk and Amgen serving as a Career Scientist of the Ontario Ministry of Health (1994-2004), and receiving unrestricted training funds from Canadian Blood Services. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Manuscript category: original article

Clinical trial registration information –URL:<http://www.clinicaltrials.gov>. Unique identifier: ISRCTN37246456

Key words: *randomized clinical trial, pediatric critical care, cardiac surgery, transfusion, hemoglobin, erythrocyte.*

ABSTRACT

Objective: The optimal transfusion threshold after cardiac surgery in children is unknown. The aim of this study was to determine the impact of a restrictive versus a liberal transfusion strategy on new or progressive multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in children following cardiac surgery.

Design: Randomized controlled trial.

Setting: Tertiary pediatric intensive care units (PICU).

Patients: Participants are a subgroup of pediatric patients following cardiac surgery from the TRIPICU (Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units) study. Exclusion criteria specific to the cardiac surgery subgroup included: age < 28 days and patients remaining cyanotic.

Intervention: Critically ill children with a hemoglobin equal to or below 95 g/L within 7 days of PICU admission were randomized to receive pre-storage leucocyte-reduced red-cell transfusion if their hemoglobin dropped below either 70 g/L (restrictive) or 95 g/L (liberal).

Measurements and main results: Postoperative cardiac patients (n=125) from 7 centres were enrolled. The restrictive (n=63) and liberal (n=62) groups were similar at baseline in age (mean±SD: 31.4±38.1 vs. 26.4±39.1 months), surgical procedure, severity of illness (pediatric risk of mortality (PRISM) score: 3.4±3.2 vs. 3.2±3.2), MODS (46% vs. 44%), mechanical ventilation (62% vs. 60%) and hemoglobin (83 vs. 80 g/L). Mean hemoglobin remained 21 g/L lower in the restrictive group after randomization. No significant difference was found in new or progressive MODS (primary outcome) in restrictive vs. liberal group (12.7% vs. 6.5%; P=0.36), PICU length of stay (7.0±5.0 vs. 7.4±6.4 days) or 28-day mortality (3.2% vs. 3.2%).

Conclusion: In this subgroup analysis of cardiac surgery patients, a restrictive red-cell transfusion strategy, as compared to a liberal one, was not associated with any significant difference in new or progressive MODS, but this evidence is not definitive.

INTRODUCTION

The impact of blood transfusions after cardiac surgery on outcome has been studied extensively in adults but not in children (1-5). A recent review evaluating the effect of blood transfusion on outcome of adult cardiac surgery patients reported that red-cell transfusion is associated with increased perioperative and long-term mortality and complications. In adults with cardiovascular disease, a restrictive transfusion strategy seemed safer (6). Adult and pediatric cardiac diseases differ fundamentally; in children, most cardiac surgeries address congenital malformations while ischemic heart disease is rare.

Red-cell transfusions are administered during the postoperative period to most children who undergo cardiac surgery, even though the hemoglobin level at which the benefits of red-cell transfusion outweigh its associated risks is unknown (7-10). Significant variation in transfusion practice exists and it has been reported that the hemoglobin threshold at which practitioners transfuse is higher for children with cardiac disease (8, 11, 12). The TRIPICU (Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Units) study, a randomized clinical trial (RCT) comparing outcome in a general population of stable critically ill children, showed that a restrictive transfusion strategy was not inferior to a liberal one with respect to new or progressive multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (13). We analyzed the subgroup of TRIPICU subjects who underwent cardiac surgery.

MATERIALS AND METHODS

BRIEF DESCRIPTION OF THE TRIPICU STUDY

A detailed description of the TRIPICU results was reported previously (13). In summary, the TRIPICU study enrolled stabilized critically ill children from 19 tertiary-care PICUs. Children aged between 3 days and 14 years, with at least one hemoglobin concentration ≤ 95 g/L within the first 7 days after PICU admission were

considered for inclusion. Exclusion criteria are listed in Figure 1. Participants were randomly allocated to restrictive (transfusion threshold: 70 g/L) or liberal (95 g/L) treatment arms. Only pre-storage leukocyte-reduced allogeneic red-cell units were used. Transfusion strategies were applied for up to 28 days post-randomization; the research protocol allowed temporary suspension during active blood loss, surgery, severe hypoxemia or hemodynamic instability.

The primary outcome was the proportion of patients who developed or had progression of MODS, as defined by Proulx et al (14). We also looked at markers of severity of MODS (the highest number of organ dysfunction per patient and the Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) score), and we collected information on secondary outcomes (15, 16).

PATIENTS

This subgroup analysis focused on patients included in the TRIPICU study who had undergone cardiac surgery or catheterization. TRIPICU study exclusion criteria specific to this subgroup were: age < 28 days and patients with cyanotic heart disease (with right to left shunt) who had a palliative intervention (procedures such as Norwood, Glenn, Fontan or a shunt between a systemic and a pulmonary artery were considered palliative). The baseline diagnosis and/or the procedure performed were recorded. Patients were categorized according to the Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Disease Score (RACHS-1 score), with higher scores indicating a greater risk of death (17). This study was exempt from institutional review board approval.

STATISTICAL ANALYSIS

Continuous variables were compared using Student's t test or Wilcoxon Rank Sum test; categorical variables were analyzed using Chi square testing. Baseline characteristics were compared using univariate descriptive statistics followed by

logistic regression to evaluate the effect on outcomes of clinically important covariates including patient age, country and PRISM scores (18).

It was estimated that at least 626 patients would be required to complete the TRIPICU study and test a non-inferiority hypothesis ($P < 0.05$; power of 0.9; margin of safety: absolute risk reduction of 10%). This sub-group analysis involves 125 patients; the statistical analyses tested both superiority and non-inferiority (same P-value and margin of safety). Statistical analysis of the primary outcome measure was conducted using an “intent-to-treat” approach. In the primary analysis, we calculated 95% confidence intervals (CI) around the absolute risk reduction in the proportion of patients with new or progressive MODS. We also conducted a per-protocol analysis of the primary outcome in patients who met or exceeded an 80% rate of protocol adherence. Adherence was defined as the proportion of days after randomization during which at least one hemoglobin concentration was above the transfusion threshold.

All secondary analyses were conducted using an “intent-to-treat” approach. We compared daily PELOD scores, using the worst scores after baseline, and the total number of organ dysfunctions per patient. We also compared 28-day and hospital all-causes mortality, nosocomial infections, transfusion reactions, other adverse events, duration of mechanical ventilation, and PICU and hospital length of stay. To determine if a restrictive transfusion strategy decreased exposure to red-cells, we compared the total number of transfusions per patient and the proportion of patients who received no red-cell transfusion in the 2 groups.

Differences were considered statistically significant when a two-sided alpha level was <0.05 . No adjustments were made for multiple comparisons. Data were analyzed by a biostatistician (TD) with SAS software (version 9.1, SAS Institute) and expressed as mean \pm standard deviation.

RESULTS

PATIENTS AND TREATMENT ASSIGNMENT

There were 125 patients in the cardiac surgery subgroup, representing 19.6% of all the TRIPICU patients, with 63 in the restrictive and 62 in the liberal group (Figure 1). The two groups appeared similar at baseline (Table 1). The patient distribution according to RACHS-1 is detailed in Table 2. The most common surgeries were: coarctation repair (13 patients) in RACHS-1 category 1, ventricular septum defect repair (16) and repair of tetralogy of Fallot (24) in category 2, repair of atrioventricular canal (11) and mitral valve surgery (8) in category 3, Rastelli procedure (8) and arterial switch (5) in category 4. One patient in the liberal group underwent invasive cardiac catheterization. Even though there were more patients in risk category 3 in the restrictive group (27 vs. 15), the difference was not statistically significant ($P=0.06$). PRISM score as well as the frequency and severity of MODS were similar at baseline (Table 1).

INTERVENTION

The hemoglobin concentration at randomization in the restrictive and liberal groups was 83 ± 9 and 80 ± 9 g/L respectively. Time between randomization and first transfusion (1.8 ± 1.8 vs. 0.06 ± 0.3 days; $P<0.01$) as well as hemoglobin levels before the first transfusion (71 ± 6.0 vs. 82 ± 1.0 g/L; $P<0.01$) differed significantly (Table 3). After randomization, an average difference in hemoglobin concentration of 21 g/L was observed (91 ± 13 in the restrictive and 112 ± 14 g/L in the liberal group) (Figure 2).

Seven patients in the restrictive and one in the liberal group were temporarily suspended from the transfusion protocol. Length of suspension was comparable (1.1 ± 0.4 in the restrictive and 1.0 day in the liberal group). During the suspension

period, seven red-cell transfusions were given in the restrictive and one in the liberal group. Including the suspension period, a total of 13 transfusions were administered in the restrictive group and 82 in the liberal group ($P<0.01$) (Table 3). In the restrictive group, 52 patients (83%) received no red-cell transfusion whereas all patients in the liberal group were transfused ($P<0.01$).

Co-interventions including vasoactive drugs (proportion of patients receiving at least one drug), fluid balance and administration of fresh frozen plasma, platelets and albumin were similar. There was a trend towards higher corticosteroid use in the liberal group (14% vs. 27%; $P=0.07$) (Table 3).

PRIMARY OUTCOME

Eight patients in the restrictive and 4 in the liberal group (12.7% and 6.5%) developed or worsened MODS after randomization; the absolute risk reduction in the liberal group was 6.2% (95% CI: -7.6% to $+10.4\%$; $P=0.36$); the upper limit of this 95% CI ($+10.4\%$) overrides 10%, which means that non-inferiority is not statistically supported.

We performed a per-protocol analysis of the primary outcome. As planned in the research protocol, we excluded from this analysis 10 patients who did not meet our pre-defined criteria of good adherence, one wrongly included patient who was younger than 28 days and four patients who could not be categorized according to RACHS-1 (19). A total of 115 patients met the 80% adherence criterion. The results of the per-protocol analysis (absolute risk reduction in the liberal group: 5.56%; 95% CI, -5.08 to $+16.19$; $P=0.37$) differed only slightly from those of the intention-to-treat analysis (6.2%; 95% CI: -7.6% to $+10.4\%$, $P=0.36$).

SECONDARY ANALYSES

No difference was found for any other MODS descriptor (number of organ dysfunctions, PELOD score; Table 4). No significant difference was observed in the number of nosocomial infections, oxygenation markers, duration of mechanical ventilation, length of ICU stay or number of red-cell transfusion reactions; 28-day mortality after randomization was equal (2 vs. 2).

DISCUSSION

No RCT has been published on the efficacy of red-cell transfusion after pediatric cardiac surgery. This subgroup analysis of cardiac surgery patients enrolled in the TRIPICU study was planned before the trial was initiated. We found that a restrictive red-cell transfusion strategy, as compared to a liberal one, was not associated with any significant difference in new or progressive MODS, but the power of this subgroup analysis was not optimal. There seemed to be a trend toward more organ dysfunction in patients older than 365 days in the restrictive group, but the number of patients (4/30 vs. 0/25) was too small to permit any conclusions and such a trend was not found in younger patients (4/33 vs. 4/36). Moreover, this trend was not found when quantitative markers of severity of MODS, like the highest number of organ dysfunctions (1.4 ± 1.2 vs. 1.34 ± 1.2) and the PELOD score (6.6 ± 9.4 vs. 5.8 ± 6.4) were compared.

This subgroup analysis is presently the only available description on transfusion threshold in pediatric cardiac surgery patients. The sample size required to complete a superiority RCT with a two-sided p-value of 0.05 and a power of 0.90 would be 1010 patients ($n = 2 \times 505$); 770 patients must be collected ($n = 2 \times 385$) if the power is decreased to 0.80. The sample size required to complete a non-inferiority RCT with the same assumptions as in the original TRIPICU study (one-sided P-value of 0.05,

power 0.90 and margin of safety of 10%) would be 638 patients ($n= 2 \times 319$); 490 patients would be required ($n= 2 \times 245$) if the power is decreased to 0.80.

We found that there were no clinically important, nor statistically significant differences with regard to any secondary outcomes analyzed, including mortality, duration of mechanical ventilation, or length of stay, and that trends were similar for both analytic strategies applied (intent to treat and per protocol analysis). There were too few patients to make strong inferences with respect to the safety of the transfusion strategies; moreover, sub-group analysis can be used only to generate hypotheses, not to derive final conclusions (20). However, we did find a statistically and clinically significant difference with regard to red-cell transfusion: the restrictive strategy resulted in a six-fold reduction in both the number of patients who received a transfusion as well as the total number of red-cell transfusions.

Most of the literature on transfusion after cardiac surgery comes from adult studies, which showed that a lower transfusion threshold does not adversely affect patient outcome (5). A recent review found that most adult studies evaluating the effect of hemoglobin concentration on outcome after cardiac surgery were retrospective (6) and that red-cell transfusions were associated with increased perioperative and long-term morbidity. A meta-analysis by Hill et al. showed that restrictive transfusion triggers do not adversely affect mortality, cardiac morbidity, or hospital length of stay in patients who do not have advanced coronary artery disease (21). Findings from adults are not directly applicable to the pediatric population because cardiovascular physiology and pathology differ substantially.

In stabilized, critically ill children having undergone cardiac surgery, it is presently unclear what degree of anemia warrants red-cell transfusion. While a higher hemoglobin level enhances global oxygen delivery, red-cell transfusions also carry the potential for harm. Adverse effects of transfusions include systemic inflammatory stimulation and blood flow disturbance in small vessels which may contribute to MODS, immune suppression, and transfusion-related reactions such as transfusion

associated cardiac overload, transfusion-related acute lung injury (TRALI), hemolytic reactions and allergic reactions (10, 22-24).

In the absence of clear evidence, variation in clinical practice can be expected. Indeed, in two scenario-based surveys, the hemoglobin concentration that would prompt pediatric intensivists to prescribe a red-cell transfusion during postoperative care of corrective cardiac surgery ranged from 70 to 130 g/L (11, 12). There is also variability in the proportion of pediatric cardiac surgery patients reported to have received a red-cell transfusion during their postoperative care, with figures in the literature ranging from 24.6% to 93% (8, 9). Practitioners use higher transfusion thresholds for pediatric cardiac surgery patients than for other critically ill children (8). Both hemoglobin level thresholds used in the TRIPICU study (70 and 95 g/L) are significantly lower than thresholds frequently used in the post-operative care of pediatric cardiac surgery, which are frequently over 100 g/L (25). In our subgroup analysis, a restrictive strategy substantially reduced the number of red cell transfusions and donor exposure.

This study has some limitations. It is possible that a site-related bias exists because only those centers whose cardiac surgeons and intensivists were willing to accept a lower hemoglobin included their cardiac patients in the study. A selection bias is also possible because some children may have received transfusions during or immediately after surgery that would have raised their hemoglobin level above 95 g/L, thus excluding them from this trial. The TRIPICU study excluded neonates with congenital heart disease and cyanotic patients; consequently, our subgroup analysis does not apply to these patients. Another important limitation is that the time on cardiopulmonary bypass, cross-clamp time, and details on deep hypothermia and cardiac arrest were not collected in the original study. Because this information was not available, we used the RACHS-1 score as a surrogate marker of surgical complexity. Minor imbalances were observed in the 2 groups with regard to the RACHS-1 risk classification; a per protocol analysis taking this into account found no significant difference. In the restrictive group, the baseline hemoglobin level at

randomization was 83 g/L. Thereafter the average lowest hemoglobin level per day was 91 g/L; this increase was a surprise given that only 17% of the patients were transfused, but may be explained by the aggressive diuretic and fluid restriction therapy that is used in the post-operative care of pediatric cardiac surgery. In spite of this increase, the difference between the lowest hemoglobin level per day in the PICU was 21 g/L (91 in the restrictive vs. 112 g/L in the liberal group), which is the same difference observed in the full TRIPICU study (13, 26). Another potential limitation may be that more patients in the liberal group received steroids after randomization although the number of patients who received steroids was quite small (9 in the restrictive and 17 in the liberal group). The most important limitations of our study is a lack of power and the fact that a subgroup analysis should only be used to generate hypotheses (20, 27).

This study has several strengths. It is presently the only RCT studying transfusion threshold in pediatric cardiac surgery patients. This subgroup analysis was planned a priori. To avoid selection bias, only centers agreeing to consider the inclusion of all their cardiac surgery patients enrolled this type of patient into the TRIPICU study. It can be argued that the necessity to be stabilized selected less severely ill cardiac patients; nonetheless those included were critically ill, with 62% requiring mechanical ventilation and 78% on inotropic and/or vasoactive support at randomization. Adherence to the research protocol was excellent and no patients were lost to follow up. There was no difference in any co-intervention. Even though the sample size is too small to perform definitive statistical analyses, it should be emphasized that the number of organ dysfunctions, the PELOD score and all secondary outcomes were similar in both groups.

CONCLUSIONS

The British Society of Haematology supports the acceptance of a postoperative hemoglobin level of 70 g/L in both children and adults when there is good postoperative cardiac function (28). The Society of Thoracic Surgeons makes a similar recommendation for all cardiac surgery patients (29). In this analysis of the cardiac surgery subgroup from the TRIPICU study, we found that a restrictive red-cell transfusion strategy, as compared to a liberal one, was not associated with any significant difference in new or progressive MODS, but this evidence is not definitive. A larger study is necessary to estimate if a lower transfusion threshold is safe in pediatric post operative cardiac surgery patients; transfusion thresholds for children with uncorrected cyanotic heart lesions will require specific consideration.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge participating institutions and site investigators. *Belgium* : Cliniques universitaires Saint-Luc, Bruxelles — S. Clément de Cléty; Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles — D. Biarent; *Canada*. Stollery Children's Hospital, Edmonton. — A. Joffe; British Columbia Children's Hospital, Vancouver — P. Skippen, D. Wensley; Hospital for Sick Children, Toronto. — J.S. Hutchison; Montreal Children's Hospital, Montréal — R. Gottesman; *USA*. Children's Hospital of Michigan, Detroit — K. Meert; and the members of the Canadian Critical Care Trials Group. We are indebted to the nurses and critical care teams who provided outstanding medical care to our patients. We also thank K. Menon, K. Choong, A. Zaritsky, and S. Watson for their helpful comments. Supported by grants (84300 and 130770) from the Canadian

Institutes of Health Research and by grants (3568 and 13904) from the Fonds de la Recherche en Santé du Québec (Grant #13904).

REFERENCES

1. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001;29(2):227-234
2. Franssen E, Maessen J, Dentener M, et al. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999;116(5):1233-1239
3. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, et al. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *The Annals of thoracic surgery* 2002;74(4):1180-1186
4. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, et al. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(4):592-598
5. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-1077
6. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82(6):2323-2334
7. 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
8. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, et al. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Crit Care Med* 2005;33(11):2637-2644
9. Petaja J, Lundstrom U, Leijala M, et al. Bleeding and use of blood products after heart operations in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109(3):524-529
10. Gauvin F, Lacroix J, Robillard P, et al. Acute transfusion reactions in the pediatric intensive care unit. *Transfusion* 2006;46(11):1899-1908
11. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatr Crit Care Med* 2002;3(4):335-340
12. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T. Blood transfusion policy among European pediatric intensive care physicians. *J Intensive Care Med* 2004;19(1):38-43
13. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007;356(16):1609-1619
14. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109(4):1033-1037
15. 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):192-197
16. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(4):1058-1059

17. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123(1):110-118
18. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Crit Care Med* 1988;16(11):1110-1116
19. Garrett AD. Therapeutic equivalence: fallacies and falsification. *Stat Med* 2003;22(5):741-762
20. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, et al. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England journal of medicine* 2007;357(21):2189-2194
21. Hill SR, Carless PA, Henry DA, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(2):CD002042
22. Vamvakas EC. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion* 2006;46(3):492-494; author reply 494-495
23. 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):409-417
24. Doctor A, Platt R, Sheram ML, et al. Hemoglobin conformation couples erythrocyte S-nitrosothiol content to O₂ gradients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(16):5709-5714
25. Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Crit Care Clin* 2004;20(2):299-311
26. Hebert PC. Transfusion requirements in critical care (TRICC): a multicentre, randomized, controlled clinical study. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators and the Canadian Critical care Trials Group. Br J Anaesth* 1998;81 Suppl 1:25-33
27. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analyses. *Ann Intern Med* 1992;116(1):78-84
28. Gibson BE, Todd A, Roberts I, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *Br J Haematol* 2004;124(4):433-453
29. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007;83(5 Suppl):S27-86

FIGURES

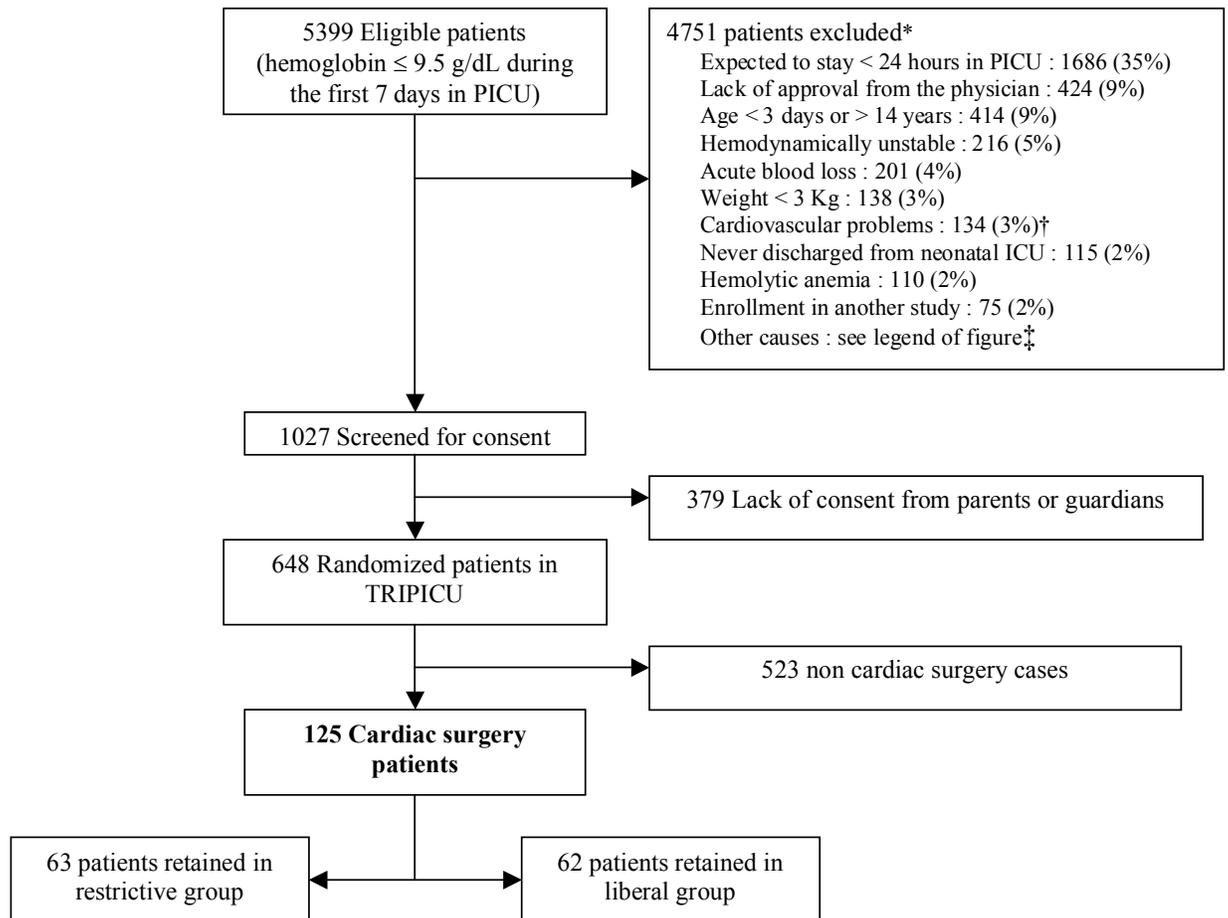


Figure 1. Flow chart of screened, excluded and included patients.

* Some patients had more than one exclusion criteria.

† The 134 patients excluded for cardiovascular reasons were not retained for the 3 following reasons (number of patients given in parentheses): 1) postoperative care of a cardiac surgery who was < 28 days of age when the surgery occurred (53); 2) the patient had an uncorrected (63) or partially corrected (35) cyanotic cardiopathy.

‡ Other causes of exclusion (number of patients): post-conception age less than 40 weeks (69), severe thrombocytopenia (68), hypoxemia (65), decision to withhold/withdraw critical care (59), not expected to survive more than 24 hours (54), previous enrollment in the study (33), brain death (25), extracorporeal membrane oxygenation (22), hemofiltration (21), blood exchange-transfusion (20), plasmapheresis (17), inability to receive blood products (14), pregnancy (1).

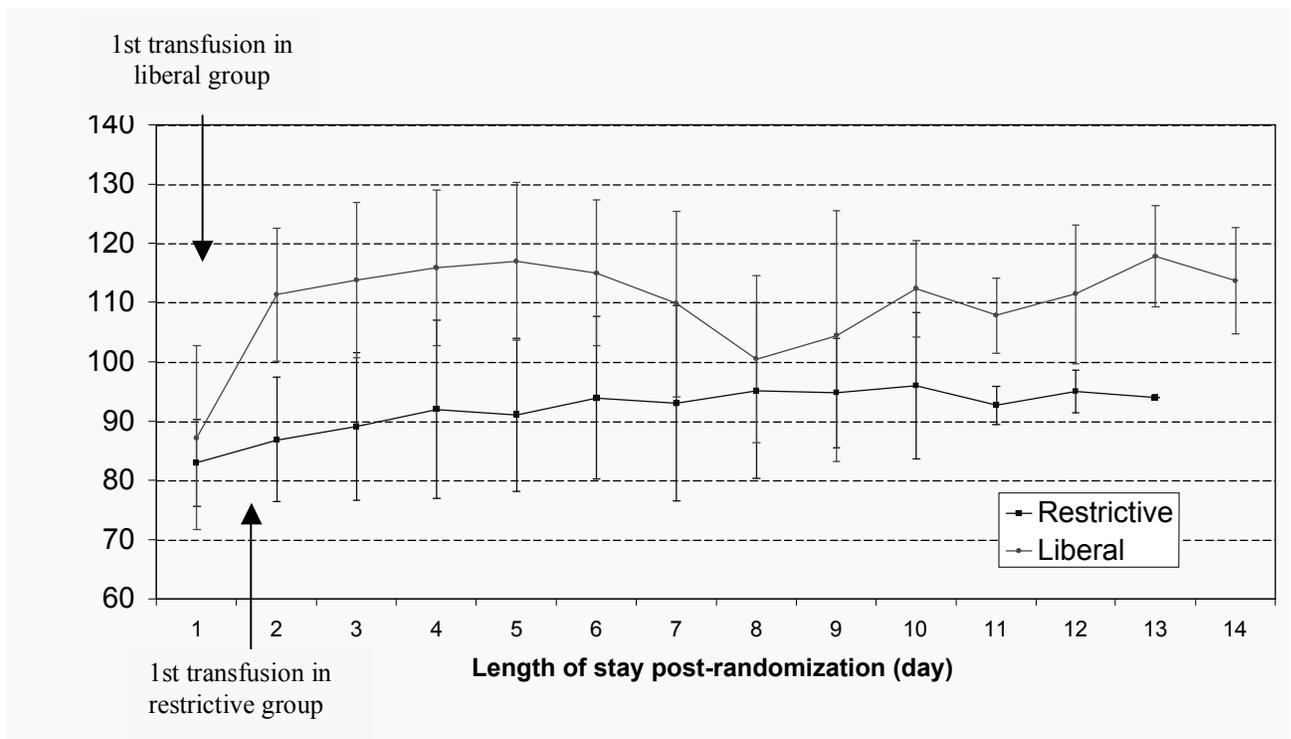


Figure 2. Average lowest hemoglobin concentration per day post-randomization.

The average length of time between randomization and the first red-cell transfusion (arrows) was 1.8 days in the restrictive and 0.06 days in the liberal group. The overall average lowest hemoglobin from randomization to discharge from the PICU was 91 ± 13 g/L in the restrictive and 112 ± 14 g/L in the liberal group. The average difference between both was 21 g/L. Data are expressed as mean \pm SD.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics.^a

| | | Restrictive | Liberal |
|--|--|-------------------------|-------------------------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 |
| Data at entry in PICU | | | |
| | Age (months) ^b | 31.4±38.1 (15; 4-46) | 26.4±39.1 (10; 4-34) |
| | Weight (kg) | 11.5±10.4 | 10.0±8.5 |
| | Gender (male) (%) | 36 (57) | 35 (57) |
| | Severity of illness (PRISM score) ^c | 7.2±4.8 | 7.2±5.4 |
| Red-cell transfusion between PICU admission and randomization | | | |
| | Number of transfused patients (%) | 51 (81) | 52 (84) |
| | Red-cells (mL/kg) per transfused patient | 14.8±11.4 | 12.6±10.6 |
| | Red-cell units (number) per transfused patient | 1.3±0.7 | 1.3±0.9 |
| | Age of red-cell units (days) ^d | 12.5±12.7 | 6.7±3.5 |
| Data at randomization | | | |
| | Hemoglobin level (g/L, mean±SEM) | 83±8.0 | 80±9.0 |
| | Length of stay in PICU (days) | 2.4±1.8 | 1.9±1.5 |
| | Age (3 strata) | | |
| | ≤28 days (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| | 29-364 days (%) | 33 (52) | 36 (58) |
| | >364 days (%) | 30 (48) | 25 (40) |
| | Sites (per country) | | |
| | Belgium (2 sites) (%) | 27 (43) | 32 (52) |
| | Canada (4 sites) (%) | 35 (56) | 30 (48) |
| | United States of America (1 site) (%) | 1 (2) | 0 (0) |
| | Mechanically ventilated (%) ^e | 40 (64) | 37 (60) |
| | Severity of illness (PRISM score) ^f | 3.4±3.5 | 3.2±3.2 |
| | Septic states ^f | | |
| | Systemic inflammatory response syndrome (%) | 13 (21) | 18 (29) |
| | Sepsis, severe sepsis and septic shock (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| | Multiple organ dysfunction syndrome (%) ^f | 29 (46) | 27 (44) |
| | Respiratory dysfunction (%) | 38 (60) | 39 (63) |
| | Cardiovascular dysfunction (%) | 34 (54) | 34 (55) |
| | Hematological dysfunction | 5 (8) | 3 (5) |
| | Neurological dysfunction (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| | Gastrointestinal or hepatic | 0 (0) | 1 (2) |

| | | | |
|--|--|----------------------|----------------------|
| | dysfunction (%) | | |
| | Renal dysfunction (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| | Daily PELOD score on day 1 ^{og} | 4.1±5.0 (1; 0-10) | 3.7±5.2 (1; 0-11) |
| | Organ dysfunctions (number) per patient | 1.2±0.9 | 1.3±0.9 |
| | Number of organ dysfunctions | | |
| | Patients with no organ dysfunction (%) | 15 (24) | 17 (27) |
| | Patients with 1 organ dysfunction (%) | 20 (32) | 17 (27) |
| | Patients with 2 organ dysfunctions (%) | 23 (37) | 27 (44) |
| | Patients with 3 organ dysfunctions (%) | 4 (6) | 2 (3) |
| | Oxygenation markers at randomization | | |
| | SpO ₂ (%) | 93.7±11.4 | 93.9±9.7 |
| | PaO ₂ (arterial PO ₂ ; mmHg) | 93.4±61.3 | 90.2±40.4 |
| | FiO ₂ (%) | 47.4±20.5 | 43.6±17.6 |
| | PaO ₂ /FiO ₂ (ratio) | 241.3±105.0 | 255.9±112.4 |
| | Blood lactate (mmol/L) | 1.9±1.5 | 1.7±0.9 |
| | Vasoactive drugs (number of patients) (%) ^h | | |
| | No vasoactive drugs | 16 (25) | 12 (19) |
| | Vasoactive drugs (at least one) | 47 (75) | 50 (81) |
| | Epinephrine | 13 (21) | 14 (23) |
| | Dobutamine | 19 (30) | 22 (35) |
| | Dopamine | 11 (17) | 17 (27) |
| | Milrinone | 23 (37) | 19 (31) |
| | Nitroglycerine | 2 (3) | 3 (5) |
| | Nitroprusside | 8 (13) | 9 (15) |
| | Norepinephrine | 3 (5) | 0 (0) |
| | Phenylephrine | 1 (2) | 0 (0) |
| | Corticosteroids (%) | 7 (11) | 8 (13) |

^aNumber and proportion (%) or mean ±standard deviation or standard error of the mean (SEM). Randomization was blocked by center and age strata. PICU: pediatric intensive care unit. SpO₂: O₂ saturation by pulse oxymetry.

^bMean ± standard deviation (median; 25th and 75th quartile).

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

^dAge of red-cell units (days): median of 7.5 in the restrictive group and 6.5 days in the liberal group.

^ePatients receiving either invasive or noninvasive mechanical ventilation.

^fAs defined by Proulx et al.(14)

^gScores for Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) can range from 0 to 71 with higher scores indicating more severe organ dysfunction.

^hVasoactive drugs (average dose in mcg/kg/min): epinephrine (restrictive: 0.1 ± 0.01 ; liberal: 0.1 ± 0.1), dobutamine (6.0 ± 2.7 vs. 6.9 ± 3.5), dopamine (6.8 ± 2.9 vs. 7.0 ± 3.2), milrinone (0.7 ± 0.2 vs. 0.7 ± 0.1), nitroglycerine (3.5 ± 2.1 vs. 1.7 ± 1.2), nitroprusside (3.6 ± 2.2 vs. 2.4 ± 1.7), norepinephrine (0.1 ± 0.1 ; vs. 0.0 ± 0.0), phenylephrine (2.5 ± 0.0 vs. 0.0 ± 0.0).

Table 2. Risk categorization of the cardiac surgeries.^a

| | | Restrictive | Liberal |
|---------------------------------|--|--------------------|----------------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 |
| Risk category 1 (%) | | 10 (16) | 9 (15) |
| | Atrial septal defect repair | 2 | 1 |
| | Coarctation repair | 5 | 8 |
| | Patent ductus arteriosus (PDA) | 2 | 0 |
| | Partially anomalous venous return repair | 1 | 0 |
| Risk category 2 (%) | | 21 (33) | 25 (40) |
| | Ventricular septum defect (VSD) repair | 6 | 10 |
| | Total repair of Tetralogy of Fallot | 14 | 10 |
| | Pulmonary valve surgery | 1 | 2 |
| | Repair of aorto-pulmonary window | 0 | 2 |
| | Vascular ring surgery | 0 | 1 |
| Risk category 3 (%) | | 27 (43) | 15 (24) |
| | Repair of atrioventricular canal | 7 | 4 |
| | Aortic valve surgery | 3 | 1 |
| | Mitral valve surgery | 6 | 2 |
| | Tricuspid valve surgery | 1 | 1 |
| | Double outlet right ventricle (DORV) repair | 3 | 2 |
| | DORV with coarctation repair | 1 | 0 |
| | Arterial switch operation (ASO) | 2 | 1 |
| | Atrial switch operation | 0 | 2 |
| | Pulmonary artery banding | 1 | 0 |
| | Right ventricular to pulmonary artery conduit | 0 | 2 |
| | Ventriculomyotomy | 2 | 0 |
| | Total cavopulmonary connection (Fontan) | 1 | 0 |
| Risk category 4 (%) | | 5 (8) | 9 (15) |
| | ASO with VSD repair | 1 | 2 |
| | ASO with VSD repair and coarctation repair or aortic arch reconstruction | 2 | 0 |
| | Rastelli procedure | 2 | 5 |
| | Rastelli with ASO | 0 | 1 |
| | Ross with Konno procedure | 0 | 1 |
| Risk category 5 or 6 (%) | | 0 (0) | 0 (0) |
| Other (%) | | 0 (0) | 4 (6) |
| | Cardiac transplantation | 0 | 2 |
| | Cardiac catheterization for PDA closure | 0 | 1 |
| | Pericardial peeling | 0 | 1 |

^aRisk categorization according to the Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Disease Score (RACHS-1 score), with higher scores indicating a greater risk of death.(17) Statistical analysis were done using Chi square : $P = 0.06$.

Table 3. Intervention (red-cell transfusion), suspension and co-interventions.^a

| | | Restrictive | Liberal | P-value |
|--|---|--------------------|----------------|----------------|
| Number of patients per group | | 62 | 63 | |
| Red-cell transfusion and hemoglobin concentration after randomization | | | | |
| Lowest Hb level per day in PICU (g/L, mean±SEM) ^b | | 91±13 | 112±14 | <0.01 |
| Data on transfused patients | | | | |
| | Number of transfused patients: total (%) | 11 (17) | 62 (100) | <0.01 |
| | Patients with 1 red-cell transfusion (%) | 9 (14) | 46 (74) | |
| | Patients with 2 red-cell transfusions (%) | 2 (3) | 12 (19) | |
| | Patients with more than 2 red-cell transfusions (%) | 0 (0) | 4 (6) | |
| | Volume (mL/kg) per transfused patient ^c | 13.9±5.6 | 17.6±8.2 | 0.07 |
| Data on 1 st red-cell transfusion ^d | | | | |
| | Days from randomization to 1 st transfusion | 1.8±1.8 | 0.06±0.25 | <0.01 |
| | Hb level before 1 st transfusion (g/L, mean±SEM) | 71±6.0 | 82±8.0 | <0.01 |
| | Hb level after 1 st transfusion (g/L, mean±SEM) | 99±13 | 111±10 | <0.01 |
| Data on all red-cell transfusions ^d | | | | |
| | Total number of transfusions | 13 | 82 | <0.01 |
| | Volume (mL/kg) per transfusion | 12.6±3.7 | 13.6±4.0 | 0.34 |
| | Average shelf-life (days) | 16.7±9.3 | 13.2±10.9 | 0.13 |
| | Longest shelf-life (days) | 16.4±9.3 | 13.8±10.9 | 0.27 |
| Temporary suspension from research protocol^e | | | | |
| | Patients suspended from study (%) | 7 (11) | 1 (2) | 0.06 |
| Reasons for suspension: | | | | |
| | Shock | 1 | 0 | |
| | Acute blood loss | 1 | 0 | |
| | Surgery | 2 | 1 | |
| | Other causes | 3 | 0 | |
| | Length of suspension (days) | 1.1±0.4 | 1.0±0.0 | 0.70 |
| Co-interventions | | | | |
| | Fresh frozen plasma (number of patients) (%) | 4 (6) | 2 (3) | 0.68 |
| | Platelets (number of patients) (%) | 5 (8) | 4(6) | 1.00 |

| | | | |
|--|------------|------------|------|
| Albumin (number of patients) (%) | 28 (44) | 27 (44) | 1.00 |
| Corticosteroids (number of patients) (%) | 9 (14) | 17 (27) | 0.07 |
| Fluid balance (intake less output) post randomization | | | |
| On 1 st day (mL/kg) | -0.4±30.9 | 5.6±40.6 | 0.36 |
| Over PICU stay (mL/kg) | 67.2±136.3 | 89.2±183.3 | 0.44 |
| Vasoactive drugs (number of patients) (%) ^{f,g} | | | 0.60 |
| No vasoactive drugs | 20 (32) | 17 (27) | |
| Vasoactive drugs (at least one) | 43 (68) | 45 (73) | |
| Epinephrine | 13 (21) | 14 (23) | |
| Dobutamine | 14 (22) | 21 (34) | |
| Dopamine | 8 (13) | 12 (19) | |
| Milrinone | 25 (40) | 18 (29) | |
| Nitroglycerine | 1 (2) | 3 (5) | |
| Nitroprusside | 8 (13) | 9 (15) | |
| Norepinephrine | 3 (5) | 0 (0) | |

^aNumber and proportion (%) or mean ±SD or standard error of the mean (SEM). g/dL: g per deciliter; Hb: hemoglobin; PICU: pediatric intensive care unit.

^bThe average difference between the Hb concentration in the restrictive vs. the liberal group was 21 g/L from randomization to discharge from the PICU.

^cIncludes the transfusions administered during suspension.

^dThe total number of transfusions that were administered while some patients were suspended includes 7 transfusions in the restrictive and 1 transfusion in the liberal group.

^eDefinition of suspension. – Attending physicians were allowed to give more red-cell transfusions than anticipated in the study protocol if one of the following events occurred: severe acute respiratory distress syndrome with hypoxemia; shock; the patient became hemodynamically unstable; active blood loss; surgery; blood exchange-transfusion; hemofiltration, if priming was done with blood; extracorporeal membrane oxygenation or plasmapheresis.

^fAgents included dobutamine, dopamine (at least 5 mcg/kg/min), epinephrine, milrinone, nitroglycerine, nitroprusside, norepinephrine, phenylephrine, and vasopressin.

^gVasoactive drugs (average dose for each group in mcg/kg/min): epinephrine (restrictive: 0.2±0.2; liberal: 0.2±0.1), dobutamine (6.3±3.6 vs. 6.0±3.3), dopamine (7.0±2.6 vs. 7.4±2.9), milrinone (0.7±0.2 vs. 0.7±0.1), nitroglycerine (5.0±0.0 vs. 1.2±0.8), nitroprusside (3.6±2.0 vs. 2.1±1.3); norepinephrine (0.1±0.0 vs. 0.0±0.0).

Table 4. Outcomes in 125 patients. ^a

| | | Restrictive | Liberal | ARR, RD or DM with 95% CI | P-value |
|--|--|----------------------|----------------------|--------------------------------|---------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 | | |
| | | | | <u>Absolute risk reduction</u> | |
| Patients with new or progressive MODS (total)^b | | 8 (12.7) | 4 (6.5) | 6.2:–7.6, 10.4 | 0.36 |
| Age | | | | | |
| | ≤28 days | 0 (0) | 0/1 (0) | | |
| | 29 to 364 days | 4/33 (12) | 4/36 (11) | 1.0: –14.1, 16.2 | |
| | >365 days | 4/30 (13) | 0/25 (0) | 13.3: 1.2, 25.5 | |
| Country | | | | | |
| | Belgium | 3/27 (11) | 2/32 (6) | 4.9: –9.7, 19.4 | |
| | Canada | 5/35 (14) | 2/30 (7) | 7.6: –7.0, 22.3 | |
| | USA | 0/1 (0) | 0 (0) | | |
| | | | | <u>Risk difference</u> | |
| PRISM score ^{b,c,d} | | | | | |
| | Lowest (first) quartile: PRISM=0 | 0 (0) | 1 (5) | –5.0:–14.6, 4.6 | |
| | Second quartile: PRISM=1-5 | 6 (22) | 2 (8) | 14.5:–4.2, 33.3 | |
| | Third quartile: PRISM=6-10 | 2 (13) | 1 (7) | 5.8:–14.7, 26.4 | |
| | Highest (fourth) quartile: PRISM>10 | 0 (0) | 0 (0) | 0.0:0.0, 0.0 | |
| Suspended patients ^e | | 3/7 (43) | 1/1 (100) | –57.1:–93.8, –20.5 | |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> | |
| Secondary outcome measures | | | | | |
| Measures of severity of organ dysfunction ^f : | | | | | |
| | Highest number of organ dysfunctions | 1.4±1.2 | 1.34±0.96 | 0.09:–0.29, 0.47 | |
| | PELOD score over all PICU stay ¶ ^{f,g} | 6.6±9.4 (1; 1-11) | 5.8±6.4 (1; 0-11) | 0.78:–2.06, 3.62 | |
| | Highest daily PELOD score after day 1 ^{f,g,h} | 0±10.6 (1; 0-11) | 6.7±7.3 (2; 0-11) | 0.27:–2.96, 3.51 | |
| | Change in PELOD score from day 1 ^{f,g,h} | 2.9±9.9 (0; 0-0) | 3.1±6.5 (0; 0-0) | –0.18:–3.13, 2.78 | |
| | Average daily PELOD score after day 1 ^{f,g,h} | 3.9±4.7 (1; 0-7) | 3.3±4.3 (1; 0-6) | 0.58:–1.02, 2.17 | |
| | | | | <u>Risk difference</u> | |
| Clinical outcomes: number of patients (%): | | | | | |
| | Number of deaths in PICU | 2 (3.2) | 0 (0) | 3.2:–0.01, 0.08 | |

| | | | | | |
|--|---|-----------|-----------|-------------------------------|--|
| | Number of deaths 28 days post randomization | 2 (3.2) | 2 (3.2) | -0.05:-6.22, 6.12 | |
| | Number of nosocomial infections | 12 (19.1) | 12 (19.4) | -0.3:-14.12, 13.5 | |
| | Patients with at least one adverse event | 2 (3.2) | 4 (6.5) | -3.3:-10.77, 4.22 | |
| | Reactions to red-cell transfusion | 0 (0) | 1 (1.6) | -1.61:-4.75, 1.52 | |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> | |
| Other clinical outcomes (days): | | | | | |
| | Length of mechanical ventilation | | | | |
| | After randomization | 3.2±2.2 | 3.9±4.8 | -0.71:-2.34, 0.92 | |
| | Total PICU stay | 4.6±3.1 | 4.7±4.6 | -0.1:-1.64, 1.44 | |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> | |
| Oxygenation (worst value within 24 hours post randomization) | | | | | |
| | O ₂ saturation on pulse oxymetry (SpO ₂) | 94.8±6.2 | 92.2±8.7 | 2.68:0.36, 5.00 | |
| | PaO ₂ (mm Hg) | 81.6±16.0 | 81.3±15.7 | 0.31:-5.71, 6.32 | |
| | PaO ₂ :FiO ₂ ratio | 257±93 | 267±103 | -9.8:-48.2, 28.6 | |
| | Blood lactate level (mmol/L) | 1.6±1.0 | 1.5±0.9 | 0.13:-0.21, 0.47 | |

^aNumber and proportion (%) or mean± standard deviation or standard error of the mean (SEM). ARR: absolute risk reduction; CI: confidence interval; DM: difference of the mean; PICU: pediatric intensive care unit; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction; PRISM: pediatric risk of mortality; RD: risk difference.

^bThe comparison between the restrictive-strategy and the liberal-strategy group is given as an absolute reduction in risk.

^cScores for the PRISM can range from 0 to 76, with higher PRISM score indicating higher risk of death.

^dThe risk difference was assessed in those with the primary outcome vs. those who did not develop it.

^eNumber of patients suspended who had new or progressive MODS.

^fThe comparison between the restrictive-strategy and liberal-strategy group is given as a difference between the means.

^gPELOD score can range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction. PELOD score can be estimated over the entire stay in the intensive care unit or over one day (daily PELOD). The change in PELOD is the difference between the daily PELOD score at study entry and the worst daily PELOD score thereafter. Patients whose PELOD score did not change or decreased after entry into the trial were considered to have a change of zero.

^hMean ± standard deviation (median; 25th and 75th quartile).

Chapitre 4. Synthèse

4.1 Discussion générale des résultats

4.1.1 Résultats

4.1.1.1 *Les patients et l'allocation du traitement*

4.1.1.1.1 **Le flux de participants à chaque étape**

Le nombre de participants dans chaque groupe est un élément essentiel des résultats. Le diagramme du flux des patients à chaque étape indique le nombre de participants pour qui des variables de critères de jugement ou issues sont disponibles, le nombre peut varier pour différentes issues. Des violations de protocole peuvent arriver, par exemple pour des patients qui ne reçoivent pas une intervention complète ou correcte ou pour des patients inéligibles qui sont tout de même randomisés.

Entre novembre 2001 et août 2005, 5 399 patients étaient éligibles pour l'étude TRIPICU, c'est-à-dire qu'ils présentaient un taux d'Hb inférieur ou égal à 9.5 g/dL pendant les 7 premiers jours après leur admission aux soins intensifs. Parmi eux, 4 751 patients ont été exclus et le consentement a été demandé à 1 027 patients. Des 648 patients randomisés dans l'étude TRIPICU se trouvaient 125 patients répondant au critère de postopératoire de chirurgie cardiaque, ce qui représente 19.6 % de tous les patients randomisés. De ces 125 patients, 63 se sont retrouvés dans le groupe restrictif et 62 dans le groupe libéral.(cf. figure 5) Dix patients ne respectaient pas les critères d'adhésion au protocole de recherche et ont été qualifiés de violateurs de protocole.

Dans toute étude portant sur une évaluation thérapeutique, il est possible que des patients soient perdus de vue (*attrition*). La loi sur les recherches biomédicales donne la liberté pleine et entière à tout patient de retirer à tout moment son consentement à participer à une étude.(64) Le nombre de malades perdus de vue doit

toujours être indiqué, afin d'en tenir compte dans l'interprétation des résultats. Une des qualités scientifiques des évaluations thérapeutiques est évidemment le nombre très réduit de malades perdus de vue. Une des facilités des études menées en soins intensifs et dont le suivi est de courte durée, comme l'étude TRIPICU, est de perdre peu de patients de vue. Dans l'analyse de sous-groupes, tous les patients ont complété l'étude.

4.1.1.1.2 Les caractéristiques de base des patients

Les caractéristiques démographiques et cliniques de base de chaque groupe permettent de comparer les deux groupes et de voir si la randomisation s'est bien passée. Elles aident aussi le clinicien qui lit l'étude à juger l'information, c'est-à-dire sa pertinence et son applicabilité à un patient particulier. Le but d'un essai randomisé contrôlé est de comparer des groupes de participants qui diffèrent seulement en ce qui concerne l'intervention ou le traitement à l'étude. La randomisation prévient les biais de sélection, mais elle ne garantit pas que les groupes soient équivalents à la base.

Les différences dans les caractéristiques de base entre les groupes peuvent être le fruit de la chance ou d'un biais. Si la randomisation n'a pas bien marché, il se pourrait qu'il y ait d'autres biais, ce qui affecterait la qualité de l'essai. Les groupes doivent être comparés en fonction de leurs caractéristiques de base pour que le lecteur puisse estimer leur comparabilité. En cas de différences entre les caractéristiques de base, un ajustement de ces variables peut être réalisé au moyen d'une analyse de covariance. Ajuster des variables parce qu'elles diffèrent de façon significative peut toutefois introduire un biais sur l'effet de traitement estimé.(33)

La randomisation est efficace sur un grand nombre de patients, mais elle peut être moins efficace sur un plus petit groupe comme un sous-groupe, surtout si la caractéristique qui détermine le sous-groupe n'a pas été stratifiée ou bloquée dans la randomisation.(52) C'est pourquoi une analyse de sous-groupes ne peut pas considérer que les groupes sont parfaitement similaires, même si les caractéristiques

de bases sont comparables, puisqu'il existe beaucoup d'autres caractéristiques qui ne sont pas mesurées.

Les deux groupes étaient similaires en ce qui concerne les caractéristiques de base (cf. tableau 2). La distribution des patients selon la sévérité de la chirurgie a été réalisée en utilisant le score de RACHS-1, un score mis au point par un groupe d'experts en cardiologie pédiatrique, chirurgie cardiaque pédiatrique et soins intensifs cardiaques pédiatriques.(65) Il établit 6 catégories de risque, chacune étant associée à un taux de mortalité. Le choix de ce score de gravité était motivé par le fait qu'il était associé à l'intervention chirurgicale et donc aussi à la pathologie cardiaque, qu'il était validé et qu'il s'agissait du score avec la meilleure valeur prédictive.(66, 67) En plus de scores de gravité comme le PRISM que l'on utilise en SIP, nous avons avec le RACHS-1 un score de gravité exclusivement associé à la pathologie cardiaque qui nous a permis de mieux comparer les groupes.

Dans le sous groupe de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, il y avait une légère différence entre les deux groupes en ce qui concerne le score de RACHS-1 (cf. tableau 3). Par contre, le score de PRISM et la fréquence et sévérité du SDMVs étaient similaires entre les deux groupes. Il se peut qu'il existe une réelle différence entre les deux groupes, mais cette différence peut aussi être le fruit de la chance.(57)

Au plus les sous-groupes sont petits et au plus il existe une chance que les groupes soient différents. L'analyse de sous-groupes que nous avons réalisée est suffisamment large et comporte donc moins de chance que les groupes restrictif et libéral soient fort différents. On ne peut cependant pas l'affirmer.(52, 54)

Dans un essai randomisé contrôlé, les patients enrôlés dans l'étude reçoivent bien d'autres traitements que celui étudié. Le but de la randomisation est de comparer des groupes qui diffèrent les uns par rapport aux autres seulement dans l'intervention, en l'occurrence les transfusions sanguines, et pas dans les autres traitements ou co-interventions. Les co-interventions importantes pour les patients en postopératoire de

chirurgie cardiaque sont : les autres transfusions de PFC, les plaquettes ou l'albumine ; les corticoïdes ; le bilan hydrique journalier et pendant le séjour en SIP ; et les supports inotrope et vasodilatateur. Les co-interventions étaient similaires dans les deux groupes avec une tendance vers plus de corticoïdes dans le groupe libéral (cf. tableau 4). Cela signifie que les deux groupes recevaient les mêmes traitements, sauf ce qui concerne les transfusions de GRc. Nous en déduisons donc que s'il existait une différence entre les deux, celle-ci ne pourrait pas être due à une différence dans les co-interventions.

4.1.1.1.3 L'intervention

Les taux d'Hb entre les 2 groupes étaient similaires à la randomisation et différents après la première transfusion. Après randomisation, ils restaient différents sur toute la longueur de l'étude avec une différence moyenne de 2.1 ± 0.2 g/dL (cf. figure 6). Cette différence des taux d'Hb entre les 2 groupes prouve que le protocole de recherche a bien fonctionné.

4.1.1.2 Les issues et leurs estimations

4.1.1.2.1 L'issue primaire

L'objectif primaire de notre étude de sous-groupes était de déterminer si une stratégie transfusionnelle restrictive était inférieure à une stratégie transfusionnelle libérale. Par ailleurs, nous désirions aussi voir si la proportion de patients qui acquéraient ou aggravaient le SDMV était différente entre le groupe restrictif et le groupe libéral. Une proportion est un ratio dans lequel tous les éléments du numérateur sont compris dans le dénominateur, alors qu'un ratio est simplement un rapport entre un numérateur et un dénominateur. Une proportion s'exprime le plus souvent en pourcentage. Le résultat varie entre 0 et 1. La différence entre le calcul d'un taux et d'une proportion réside dans le fait que la proportion implique une relation, le plus souvent temporelle, entre le numérateur et le dénominateur. Une mesure de temps d'observation est prédéterminée et les variables sont étudiées pendant cette période. Ainsi, dans l'étude TRIPICU, des proportions ont été calculées

en additionnant le nombre d'enfants qui acquéraient ou aggravait le SDMV d'au moins un organe au cours de l'étude, divisé par le nombre de patients inclus dans l'étude. Pour notre part, nous n'avons analysé que la proportion d'enfants qui acquéraient ou aggravait le SDMV d'au moins un organe au cours de l'étude de sous-groupes.

Nous avons aussi voulu évaluer l'hétérogénéité par rapport à la mesure de l'effet sur l'issue primaire et avons réalisé un test d'interaction. Ce test d'interaction entre l'étude TRIPICU et notre sous-groupe est non significatif ($P = 0.17$) (cf. tableau 1). Ceci suggère qu'il n'y a pas de différence pour la mesure de l'effet sur l'issue primaire et donc pas d'hétérogénéité entre le groupe de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque et les patients de l'étude TRIPICU. Cependant, en raison de l'échantillon trop petit, on ne peut affirmer de façon définitive qu'il y a absence d'hétérogénéité entre le groupe de l'étude originale et le sous-groupe de patients en post-opératoire de chirurgie cardiaque. Avec un plus grand échantillon, il est possible que nous aurions pu démontrer une hétérogénéité de l'effet qui aurait pu être reliée à soit une hétérogénéité du risque de développer l'issue primaire, soit à une hétérogénéité de la population elle-même.

Par ailleurs, dans notre analyse de sous-groupes, l'analyse en ITT montre que 8 patients dans le groupe restrictif et 4 dans le groupe libéral ont acquis ou aggravé le SDMV après randomisation. La réduction de risque absolu était de 6.2 % avec un IC à 95 % entre -7.6 % et +10.4 % et une valeur de P à 0.36. (cf. tableau 5) Comme la borne supérieure de l'IC dépasse 10 %, on ne peut pas supporter statistiquement la non infériorité. Par contre, nous avons également testé la supériorité. La différence entre le groupe restrictif et le groupe libéral est statistiquement non significative puisque l'IC comprend le zéro et que le P est supérieur à 0.05. Une stratégie transfusionnelle restrictive n'est pas supérieure à une stratégie libérale. Ce qui ne veut pas dire que les deux stratégies transfusionnelles sont équivalentes (cf. figure 7).

Nous avons également réalisé une analyse *per* protocole. Pour ce faire, nous avons exclus de l'analyse au total 15 patients (10 patients qui ne rencontraient pas la définition d'adhérence du point de vue transfusionnel, un patient inclus à tort qui avait moins de 28 jours et 4 patients qui ne pouvaient pas être classifiés selon les critères de RACHS-1 et qui n'étaient pas strictement des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque). Les résultats de l'analyse *per* protocole montrent une diminution du risque absolu dans le groupe libéral de 5.6 % avec un intervalle de confiance à 95 % entre -5.1 et +16.2 et une valeur de $P=0.37$, ce qui est comparable au résultat de l'analyse en intention de traiter.

Une tendance vers plus de dysfonctions d'organes chez les patients âgés de plus de 365 jours est observée dans le groupe restrictif, mais le nombre de patients (4/30 versus 0/25) est trop petit pour permettre une quelconque conclusion dans un sens ou dans l'autre, surtout que cette tendance ne se retrouve pas chez les autres patients plus jeunes (patient de 29 à 364 jours : 4/33 versus 4/36). De plus, cette tendance n'a pas été retrouvée dans la comparaison d'autres marqueurs de sévérité de SDMV, comme le nombre le plus élevé de dysfonctions d'organes (1.4 ± 1.2 versus 1.3 ± 1.0) et le score de PELOD (6.6 ± 9.4 versus 5.8 ± 6.4) (cf. tableau 5).

Nous n'avons pas observé de différence entre les patients enrôlés en Belgique et ceux enrôlés au Canada. La différence de risque de développer un SDMV dans le groupe restrictif comparé au groupe libéral n'est pas statistiquement différent en fonction de la sévérité de la maladie, représenté par le score de PRISM (cf. tableau 5).

Selon les résultats de l'analyse de sous-groupes, la taille d'échantillon pour compléter un essai randomisé de supériorité avec une valeur de P de 0.05 et une puissance de 90 % serait de 1 010 patients ($n=2 \times 505$) et de 770 patients ($n=2 \times 385$) si la puissance était diminuée à 80 %. La taille d'échantillon nécessaire pour un essai randomisé contrôlé de non infériorité avec les mêmes exigences statistiques que celle de l'étude TRIPICU originale (valeur de P unilatérale à 0.5, puissance de 90 % et

marge de sécurité ou de non infériorité à 10 %), nécessiterait 638 patients ($n= 2 \times 319$) et 490 patients ($n= 2 \times 245$) si la puissance était réduite à 80 %.

Sur la base des résultats de l'analyse de sous-groupes, nous avons calculé la puissance. En considérant un α (alpha) unilatéral à 0.05, la puissance est de 47.5 % et 35.2 % si l'on considère un α (alpha) bilatéral à 0.05 (cf. tableau 6).

4.1.1.2.2 Les issues secondaires

Il n'apparaissait pas de différences cliniquement ou statistiquement significatives pour les issues secondaires et les tendances étaient les mêmes pour toutes les stratégies analytiques utilisées entre les deux groupes (restrictif et libéral). Toutes les mesures de sévérité du SDMV comme le nombre de dysfonction d'organes, le score de PELOD durant le séjour aux SIP, le score de PELOD journalier le plus élevé après le jour 1, la différence de score de PELOD entre le pire score et le score au jour 1 et finalement la moyenne du score de PELOD journalier, ne montrait pas de différence entre le groupe restrictif et le groupe libéral. La différence du nombre de patients décédés pendant leur séjour aux SIP, et dans les 28 jours après randomisation et le nombre de patients ayant contracté une infection nosocomiale pendant leur séjour n'était pas statistiquement significative. Finalement, la durée de ventilation mécanique, que ce soit après randomisation ou sur toute l'hospitalisation en SIP, et les pires paramètres d'oxygénation dans les 24 heures post randomisation (SpO_2 , PaO_2 , PaO_2/FiO_2) et le lactate sanguins ne montrait pas de différence non plus (cf. tableau 5).

Le fait que toutes les issues secondaires soient comparables dans les deux groupes renforce l'idée qu'il n'existe probablement pas de différence entre une stratégie transfusionnelle restrictive et une stratégie libérale chez les patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Toutefois, une différence cliniquement et statistiquement significative est apparue pour les transfusions sanguines administrées. Dans le groupe restrictif,

11 (17 %) patients ont reçu 13 transfusions comparé au groupe libéral dans lequel 62 patients (100%) ont reçu 82 transfusions. La stratégie transfusionnelle restrictive a permis une diminution par six du nombre de patients transfusés ainsi que du nombre de transfusions (cf. tableau 4) (cf. figure 8).

4.1.1.2.3 Les effets défavorables (*adverse events*)

Dans l'analyse de sous-groupe, 2 patients dans le groupe restrictif et 4 dans le groupe libéral ont eu des effets défavorables qualifiés de mineur. Et 1 patient dans le groupe libéral a fait une réaction transfusionnelle, alors qu'il n'y a eu aucun dans le groupe restrictif. Dans les deux cas la différence n'était pas statistiquement significative (cf. tableau 5).

4.1.2 Les forces et les faiblesses de l'étude

4.1.2.1 *Les forces*

Cette étude comporte plusieurs forces. Tout d'abord, il s'agit de la première étude randomisée contrôlée sur l'efficacité des transfusions de GRc après chirurgie cardiaque pédiatrique. Les études randomisées contrôlées sont les études qui apportent le plus haut niveau d'évidence. Ce sont des études analytiques puisqu'elles comparent un groupe avec un groupe contrôle et la randomisation permet minimiser le risque de biais. C'est pour cela qu'elles sont considérées comme le *gold standard* en recherche clinique.(68)

L'étude de sous-groupes pour les patients de chirurgie cardiaque était planifiée *a priori* ce qui renforce la validité de ses résultats par rapport à une étude de sous-groupes déterminée *a posteriori* après une pêche aux données et de multiples essais de sous-groupes jusqu'à obtention d'un sous-groupe significatif. De plus, l'étude TRIPICU n'a donné naissance qu'à 3 analyses de sous-groupes (postopératoire de chirurgie cardiaque, chirurgie générale, et patients en sepsis), ce qui diminue la multiplicité des tests et, par conséquent, le risque d'obtenir simplement par chance une différence entre les deux groupes dans un des sous-groupes.

Il est vrai que l'on puisse débattre du fait que la nécessité d'être stabilisé sélectionnait les cas les moins sévères parmi les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque. Néanmoins, les patients inclus étaient gravement malades puisqu'à la randomisation 62 % d'entre eux nécessitaient encore une ventilation mécanique et 78 % bénéficiaient d'un support inotrope ou vasoactif.

Enfin, l'adhésion au protocole de recherche était excellente et aucun patient n'a été perdu pendant le suivi, ce qui minimise les biais.(50)

4.1.2.2 *Les faiblesses*

Cette analyse de sous-groupes n'est évidemment pas exempte de certaines faiblesses, lesquelles sont néanmoins identifiées et énumérées ci-dessous. Un biais de sélection est une erreur systématique qui apparaît lorsque les participants à une étude ne sont pas sélectionnés à partir de critères comparables. D'abord, un biais de sélection lié au site ne peut être exclu, puisque seuls les centres dont les intensivistes et chirurgiens cardiaques acceptaient un taux d'Hb plus bas chez leurs patients en postopératoire de chirurgie cardiaque ont été inclus dans l'étude. Quand on regarde les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque qui ont été inclus dans l'étude TRIPICU et de ce fait, dans l'analyse de sous-groupes, on se rend compte que ces centres représentent des centres de taille moyenne à grande. Et que les différents types et gravités de chirurgie cardiaque sont bien représentées. Un second biais de sélection réside dans la possibilité que certains enfants pourraient avoir été transfusés en *per* opératoire ou en postopératoire immédiat avant leur arrivée aux soins intensifs, ce qui aurait fait monter leur taux d'Hb au dessus de 9.5 g/dL et les aurait de fait exclus de cette étude. Si les enfants qui ont été transfusés en *per* opératoire sont plus sévèrement malades que ceux qui ne l'étaient pas cela pourra avoir sélectionné des enfants moins malades et influencer les résultats de l'analyse de sous-groupes dans le sens qu'il serait plus difficile de démontrer une différence entre les deux stratégies transfusionnelles.

Les nouveau-nés et les patients cyanogènes étaient exclus de l'étude TRIPICU. Les résultats de l'étude de sous-groupes ne peuvent en aucun cas être appliqués à ces patients.

Le sous-groupe de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque n'était pas un critère de stratification ou de blocage. Si cela avait été le cas, cela aurait permis de diminuer au maximum le risque de déséquilibre de base entre les deux groupes. Lors de l'analyse des résultats, il existe un déséquilibre dans la répartition des patients selon le score de gravité RACHS-1 utilisé en chirurgie cardiaque. Un ajustement des résultats qui tenait compte de ce déséquilibre n'a cependant pas montré de différence. Ce déséquilibre pourrait toutefois suggérer que la randomisation n'a pas été parfaite ou que ce déséquilibre est dû au hasard.

Dans le groupe restrictif, le taux d'Hb à la randomisation était de 8.3 g/dL, alors que le taux d'Hb moyen le plus bas journalier était de 9.1 g/dL dans le groupe libéral. Ceci est surprenant dans la mesure où seulement 17 % des patients ont été transfusés. Nous pensons qu'une restriction hydrique et une thérapie diurétique agressive, courantes en postopératoire de chirurgie cardiaque, pourraient fournir l'explication. Malgré cette augmentation, la différence du taux journalier moyen d'Hb entre les deux groupes était de 2.1 g/dL (9.1 g/dL dans le groupe restrictif versus 11.2 g/dL dans le groupe libéral)(cf. figure 6). Le fait que pendant toute la durée de l'étude la différence d'Hb était significativement différente dans les 2 groupes montre que le protocole d'intervention a bien fonctionné.

Finalement, la limite la plus importante de cette étude de sous-groupes réside dans son caractère intrinsèque, c'est-à-dire dans le simple fait d'être une analyse de sous-groupes, qui lui confère un manque de puissance statistique et provoque un risque de déséquilibre entre les groupes. La nature même de l'analyse de sous-groupes ne fournit pas d'évidence forte et réduit ses résultats à la simple génération d'hypothèse.

4.2 Discussion générale des conclusions

4.2.1 L'interprétation des résultats

Nous n'avons pas démontré de non-infériorité ni de supériorité entre une stratégie transfusionnelle restrictive comparée à une stratégie libérale en ce qui concerne le nombre de patients ayant acquis ou aggravé un SDM. Cela veut dire qu'on ne peut pas conclure qu'une stratégie transfusionnelle restrictive n'est pas inférieure à une stratégie libérale ; ni qu'une stratégie restrictive est supérieure à une stratégie libérale. De ce fait, les résultats de cette analyse de sous groupe sont différents de ce qui a été constaté dans l'étude originale TRIPICU où la non infériorité des 2 stratégies transfusionnelles a été démontrée.

Les IC à 95% ne montrent pas de différence entre les deux stratégies transfusionnelles mais comme dit précédemment, la taille d'échantillon est insuffisante pour tirer des conclusions définitives.

Nous n'avons pas non plus identifiés de différences importantes en ce qui concerne les issues secondaires entre les deux groupes. De surcroît, le nombre de patients était insuffisant pour formuler des conclusions fortes à propos de la sécurité des stratégies transfusionnelles. Néanmoins, tous les résultats de l'analyse de sous-groupes vont dans le même sens que ceux de l'étude TRIPICU originelle et montrent une homogénéité avec ceux-ci. L'issue primaire est une variable dichotomique ; elle contient nécessairement moins d'information qu'une variable continue. C'est pourquoi nous avons regardé, parmi les issues secondaires, les marqueurs de sévérité du SDM dans les deux groupes, tels que le nombre le plus élevé de dysfonctions d'organes et le score de PELOD.

4.2.2 La généralisation des résultats et leur interprétation générale dans le contexte de l'évidence actuelle

La *British Society of Haematology* défend un taux d'Hb de 7.0 g/dL en postopératoire de chirurgie cardiaque chez les enfants et les adultes si la fonction cardiaque postopératoire est bonne. La *Society for Thoracic Surgeons* formule des recommandations similaires (taux d'Hb de 7.0 g/dL) pour tous les patients de chirurgie cardiaque. Bien que l'analyse de sous-groupes ne montre pas d'évidence concluante quant à la nuisance d'une stratégie transfusionnelle restrictive qui utilise des GRc leucoréduits avant entreposage, une étude de plus grande envergure est nécessaire, avant d'estimer la sûreté d'un seuil d'Hb plus bas chez les patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque.(69, 70)

Les résultats de l'analyse de sous-groupes ne permettent pas de recommander un changement de la pratique clinique. Pour cela, il faudrait qu'un essai randomisé contrôlé avec une puissance statistique suffisante vienne confirmer ou infirmer les résultats de notre analyse. De plus, il serait nécessaire que l'essai clinique soit élargi aux nouveaux nés. La question du taux d'Hb critique chez les patients cyanotiques devrait également être traitée.

La réalisation d'un essai randomisé contrôlé pour ces patients est loin d'être évidente. Tout d'abord, il faudrait procéder à la détermination des seuils des deux interventions (stratégie transfusionnelle restrictive versus libérale). Pour l'étude TRIPICU, ces seuils avaient été déterminés suite à la constatation de la persistance d'un flou entre 7 et 9.5 g/dL au moyen d'un sondage auprès d'intensivistes pédiatriques.(13-15) Au préalable, il sera probablement nécessaire de refaire un tel sondage ou d'analyser les pratiques transfusionnelles dans les unités pédiatriques prenant en charge ces patients en postopératoire de chirurgie cardiaque.

Une fois les seuils établis, il faudra déterminer les critères de jugement ou issues primaire et secondaires. La mortalité en postopératoire de chirurgie cardiaque est variable, bien qu'elle ait fort diminué ces dernières années. Elle s'établit à moins

de 5 % pour toutes les chirurgies confondues.(62-64) Cela implique qu'il faudrait un échantillon de plusieurs milliers de patients pour pouvoir détecter une différence. D'autres issues devront donc être sélectionnées. On conservera sûrement les issues secondaires de durée d'hospitalisation et de durée de ventilation mécanique. Mais l'acquisition ou l'aggravation du SDMV sera-t-elle encore une issue primaire appropriée et pertinente ? Quelle est l'incidence du SDMV chez ces patients ? Le syndrome de bas débit cardiaque est une complication fréquente en postopératoire de chirurgie cardiaque. Il survient durant les premières 24 heures après la chirurgie cardiaque. Le diagnostic du syndrome de bas débit cardiaque est réalisé à partir la mesure du débit cardiaque, lequel demande un monitoring invasif.

La faisabilité d'une telle étude ne sera pas évidente. Pour enrôler des patients en postopératoire de chirurgie cardiaque, il faut contacter des unités de SIP avec un grand taux de ce type de patients. En outre, il faut obtenir l'accord des médecins qui prennent en charge ces patients. L'étude TRIPICU attestait déjà du fait qu'il était difficile de faire participer ces centres. Alors que certains centres de chirurgie cardiaque préconisent encore des taux d'Hb plus élevés chez leurs patients, d'autres s'interrogent sur la nécessité et l'éthique d'exposer des centaines d'enfants en postopératoire de chirurgie cardiaque, avec pour seul but de démontrer qu'une stratégie transfusionnelle restrictive n'est pas inférieure à une stratégie libérale. Il faudra trouver la juste balance entre ces deux points de vue pour que les unités qui soignent ces patients acceptent de participer.

Après avoir déterminé les groupes de traitement, les seuils transfusionnels, les critères de jugement et la faisabilité, il faut réaliser le montage financier du projet. Un essai randomisé contrôlé multicentrique coûte plusieurs centaines de milliers de dollars. Les organismes subventionnaires exigent de plus en plus de certitudes de réussite avant de financer ce type de recherche, notamment en recommandant la conduite d'études pilotes. À cette fin, notre analyse de sous-groupes peut s'avérer utile.

En conclusion, nos résultats suggèrent l'absence de différence entre les deux stratégies transfusionnelles en ce qui concerne les issues primaires et secondaires. À ce stade néanmoins, il est prématuré de conclure qu'une stratégie transfusionnelle restrictive est non inférieure ou supérieure à une stratégie transfusionnelle libérale chez les patients en postopératoire de chirurgie cardiaque pédiatrique. Ce que cette étude a permis, ce fut avant tout de générer une nouvelle hypothèse de recherche. Alors que toute une partie de la communauté médicale pense que les patients pédiatriques en postopératoire de chirurgie cardiaque sont des patients différents du patient moyen des soins intensifs, nous suggérons avec cette étude de sous-groupes qu'une stratégie transfusionnelle restrictive ne montre pas de différence statistiquement différente à une stratégie libérale chez ces patients et nous recommandons qu'un essai randomisé contrôlé soit conduit dans ce sens pour tenter de reproduire ces résultats, ce qui constitue le meilleur test de validation d'une analyse de sous-groupes. De plus, cette analyse de sous-groupes assure qu'un essai randomisé contrôlé sur le sujet est sécuritaire et éthique. Si cela est possible, un tel essai clinique devrait être réalisé pour réduire les transfusions non nécessaires chez ces patients pédiatriques.

Bibliographie

1. Lacroix J, Hebert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *The New England Journal of Medicine* 2007;356(16):1609-19.
2. Bateman ST, Lacroix J, Boven K, Forbes P, Barton R, Thomas NJ, et al. Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* 2008;178(1):26-33.
3. Hebert PC, Van der Linden P, Biro G, Hu LQ. Physiologic aspects of anemia. *Critical Care Clinics* 2004;20(2):187-212.
4. Desmet L, Lacroix J. Transfusion in pediatrics. *Critical Care Clinics* 2004;20(2):299-311.
5. Bennett-Guerrero E, Veldman TH, Doctor A, Telen MJ, Ortel TL, Reid TS, et al. Evolution of adverse changes in stored RBCs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(43):17063-8.
6. Nishiyama T. Changes in polymorphonuclear leukocyte elastase concentrations and hemolysis parameters in patients transfused with different blood preparations, and in the blood preparations themselves. *Journal of Anesthesia* 2008;22(2):117-24.
7. Hebert PC, Tinmouth A, Corwin HL. Controversies in RBC transfusion in the critically ill. *Chest* 2007;131(5):1583-90.
8. Vamvakas EC. Deleterious clinical effects of transfusion immunomodulation: proven beyond a reasonable doubt. *Transfusion* 2006;46(3):492-4; author reply 4-5.
9. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. The New England Journal of Medicine* 1999;340(6):409-17.
10. Gauvin F, Lacroix J, Robillard P, Lapointe H, Hume H. Acute transfusion reactions in the pediatric intensive care unit. *Transfusion* 2006;46(11):1899-908.
11. Doctor A, Platt R, Sheram ML, Eischeid A, McMahon T, Maxey T, et al. Hemoglobin conformation couples erythrocyte S-nitrosothiol content to O₂ gradients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102(16):5709-14.
12. Goodman AM, Pollack MM, Patel KM, Luban NL. Pediatric red blood cell transfusions increase resource use. *The Journal of Pediatrics* 2003;142(2):123-7.

13. Laverdiere C, Gauvin F, Hebert PC, Infante-Rivard C, Hume H, Toledano BJ, et al. Survey on transfusion practices of pediatric intensivists. *Pediatric Critical Care Medicine* 2002;3(4):335-40.
14. Nahum E, Ben-Ari J, Schonfeld T. Blood transfusion policy among European pediatric intensive care physicians. *Journal of Intensive Care Medicine* 2004;19(1):38-43.
15. Armano R, Gauvin F, Ducruet T, Lacroix J. Determinants of red blood cell transfusions in a pediatric critical care unit: a prospective, descriptive epidemiological study. *Critical Care Medicine* 2005;33(11):2637-44.
16. Park MK. *Pediatric Cardiology for Practitioners*. 3rd ed: Mosby; 1996.
17. Nichols DG, Ungerleider RM, Spevak PJ, Greeley WJ, Cameron DE, Lappe DG, et al. *Critical Heart Disease in Infants and Children*. 2nd ed: Mosby; 2006.
18. Fink MP, Abraham E, Vincent JL, Kochanek PM. Section V. Cardiovascular disorders. In: Vincent JL, editor. *Textbook of Critical Care*: Elsevier Saunders; 2005. p. 735-931.
19. Szekely A, Sapi E, Kiraly L, Szatmari A, Dinya E. Intraoperative and postoperative risk factors for prolonged mechanical ventilation after pediatric cardiac surgery. *Paediatric Anaesthesia* 2006;16(11):1166-75.
20. Kawaguchi A, Bergsland J, Subramanian S. Total bloodless open heart surgery in the pediatric age group. *Circulation* 1984;70:130-7.
21. Henling CE, Carmichael MJ, Keats AS, Cooley DA. Cardiac operation for congenital heart disease in children of Jehovah's Witnesses. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1985;89(6):914-20.
22. Stein JI, Gombotz H, Rigler B, Metzler H, Suppan C, Beitzke A. Open heart surgery in children of Jehovah's Witnesses: extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. *Pediatric Cardiology* 1991;12(3):170-4.
23. Tsang VT, Mullaly RJ, Ragg PG, Karl TR, Mee RB. Bloodless open-heart surgery in infants and children. *Perfusion* 1994;9(4):257-63.
24. Stamou SC, White T, Barnett S, Boyce SW, Corso PJ, Lefrak EA. Comparisons of cardiac surgery outcomes in Jehovah's versus Non-Jehovah's Witnesses. *The American Journal of Cardiology* 2006;98(9):1223-5.
25. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine* 2001;345(17):1230-6.
26. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *The Journal of the American Medical Association* 2004;292(13):1555-62.
27. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion* 1999;39(10):1070-7.

28. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Critical Care Medicine* 2001;29(2):227-34.
29. Murphy GJ, Angelini GD. Indications for blood transfusion in cardiac surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006;82(6):2323-34.
30. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* 2007;116(22):2544-52.
31. Gerber DR. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Critical Care Medicine* 2008;36(4):1068-74.
32. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane database of systematic reviews* 2002:CD002042.
33. Moher D, Schulz KF, Altman D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *The Journal of the American Medical Association* 2001;285(15):1987-91.
34. Odetola FO, Rosenberg AL, Davis MM, Clark SJ, Dechert RE, Shanley TP. Do outcomes vary according to the source of admission to the pediatric intensive care unit? *Pediatric Critical Care Medicine* 2008;9(1):20-5.
35. 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.
36. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Critical Care Medicine* 1994:1025-31.
37. Marshall JC. Charting the course of critical illness: prognostication and outcome description in the intensive care unit. *Critical Care Medicine* 1999;27(4):676-8.
38. Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 2000;14(6):586-9.
39. Leclerc F, Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Martinot A, et al. Cumulative influence of organ dysfunctions and septic state on mortality of critically ill children. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 2005;171(4):348-53.
40. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Proulx F, Grandbastien B, Cotting J, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
41. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *The American Review of Respiratory Disease* 1989;139(4):1058-9.
42. Lacroix J, Gauvin F, Skippen P, Cox P, Langley JM, Matlow AG. Nosocomial infection in the Pediatric intensive care unit: Epidemiology and control. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ, editors. *Pediatric Critical Care*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 1394-421.

43. Lesaffre E. Superiority, equivalence, and non-inferiority trials. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66(2):150-4.
44. Committee for Proprietary Medicinal Products. *Switching between Superiority and Non-inferiority*. London: European Agency for the Evaluation of Medicinal Products 2000.
45. Koyama T, Sampson AR, Gleser LJ. A framework for two-stage adaptive procedures to simultaneously test non-inferiority and superiority. *Statistics in Medicine* 2005;24(16):2439-56.
46. Blackwelder WC. "Proving the null hypothesis" in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1982;3(4):345-53.
47. Blackwelder WC, Chang MA. Sample size graphs for "proving the null hypothesis". *Controlled Clinical Trials* 1984;5(2):97-105.
48. Collins R, MacMahon S. Reliable assessment of the effects of treatment on mortality and major morbidity, I: clinical trials. *Lancet* 2001;357(9253):373-80.
49. Daniel WW. *Biostatistics. A Foundation for Analysis in the Health Sciences*. Hoboken: Wiley; 2005.
50. Huguier M, Flahault A. *Biostatistiques au quotidien*. Paris: Elsevier; 2003.
51. Sleight P. Debate: Subgroup analyses in clinical trials: fun to look at - but don't believe them! *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2000;1(1):25-7.
52. Klebanoff MA. Subgroup analysis in obstetrics clinical trials. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;197(2):119-22.
53. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, Hunter DJ, Drazen JM. Statistics in medicine--reporting of subgroup analyses in clinical trials. *The New England Journal of Medicine* 2007;357(21):2189-94.
54. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *The Journal of the American Medical Association* 1991;266(1):93-8.
55. Feinstein AR. The problem of cogent subgroups: a clinicostatistical tragedy. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998;51(4):297-9.
56. Rothwell PM. Treating individuals 2. Subgroup analysis in randomised controlled trials: importance, indications, and interpretation. *Lancet* 2005;365(9454):176-86.
57. Hernandez AV, Boersma E, Murray GD, Habbema JD, Steyerberg EW. Subgroup analyses in therapeutic cardiovascular clinical trials: are most of them misleading? *American Heart Journal* 2006;151(2):257-64.
58. Rothwell PM, Mehta Z, Howard SC, Gutnikov SA, Warlow CP. Treating individuals 3: from subgroups to individuals: general principles and the example of carotid endarterectomy. *Lancet* 2005;365(9455):256-65.
59. Heddle NM. Evidence-based decision making in transfusion medicine. *Vox sanguinis* 2006;91(3):214-20.
60. Brookes ST, Whitely E, Egger M, Smith GD, Mulheran PA, Peters TJ. Subgroup analyses in randomized trials: risks of subgroup-specific analyses;

- power and sample size for the interaction test. *Journal of Clinical Epidemiology* 2004;57(3):229-36.
61. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Critical Care Medicine* 1996;24(5):743-52.
 62. Pollack MM, Ruttimann UE, Getson PR. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. *Critical Care Medicine* 1988;16(11):1110-6.
 63. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *The New England Journal of Medicine* 1988;318(26):1728-33.
 64. Trois Conseils de Recherches. *Ethique de la Recherche avec des Etres Humains*. Ottawa: Conseil de Recherches Médicales du Canada 1998.
 65. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: preliminary analyses using the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) method. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002;124(1):97-104.
 66. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002;123(1):110-8.
 67. Al-Radi OO, Harrell FE, Jr., Caldarone CA, McCrindle BW, Jacobs JP, Williams MG, et al. Case complexity scores in congenital heart surgery: a comparative study of the Aristotle Basic Complexity score and the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) system. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007;133(4):865-75.
 68. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359(9300):57-61.
 69. Gibson BE, Todd A, Roberts I, Pamphilon D, Rodeck C, Bolton-Maggs P, et al. Transfusion guidelines for neonates and older children. *British Journal of Haematology* 2004;124(4):433-53.
 70. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007;83(5 Suppl):S27-86.
 71. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, Gauvin F, Grandbastien B, Nam TV, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Medical Decision Making* 1999;19(4):399-410.

Tableaux

Tableau 1. Test d'interaction entre le sous-groupe de patients en postopératoire de chirurgie cardiaque et le reste des patients de l'étude TRIPICU

| Table 1 of strategy by q313 | | | |
|------------------------------------|--|-------------|--------------|
| Controlling for CARD=0 | | | |
| Strategy(strategy) | q313(Worsen TNOD/to day1 OR new MODS) | | Total |
| Frequency Row Pct | 0 | 1 | |
| Liberal | 220 86.27 | 35 13.73 | 255 |
| Restrictive | 227 88.33 | 30 11.67 | 257 |
| Total | 447 | 65 | 512 |

| Statistic | DF | Value | Prob |
|-------------------|-----------|--------------|-------------|
| Chi-Square | 1 | 0.4864 | 0.4855 |

| Type of Study | Value | 95% Confidence Limits | |
|---------------------------|--------------|------------------------------|--------|
| Cohort (Col1 Risk) | 0.9768 | 0.9143 | 1.0435 |
| Cohort (Col2 Risk) | 1.1758 | 0.7454 | 1.8549 |

| Table 2 of strategy by q313 | | | |
|------------------------------------|--|------------|--------------|
| Controlling for CARD=1 | | | |
| strategy(strategy) | q313(Worsen TNOD/to day1 OR new MODS) | | Total |
| | 0 | 1 | |
| Frequency Row Pct | | | |
| Liberal | 58 93.55 | 4 6.45 | 62 |
| Restrictive | 55 87.30 | 8 12.70 | 63 |
| Total | 113 | 12 | 125 |

| Statistic | DF | Value | Prob |
|------------------------------------|-----------|--------------|-------------|
| Chi-Square | 1 | 1.4051 | 0.2359 |
| Likelihood Ratio Chi-Square | 1 | 1.4308 | 0.2316 |
| Continuity Adj. Chi-Square | 1 | 0.7774 | 0.3779 |
| Mantel-Haenszel Chi-Square | 1 | 1.3938 | 0.2378 |
| Phi Coefficient | | 0.1060 | |
| Contingency Coefficient | | 0.1054 | |
| Cramer's V | | 0.1060 | |

| Estimates of the Relative Risk (Row1/Row2) | | | |
|---|--------------|------------------------------|--------|
| Type of Study | Value | 95% Confidence Limits | |
| Cohort (Col1 Risk) | 1.0716 | 0.9555 | 1.2017 |
| Cohort (Col2 Risk) | 0.5081 | 0.1612 | 1.6012 |

| Breslow-Day Test for Homogeneity of the Odds Ratios | |
|--|--------|
| Chi-Square | 1.8647 |
| DF | 1 |
| Pr > ChiSq | 0.1721 |

Le test d'interaction permet de tester la présence ou non d'homogénéité entre l'étude TRIPICU mère et le sous-groupe de chirurgie cardiaque. Nous avons d'abord calculé le risque relatif de développer ou d'aggraver un SDMV dans les groupes TRIPICU complet et TRIPICU sous-groupe de chirurgie cardiaque. Finalement, le test d'interaction a été réalisé avec le Breslow-Day test. La valeur de P est de 0.17, ce qui suggère qu'il n'existe pas d'hétérogénéité entre les résultats de l'étude mère et le sous-groupe de chirurgie cardiaque.

Tableau 2. Caractéristiques de base des patients de l'étude de sous-groupes

| | | Restrictive | Liberal |
|--|--|-------------------------|-------------------------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 |
| Data at entry in PICU | | | |
| | Age (months) ^b | 31.4±38.1 (15; 4-46) | 26.4±39.1 (10; 4-34) |
| | Weight (kg) | 11.5±10.4 | 10.0±8.5 |
| | Gender (male) (%) | 36 (57) | 35 (57) |
| | Severity of illness (PRISM score) ^c | 7.2±4.8 | 7.2±5.4 |
| Red-cell transfusion between PICU admission and randomization | | | |
| | Number of transfused patients (%) | 51 (81) | 52 (84) |
| | Red-cells (mL/kg) per transfused patient | 14.8±11.4 | 12.6±10.6 |
| | Red-cell units (number) per transfused patient | 1.3±0.7 | 1.3±0.9 |
| | Age of red-cell units (days) ^d | 12.5±12.7 | 6.7±3.5 |
| Data at randomization | | | |
| | Hemoglobin level (g/L, mean±SEM) | 83±8.0 | 80±9.0 |
| | Length of stay in PICU (days) | 2.4±1.8 | 1.9±1.5 |
| | Age (3 strata) | | |
| | ≤28 days (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| | 29-364 days (%) | 33 (52) | 36 (58) |
| | >364 days (%) | 30 (48) | 25 (40) |
| | Sites (per country) | | |
| | Belgium (2 sites) (%) | 27 (43) | 32 (52) |
| | Canada (4 sites) (%) | 35 (56) | 30 (48) |
| | United States of America (1 site) (%) | 1 (2) | 0 (0) |
| | Mechanically ventilated (%) ^e | 40 (64) | 37 (60) |
| | Severity of illness (PRISM score) ^f | 3.4±3.5 | 3.2±3.2 |
| | Septic states ^f | | |
| | Systemic inflammatory response syndrome (%) | 13 (21) | 18 (29) |
| | Sepsis, severe sepsis and septic shock (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| | Multiple organ dysfunction syndrome (%) ^f | 29 (46) | 27 (44) |
| | Respiratory dysfunction (%) | 38 (60) | 39 (63) |
| | Cardiovascular dysfunction (%) | 34 (54) | 34 (55) |
| | Hematological dysfunction | 5 (8) | 3 (5) |
| | Neurological dysfunction (%) | 0 (0) | 0 (0) |
| | Gastrointestinal or hepatic dysfunction (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| | Renal dysfunction (%) | 0 (0) | 1 (2) |
| | Daily PELOD score on day 1 ^{og} | 4.1±5.0 (1; 0-10) | 3.7±5.2 (1; 0-11) |

| | | | |
|--|--|-------------|-------------|
| | Organ dysfunctions (number) per patient | 1.2±0.9 | 1.3±0.9 |
| | Number of organ dysfunctions | | |
| | Patients with no organ dysfunction (%) | 15 (24) | 17 (27) |
| | Patients with 1 organ dysfunction (%) | 20 (32) | 17 (27) |
| | Patients with 2 organ dysfunctions (%) | 23 (37) | 27 (44) |
| | Patients with 3 organ dysfunctions (%) | 4 (6) | 2 (3) |
| | Oxygenation markers | | |
| | SpO ₂ (%) | 93.7±11.4 | 93.9±9.7 |
| | PaO ₂ (arterial PO ₂ ; mmHg) | 93.4±61.3 | 90.2±40.4 |
| | FiO ₂ (%) | 47.4±20.5 | 43.6±17.6 |
| | PaO ₂ /FiO ₂ (ratio) | 241.3±105.0 | 255.9±112.4 |
| | Blood lactate (mmol/L) | 1.9±1.5 | 1.7±0.9 |
| | Vasoactive drugs (number of patients) (%) ^h | | |
| | No vasoactive drugs | 16 (25) | 12 (19) |
| | Vasoactive drugs (at least one) | 47 (75) | 50 (81) |
| | Epinephrine | 13 (21) | 14 (23) |
| | Dobutamine | 19 (30) | 22 (35) |
| | Dopamine | 11 (17) | 17 (27) |
| | Milrinone | 23 (37) | 19 (31) |
| | Nitroglycerine | 2 (3) | 3 (5) |
| | Nitroprusside | 8 (13) | 9 (15) |
| | Norepinephrine | 3 (5) | 0 (0) |
| | Phenylephrine | 1 (2) | 0 (0) |
| | Corticosteroids (%) | 7 (11) | 8 (13) |

^aNumber and proportion (%) or mean ±standard deviation or standard error of the mean (SEM). Randomization was blocked by center and age strata. PICU: pediatric intensive care unit. SpO₂: O₂ saturation by pulse oxymetry.

^bMean ± standard deviation (median; 25th and 75th quartile).

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

^dAge of red-cell units (days): median of 7.5 in the restrictive group and 6.5 days in the liberal group.

^ePatients receiving either invasive or noninvasive mechanical ventilation.

^fAs defined by Proulx et al.(35)

^gScores for Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD) can range from 0 to 71 with higher scores indicating more severe organ dysfunction.

^hVasoactive drugs (average dose in mcg/kg/min): epinephrine (restrictive: 0.1±0.01; liberal: 0.1±0.1), dobutamine (6.0±2.7 vs. 6.9±3.5), dopamine (6.8±2.9 vs. 7.0±3.2), milrinone (0.7±0.2 vs. 0.7±0.1), nitroglycerine (3.5±2.1 vs. 1.7±1.2), nitroprusside (3.6±2.2 vs. 2.4±1.7), norepinephrine (0.1±0.1; vs. 0.0±0.0), phenylephrine (2.5±0.0 vs. 0.0±0.0).

Tableau 3. Catégorisation des chirurgies cardiaques selon le score RACHS-1(66)

| | | Restrictive | Liberal |
|-------------------------------------|--|--------------------|----------------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 |
| Risk category 1 (%) | | 10 (16) | 9 (15) |
| | Atrial septal defect repair | 2 | 1 |
| | Coarctation repair | 5 | 8 |
| | Patent ductus arteriosus (PDA) | 2 | 0 |
| | Partially anomalous venous return repair | 1 | 0 |
| Risk category 2 (%) | | 21 (33) | 25 (40) |
| | Ventricular septum defect (VSD) repair | 6 | 10 |
| | Total repair of Tetralogy of Fallot | 14 | 10 |
| | Pulmonary valve surgery | 1 | 2 |
| | Repair of aorto-pulmonary window | 0 | 2 |
| | Vascular ring surgery | 0 | 1 |
| Risk category 3 (%) | | 27 (43) | 15 (24) |
| | Repair of atrioventricular canal | 7 | 4 |
| | Aortic valve surgery | 3 | 1 |
| | Mitral valve surgery | 6 | 2 |
| | Tricuspid valve surgery | 1 | 1 |
| | Double outlet right ventricle (DORV) repair | 3 | 2 |
| | DORV with coarctation repair | 1 | 0 |
| | Arterial switch operation (ASO) | 2 | 1 |
| | Atrial switch operation | 0 | 2 |
| | Pulmonary artery banding | 1 | 0 |
| | Right ventricular to pulmonary artery conduit | 0 | 2 |
| | Ventriculomyotomy | 2 | 0 |
| | Total cavopulmonary connection (Fontan) | 1 | 0 |
| Risk category 4 (%) | | 5 (8) | 9 (15) |
| | ASO with VSD repair | 1 | 2 |
| | ASO with VSD repair and coarctation repair or aortic arch reconstruction | 2 | 0 |
| | Rastelli procedure | 2 | 5 |
| | Rastelli with ASO | 0 | 1 |
| | Ross with Konno procedure | 0 | 1 |
| Risk category 5 or 6 (%) | | 0 (0) | 0 (0) |
| Other (%) | | 0 (0) | 4 (6) |
| | Cardiac transplantation | 0 | 2 |
| | Cardiac catheterization for PDA closure | 0 | 1 |
| | Pericardial peeling | 0 | 1 |

^aRisk categorization according to the Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Disease Score (RACHS-1 score), with higher scores indicating a greater risk of death.(66) Statistical analysis were done using Chi square : $P = 0.06$.

Tableau 4. Intervention (transfusion de GRc), suspension et co-interventions

| | | Restrictive | Liberal | P-value |
|--|---|--------------------|----------------|----------------|
| Number of patients per group | | 62 | 63 | |
| Red-cell transfusion and hemoglobin concentration after randomization | | | | |
| Lowest Hb level per day in PICU (g/L, mean±SEM) ^b | | 91±13 | 112±14 | <0.01 |
| Data on transfused patients | | | | |
| | Number of transfused patients: total (%) | 11 (17) | 62 (100) | <0.01 |
| | Patients with 1 red-cell transfusion (%) | 9 (14) | 46 (74) | |
| | Patients with 2 red-cell transfusions (%) | 2 (3) | 12 (19) | |
| | Patients with more than 2 red-cell transfusions (%) | 0 (0) | 4 (6) | |
| | Volume (mL/kg) per transfused patient ^c | 13.9±5.6 | 17.6±8.2 | 0.07 |
| Data on 1 st red-cell transfusion ^d | | | | |
| | Days from randomization to 1 st transfusion | 1.8±1.8 | 0.06±0.25 | <0.01 |
| | Hb level before 1 st transfusion (g/L, mean±SEM) | 71±6.0 | 82±8.0 | <0.01 |
| | Hb level after 1 st transfusion (g/L, mean±SEM) | 99±13 | 111±10 | <0.01 |
| Data on all red-cell transfusions ^d | | | | |
| | Total number of transfusions | 13 | 82 | <0.01 |
| | Volume (mL/kg) per transfusion | 12.6±3.7 | 13.6±4.0 | 0.34 |
| | Average shelf-life (days) | 16.7±9.3 | 13.2±10.9 | 0.13 |
| | Longest shelf-life (days) | 16.4±9.3 | 13.8±10.9 | 0.27 |
| Temporary suspension from research protocol^e | | | | |
| | Patients suspended from study (%) | 7 (11) | 1 (2) | 0.06 |
| Reasons for suspension: | | | | |
| | Shock | 1 | 0 | |
| | Acute blood loss | 1 | 0 | |
| | Surgery | 2 | 1 | |
| | Other causes | 3 | 0 | |
| | Length of suspension (days) | 1.1±0.4 | 1.0±0.0 | 0.70 |
| Co-interventions | | | | |
| | Fresh frozen plasma (number of patients) (%) | 4 (6) | 2 (3) | 0.68 |
| | Platelets (number of patients) (%) | 5 (8) | 4(6) | 1.00 |

| | | | |
|--|------------|------------|------|
| Albumin (number of patients) (%) | 28 (44) | 27 (44) | 1.00 |
| Corticosteroids (number of patients) (%) | 9 (14) | 17 (27) | 0.07 |
| Fluid balance (intake less output) post randomization | | | |
| On 1 st day (mL/kg) | -0.4±30.9 | 5.6±40.6 | 0.36 |
| Over PICU stay (mL/kg) | 67.2±136.3 | 89.2±183.3 | 0.44 |
| Vasoactive drugs (number of patients) (%) ^{f,g} | | | 0.60 |
| No vasoactive drugs | 20 (32) | 17 (27) | |
| Vasoactive drugs (at least one) | 43 (68) | 45 (73) | |
| Epinephrine | 13 (21) | 14 (23) | |
| Dobutamine | 14 (22) | 21 (34) | |
| Dopamine | 8 (13) | 12 (19) | |
| Milrinone | 25 (40) | 18 (29) | |
| Nitroglycerine | 1 (2) | 3 (5) | |
| Nitroprusside | 8 (13) | 9 (15) | |
| Norepinephrine | 3 (5) | 0 (0) | |

^aNumber and proportion (%) or mean ±SD or standard error of the mean (SEM). g/dL: g per deciliter; Hb: hemoglobin; PICU: pediatric intensive care unit.

^bThe average difference between the Hb concentration in the restrictive vs. the liberal group was 21 g/L from randomization to discharge from the PICU.

^cIncludes the transfusions administered during suspension.

^dThe total number of transfusions that were administered while some patients were suspended includes 7 transfusions in the restrictive and 1 transfusion in the liberal group.

^eDefinition of suspension. – Attending physicians were allowed to give more red-cell transfusions than anticipated in the study protocol if one of the following events occurred: severe acute respiratory distress syndrome with hypoxemia; shock; the patient became hemodynamically unstable; active blood loss; surgery; blood exchange-transfusion; hemofiltration, if priming was done with blood; extracorporeal membrane oxygenation or plasmapheresis.

^fAgents included dobutamine, dopamine (at least 5 mcg/kg/min), epinephrine, milrinone, nitroglycerine, nitroprusside, norepinephrine, phenylephrine, and vasopressin.

^gVasoactive drugs (average dose for each group in mcg/kg/min): epinephrine (restrictive: 0.2±0.2; liberal: 0.2±0.1), dobutamine (6.3±3.6 vs. 6.0±3.3), dopamine (7.0±2.6 vs. 7.4±2.9), milrinone (0.7±0.2 vs. 0.7±0.1), nitroglycerine (5.0±0.0 vs. 1.2±0.8), nitroprusside (3.6±2.0 vs. 2.1±1.3); norepinephrine (0.1±0.0 vs. 0.0±0.0).

Tableau 5. Issues primaires et secondaires chez les 125 patients du sous-groupe de chirurgie cardiaque.

| | | Restrictive | Liberal | ARR, RD or DM with 95% CI | P-value |
|--|--|----------------------|----------------------|--------------------------------|---------|
| Number of patients per group | | 63 | 62 | | |
| | | | | <u>Absolute risk reduction</u> | |
| Patients with new or progressive MODS (total)^b | | 8 (12.7) | 4 (6.5) | 6.2: -7.6, 10.4 | 0.36 |
| Age | | | | | |
| | ≤28 days | 0 (0) | 0/1 (0) | | |
| | 29 to 364 days | 4/33 (12) | 4/36 (11) | 1.0: -14.1, 16.2 | |
| | >365 days | 4/30 (13) | 0/25 (0) | 13.3: 1.2, 25.5 | |
| Country | | | | | |
| | Belgium | 3/27 (11) | 2/32 (6) | 4.9: -9.7, 19.4 | |
| | Canada | 5/35 (14) | 2/30 (7) | 7.6: -7.0, 22.3 | |
| | USA | 0/1 (0) | 0 (0) | | |
| | | | | <u>Risk difference</u> | |
| PRISM score ^{b,c,d} | | | | | |
| | Lowest (first) quartile: PRISM=0 | 0 (0) | 1 (5) | -5.0: -14.6, 4.6 | |
| | Second quartile: PRISM=1-5 | 6 (22) | 2 (8) | 14.5: -4.2, 33.3 | |
| | Third quartile: PRISM=6-10 | 2 (13) | 1 (7) | 5.8: -14.7, 26.4 | |
| | Highest (fourth) quartile: PRISM>10 | 0 (0) | 0 (0) | 0.0: 0.0, 0.0 | |
| Suspended patients ^e | | 3/7 (43) | 1/1 (100) | -57.1: -93.8, -20.5 | |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> | |
| Secondary outcome measures | | | | | |
| Measures of severity of organ dysfunction ^f : | | | | | |
| | Highest number of organ dysfunctions | 1.4±1.2 | 1.3±1.0 | 0.09: -0.29, 0.47 | |
| | PELOD score over all PICU stay ¶ ^{f,g} | 6.6±9.4 (1; 1-11) | 5.8±6.4 (1; 0-11) | 0.78: -2.06, 3.62 | |
| | Highest daily PELOD score after day 1 ^{f,g,h} | 0±10.6 (1; 0-11) | 6.7±7.3 (2; 0-11) | 0.27: -2.96, 3.51 | |
| | Change in PELOD score from day 1 ^{f,g,h} | 2.9±9.9 (0; 0-0) | 3.1±6.5 (0; 0-0) | -0.18: -3.13, 2.78 | |
| | Average daily PELOD score after day 1 ^{f,g,h} | 3.9±4.7 (1; 0-7) | 3.3±4.3 (1; 0-6) | 0.58: -1.02, 2.17 | |
| | | | | <u>Risk difference</u> | |

| | | | | |
|--|---|-----------|-----------|-------------------------------|
| Clinical outcomes: number of patients (%): | | | | |
| | Number of deaths in PICU | 2 (3.2) | 0 (0) | 3.2:−0.01, 0.08 |
| | Number of deaths 28 days post randomization | 2 (3.2) | 2 (3.2) | −0.05:−6.22, 6.12 |
| | Number of nosocomial infections | 12 (19.1) | 12 (19.4) | −0.3:−14.12, 13.5 |
| | Patients with at least one adverse event | 2 (3.2) | 4 (6.5) | −3.3:−10.77, 4.22 |
| | Reactions to red-cell transfusion | 0 (0) | 1 (1.6) | −1.61:−4.75, 1.52 |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> |
| Other clinical outcomes (days): | | | | |
| | Length of mechanical ventilation | | | |
| | After randomization | 3.2±2.2 | 3.9±4.8 | −0.71:−2.34, 0.92 |
| | Total PICU stay | 4.6±3.1 | 4.7±4.6 | −0.1:−1.64, 1.44 |
| | | | | <u>Difference of the mean</u> |
| Oxygenation (worst value within 24 hours post randomization) | | | | |
| | O ₂ saturation on pulse oxymetry (SpO ₂) | 94.8±6.2 | 92.2±8.7 | 2.68:0.36, 5.00 |
| | PaO ₂ (mm Hg) | 81.6±16.0 | 81.3±15.7 | 0.31:−5.71, 6.32 |
| | PaO ₂ :FiO ₂ ratio | 257±93 | 267±103 | −9.8:−48.2, 28.6 |
| | Blood lactate level (mmol/L) | 1.6±1.0 | 1.5±0.9 | 0.13:−0.21, 0.47 |

^aNumber and proportion (%) or mean± standard deviation or standard error of the mean (SEM). ARR: absolute risk reduction; CI: confidence interval; DM: difference of the mean; PICU: pediatric intensive care unit; MODS: multiple organ dysfunction syndrome; PELOD: pediatric logistic organ dysfunction; PRISM: pediatric risk of mortality; RD: risk difference.

^bThe comparison between the restrictive-strategy and the liberal-strategy group is given as an absolute reduction in risk.

^cScores for the PRISM can range from 0 to 76, with higher PRISM score indicating higher risk of death.

^dThe risk difference was assessed in those with the primary outcome vs. those who did not develop it.

^eNumber of patients suspended who had new or progressive MODS.

^fThe comparison between the restrictive-strategy and liberal-strategy group is given as a difference between the means.

^gPELOD score can range from 0 to 71, with higher scores indicating more severe organ dysfunction. PELOD score can be estimated over the entire stay in the intensive care unit or over one day (daily PELOD). The change in PELOD is the difference between the daily PELOD score at study entry and the worst daily PELOD score thereafter. Patients whose PELOD score did not change or decreased after entry into the trial were considered to have a change of zero.

^hMean ± standard deviation (median; 25th and 75th quartile).

Tableau 6. Calcul de la puissance de l'analyse de sous-groupes par Simple Interactive Statistical Analysis (SISA)

Pour N=125 avec proportion 1=0.13 et proportion 2=0.07

RESULTS for double sided

| alpha | z-power | power | % |
|--------------|----------------|--------------|----------|
| 0.1 | -0.064 | 0.4745 | 47.45 |
| 0.05 | -0.381 | 0.3517 | 35.17 |
| 0.01 | -1 | 0.1587 | 15.87 |
| 0.001 | -1.1718 | 0.0429 | 4.29 |

RESULTS for single sided

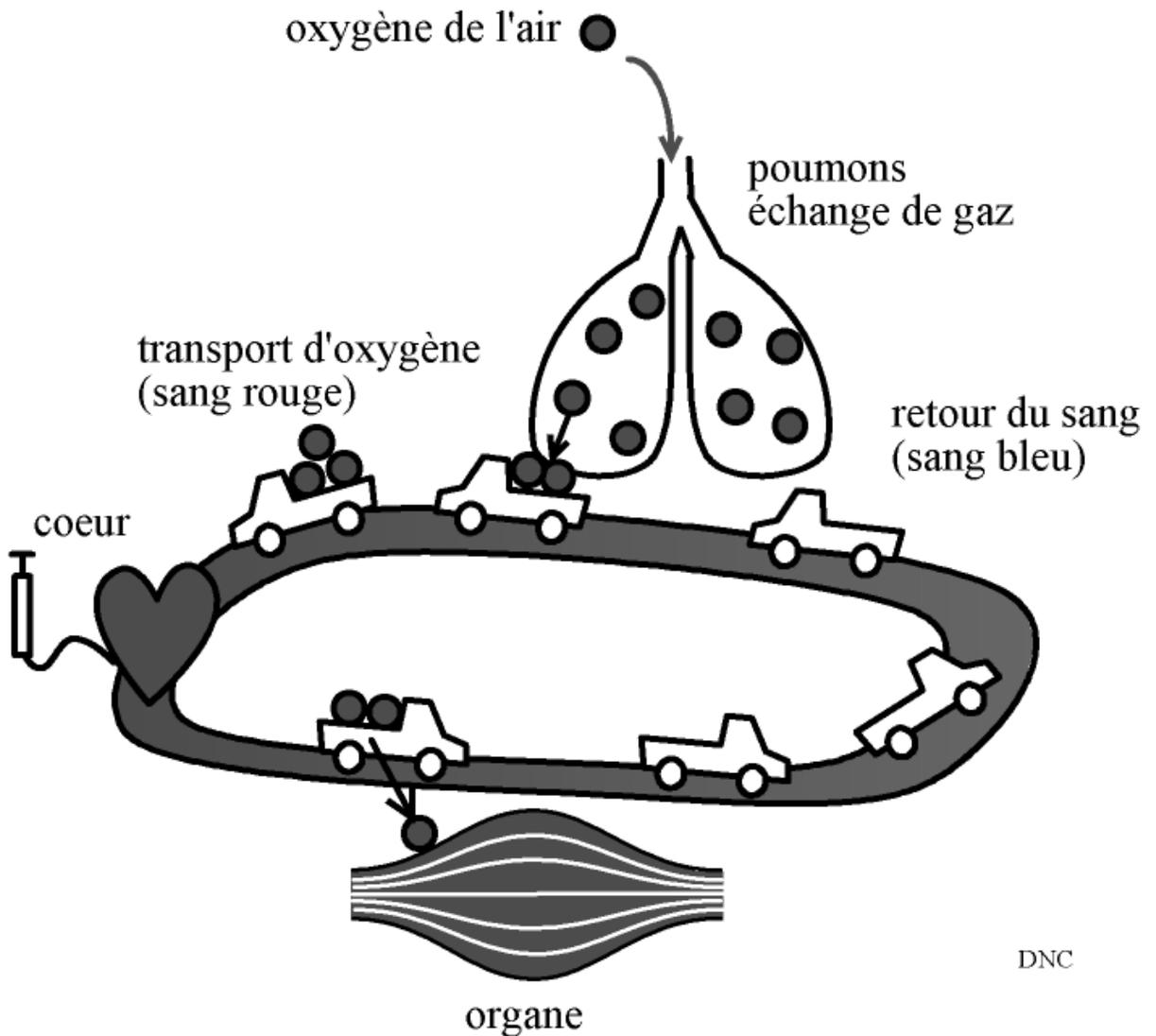
| alpha | z-power | power | % |
|--------------|----------------|--------------|----------|
| 0.1 | 0.301 | 0.6182 | 61.82 |
| 0.05 | -0.064 | 0.4745 | 47.45 |
| 0.01 | -0.749 | 0.227 | 22.7 |
| 0.001 | -1.516 | 0.0647 | 6.47 |

Optimum allocation ratio equals: 0.76

Source : <http://www.quantitativeskills.com/sisa/index.htm>.

Figures

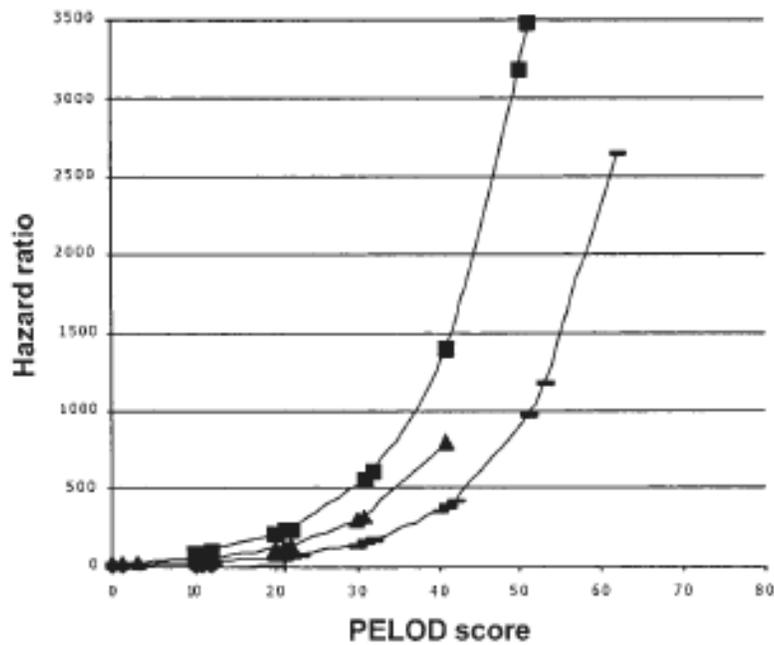
Figure 1. Transport et consommation en O_2 .



DNC

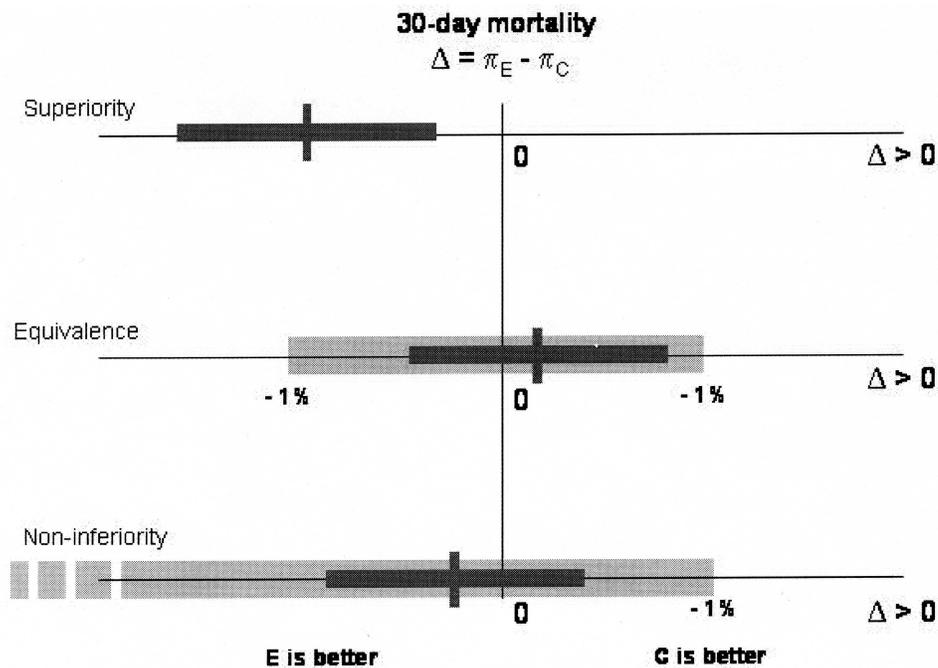
L' O_2 est inhalé par les poumons et transféré sur l'Hb (ici représenté par des camions). L' O_2 transporté ou le transport en O_2 (DO_2) dépendra du nombre de camions remplis d' O_2 (ou du contenu artériel en O_2) et du débit cardiaque. L' O_2 sera transféré aux organes et tissus selon leur besoin ou consommation en O_2 (VO_2). Selon <http://deuns.chez.com/jdr/pdv1.html>.

Figure 2. Relation entre le score de PELOD et la mortalité dans différentes situations cliniques de sepsis et choc septique en SIP.



Mortalité cumulative du score de PELOD en fonction des différentes catégories d'états septiques. ; pas de syndrome de réponse inflammatoire systémique (losange), syndrome de réponse inflammatoire systémique et sepsis (tiret) ; sepsis sévère (triangle) ; et choc septique (carreau). Selon (39).

Figure 3. Concepts de supériorité, d'équivalence et de non-infériorité(43)



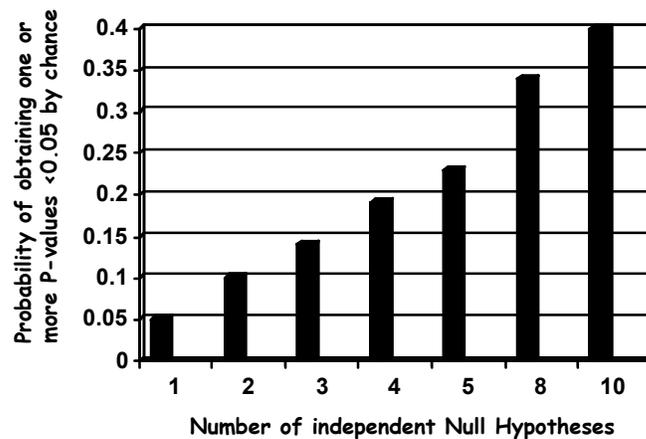
Dans une étude de supériorité, si l'intervalle de confiance (IC) à 95% de la différence des moyennes entre les deux traitements ne contient pas zéro, cela veut dire que qu'il existe une différence statistiquement significative entre les deux traitements et que donc le premier traitement est supérieur au deuxième. Dans ce cas, la valeur de $p < 0.05$. Cette situation est dessinée sur la première ligne de la figure 3. Si par contre l'IC à 95% contient zéro, la différence entre les deux traitements est non statistiquement significative et $p > 0.05$.

Par contre, si on veut démontrer avec un essai randomisé contrôlé que deux traitements (par exemple E et C) sont équivalents (étude d'équivalence), il faudra définir ce que l'on comprend par «équivalent». On définira un intervalle d'équivalence clinique $[-\Delta E, \Delta E]$ montré en gris pâle. Les deux traitements pourront être considérés équivalents, si la différence observée et son IC à 95% se trouvent complètement dans l'intervalle d'équivalence clinique comme sur la partie médiane de la figure.

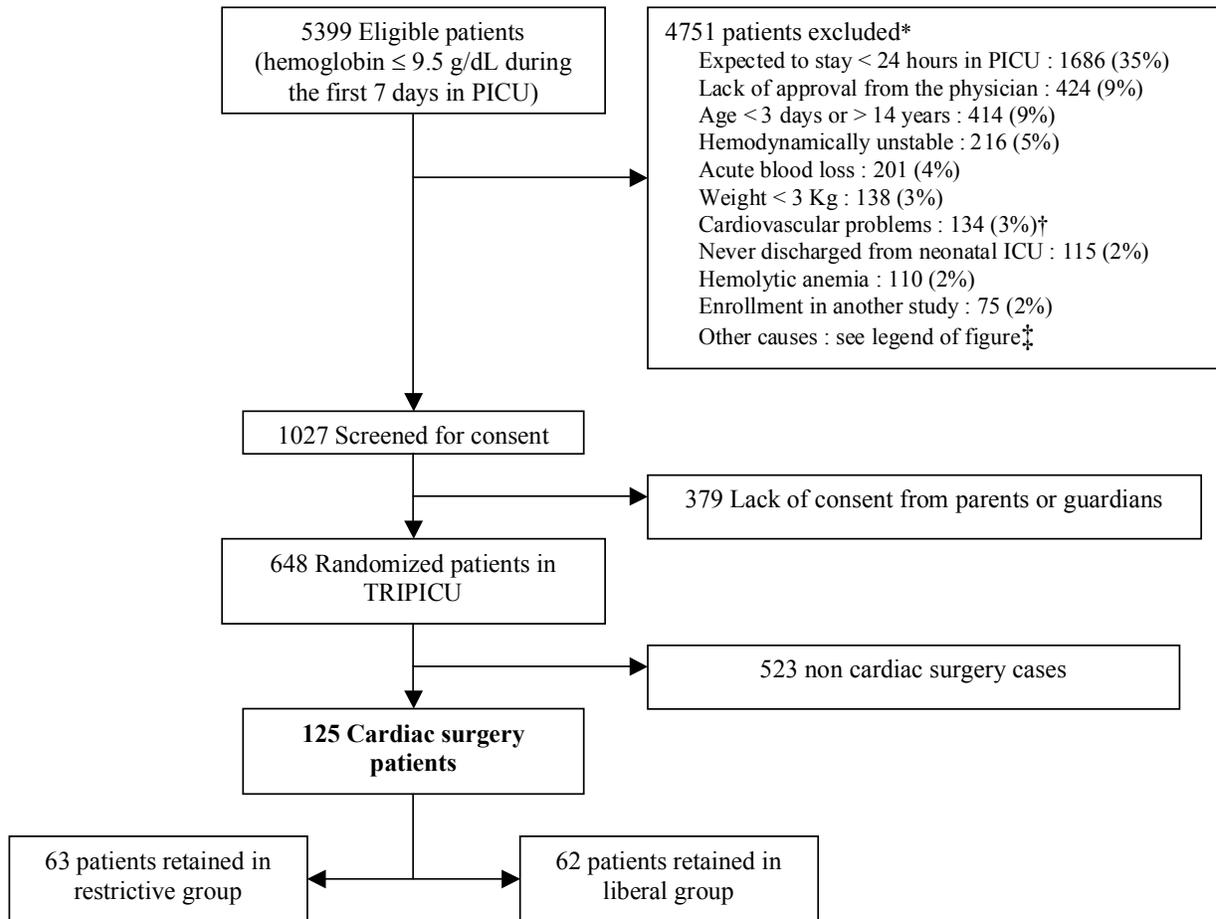
Dans une étude de non infériorité, on définit une borne supérieure de non infériorité (montré en gris pâle sur la figure du bas). Si l'IC à 95% de la différence entre les deux traitements (Δ) se trouve à gauche de la borne supérieure (Δ_{NI}) de non-infériorité, le traitement E sera non-inférieur au traitement C. C'est ce qu'on voit dans la partie inférieure de la figure.

Figure 4. Augmentation de la probabilité d'obtenir un $p < 0.05$ par la chance avec la multiplication des tests.(59)

Impact of Performing Multiple Tests of Significance on the Same Data.



Si on teste seulement une hypothèse nulle (H_0) indépendante, il y a 5 % de chance d'obtenir une ou plusieurs valeurs de P inférieures à 0.05. Par contre, si on teste 5 hypothèses indépendantes en gardant la même valeur de P à 0.05 comme seuil de signification, il y a désormais 23 % de chance d'obtenir une ou plusieurs valeurs de P inférieures à 0.05.

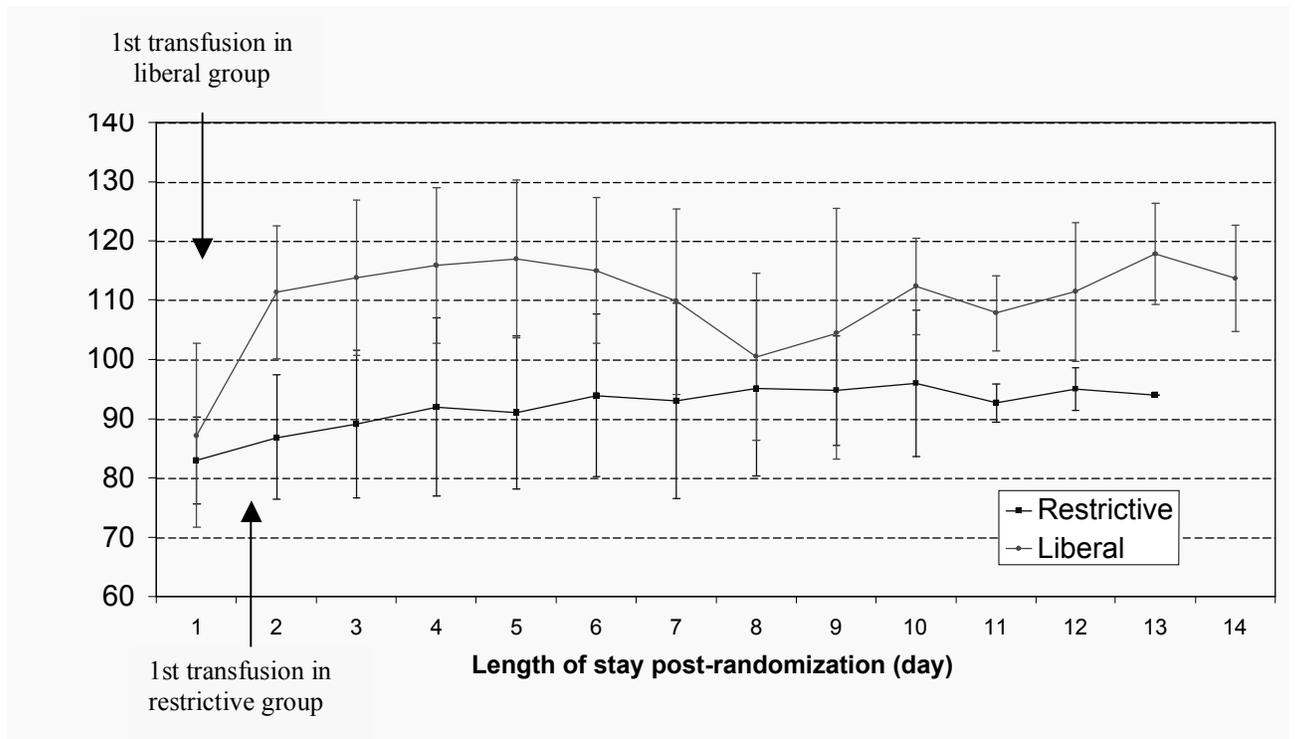
Figure 5. Diagramme des patients éligibles à l'étude

* Some patients had more than one exclusion criteria.

† The 134 patients excluded for cardiovascular reasons were not retained for the 3 following reasons (number of patients given in parentheses): 1) postoperative care of a cardiac surgery who was < 28 days of age when the surgery occurred (53); 2) the patient had an uncorrected (63) or partially corrected (35) cyanotic cardiopathy.

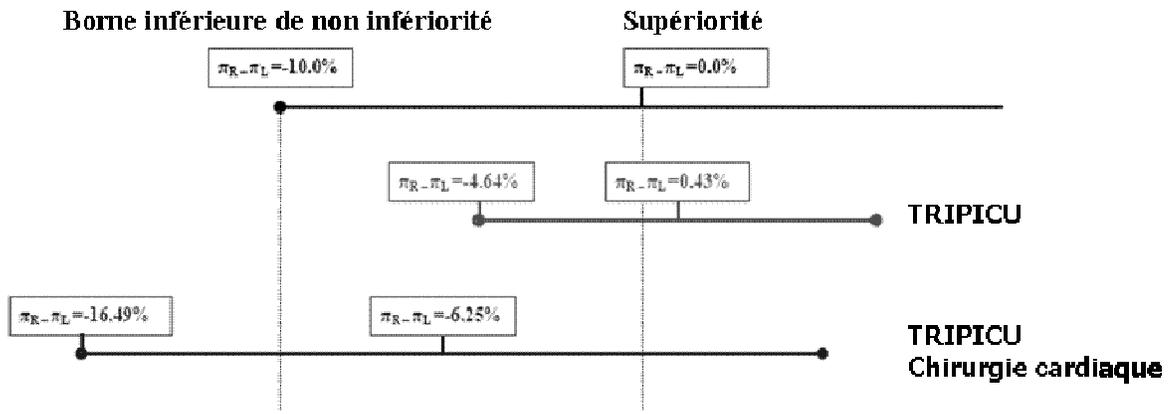
‡ Other causes of exclusion (number of patients): post-conception age less than 40 weeks (69), severe thrombocytopenia (68), hypoxemia (65), decision to withhold/withdraw critical care (59), not expected to survive more than 24 hours (54), previous enrollment in the study (33), brain death (25), extracorporeal membrane oxygenation (22), hemofiltration (21), blood exchange-transfusion (20), plasmapheresis (17), inability to receive blood products (14), pregnancy (1).

Figure 6. Taux d'hémoglobine journalier entre les deux groupes transfusionnels



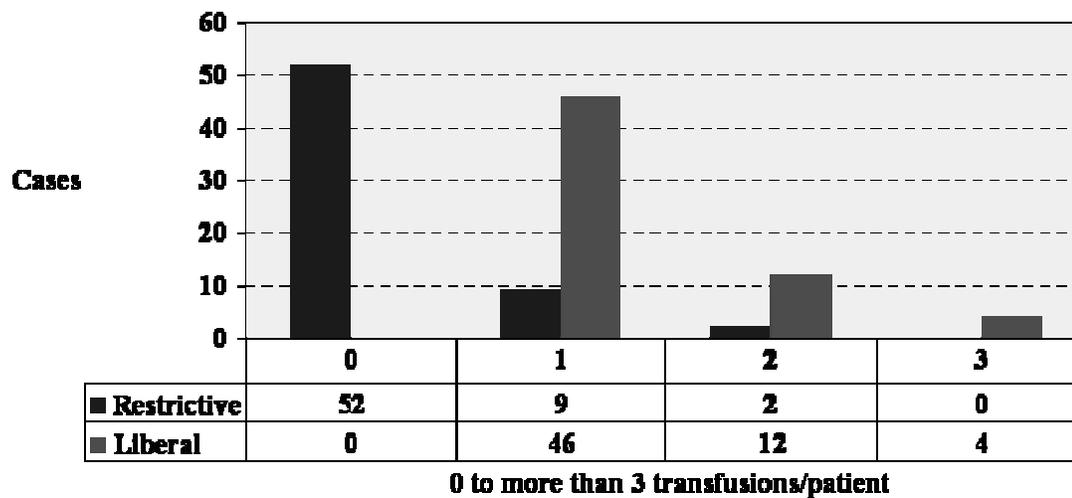
The average length of time between randomization and the first red-cell transfusion (arrows) was 1.8 days in the restrictive and 0.06 days in the liberal group. The overall average lowest hemoglobin from randomization to discharge from the PICU was 91 ± 13 g/L in the restrictive and 112 ± 14 g/L in the liberal group. The average difference between both was 21 g/L. Data are expressed as mean \pm SD.

Figure 7. Concepts de non-infériorité et supériorité appliqués à TRIPICU et l'analyse de sous-groupes.



Dans l'étude TRIPICU, la stratégie transfusionnelle restrictive n'est pas inférieure à la stratégie libérale puisque la borne de l'IC ne dépasse pas la borne inférieure de non infériorité, qui avait été définie à -10%. En ce qui concerne l'étude de sous-groupes, la non infériorité de la stratégie restrictive ne peut pas être déclarée puisque la borne inférieure de l'IC dépasse les -10%. La supériorité de la stratégie restrictive comparée à la stratégie libérale, quand à elle, ne peut pas être déclarée ni pour l'étude TRIPICU ni pour l'analyse de sous-groupes puisque dans les deux cas, l'IC contient le zéro.

Figure 8. Nombre de patients ayant reçu des transfusions dans le groupe restrictif et le groupe libéral.



Cinquante-deux patients (82.5 %) dans le groupe restrictif et 0 (0 %) dans le groupe libéral, n'ont pas reçu de transfusions.

Annexes

Annexe 1. Critères d'exclusion de l'étude TRIPICU (*Transfusion Requirements in Pediatric Intensive Care Unit*)

1. Age post conception de moins de 40 semaines
2. Age actuel de moins de 3 jours et de plus de 14 ans
3. Poids actuel de moins de 3 Kg
4. Enrôlement antérieur dans l'étude TRIPICU
5. Patient n'ayant jamais quitté une unité de néonatalogie
6. Enceinte
7. Patient en postopératoire de chirurgie cardiaque âgé de moins de 28 jours au moment de la chirurgie
8. Patient en postopératoire d'une chirurgie cardiaque planifiée pour une cardiopathie cyanogène, à moins que la cardiopathie soit corrigée et que le patient est plus âgé que 28 jours
9. Le patient avec une cardiopathie cyanogène non-corrigée
10. Les anémies hémolytiques (exemples : drépanocytose, syndrome hémolytique urémique)
11. Incapacité de recevoir des produits sanguins
12. Hypoxémie définie comme une SpO₂ inférieure ou égale à 90% à l'oxymètre de pouls qui persiste malgré une FiO₂ à 60% ou plus
13. La tension artérielle du patient n'est pas sous contrôle ou le patient n'est pas hémodynamiquement stable
14. Présence d'une perte de sang cliniquement significative et aiguë (hémorragie)
15. Thrombocytopénie sévère (plaquettes <20.0 x 10⁹/L ou 20 000/mm³)
16. Mort cérébrale ou suspicion de mort cérébrale
17. Exsanguinotransfusion

18. Plasmaphérèse, hémofiltration, si l'amorçage est fait avec du sang, circulation extracorporelle (ECMO)
19. Décision prise de diminuer ou d'arrêter les soins critiques
20. Moribond et pas attendu de survivre plus de 24 heures
21. L'équipe de service qui décide de ne plus continuer les traitements actifs chez le patient
22. Durée d'hospitalisation attendue de moins de 24 heures par l'intensiviste de service
23. Refus de consentement par le patient et/ou le parent
24. Refus de consentement du médecin
25. Enrôlement dans une autre étude interventionnelle qui pourrait interférer avec l'étude TRIPICU

Annexe 2. Syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV)(35, 36)

A MODS is defined as the concurrent dysfunction of two or more systems. Each organ failure or dysfunction is defined by meeting one or more criteria of each definition.

Respiratory dysfunction

1. Respiratory rate > 90 breaths/min (< 1 yr) or > 70 breaths/min (\geq 1 yr);
2. PaO₂ < 40 torr (5.3 kPa) in absence of cyanotic heart disease;
3. PaCO₂ > 65 torr (8.7 kPa);
4. PaO₂/FiO₂ < 200 in absence of cyanotic heart disease;
5. Mechanical ventilation (> 24 hr if postoperative).

Cardiovascular dysfunction

1. Systolic blood pressure < 40 mmHg (< 1 yr) or < 50 mmHg (\geq 1 yr);
2. Heart rate < 50 or > 220 beats/min (< 1 yr) or < 40 or > 200 beats/min (\geq 1 yr);
3. Cardiac arrest;
4. pH < 7.2 with normal PaCO₂;
5. Continuous vasoactive drug infusion for hemodynamic support (excluding dopamine infusion \leq 5 μ g/kg/min).

Hematological dysfunction.

1. Hemoglobin < 50 g/L;
2. White blood cell count < 3×10^9 /L (3 000/mm³);
3. Platelets count < 20×10^9 /L (20 000/mm³);
4. Disseminated intravascular coagulation (PT > 20 seconds or aPTT > 60 seconds in presence of positive assay for fibrin-split products or D-dimers > 0.5 mg/mL).

Neurological dysfunction

1. Glasgow coma score < 5;
2. Fixed, dilated pupils.

Hepatic insufficiency

1. Total bilirubin > 60 mmol/L (3 mg/dL).

Gastrointestinal (GI) dysfunction

Upper GI bleeding and one of the following criteria:

1. Drop in the hemoglobin level ≥ 20 g/L (≥ 2 g/dL);
2. Blood transfusion;
3. Hypotension with blood pressure < 3rd percentile for age;
4. Gastric or duodenal surgery.

Renal dysfunction

1. Serum urea nitrogen (BUN) value > 36 mmol/L (> 100 mg/dL);
2. Serum creatinine > 177 μ mol/L (> 2.0 mg/dL) without preexisting renal disease;
3. Dialysis and/or hemofiltration.

◇ Non-survivors must be considered to have all organs failing on date of death.

Annexe 3. Score de PELOD

| | Scoring system | | | |
|---|----------------|-------------|------------|-----|
| | 0 | 1 | 10 | 20 |
| Organ dysfunction and variable | | | | |
| Neurological* | | | | |
| Glasgow coma score | 12-15 | 7-11 | 4-6 | 3 |
| Pupillary reactions | Both reactive | NA | Both fixed | NA |
| Cardiovascular† | | | | |
| Heart rate (beats/min) | | | | |
| <12 years | ≤195 | NA | >195 | NA |
| ≥12 years | ≤150 | NA | >150 | NA |
| Systolic blood pressure (mm Hg) | | | | |
| <1 month | >65 | NA | 35-65 | <35 |
| 1 month-1 year‡ | >75 | NA | 35-75 | <35 |
| 1-12 years‡ | >85 | NA | 45-85 | <45 |
| ≥12 years | >95 | NA | 55-95 | <55 |
| Renal | | | | |
| Creatinine (μmol/L) | | | | |
| <7 days | <140 | NA | ≥140 | NA |
| 7 days-1 year‡ | <65 | NA | ≥65 | NA |
| 1-12 years‡ | <100 | NA | ≥100 | NA |
| ≥12 years | <140 | NA | ≥140 | NA |
| Respiratory§ | | | | |
| PaO ₂ (kPa)/FIO ₂ ratio | >9.3 | NA | ≤9.3 | NA |
| PaCO ₂ (kPa) | ≤11.7 | NA | >11.7 | NA |
| Mechanical ventilation§ | No ventilation | Ventilation | NA | NA |
| Haematological | | | | |
| White blood cell count (×10 ⁹ /L) | ≥4.5 | 1.5-4.4 | <1.5 | NA |
| Platelets (×10 ⁹ /L) | ≥35 | <35 | NA | NA |
| Hepatic | | | | |
| Aspartate transaminase (IU/L) | <650 | ≥650 | NA | NA |
| Prothrombin time¶ (or INR) | >60 (<1.40) | ≤60 (≥1.40) | NA | NA |

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

Le score de PELOD (*Paediatric Logistic Organ Dysfunction Score*) mesure la sévérité du SDMV. Il s'étend de l'absence de dysfonction (score 0) à une dysfonction sévère de 6 organes ou au décès (score 71). Le score de PELOD a été validé par deux grandes études épidémiologiques, prospectives et multicentriques.(40, 71)

Annexe 4. Score de RACHS-1 (*Risk Adjusted Classification for Congenital Heart Disease*)(66)

| | |
|--|--|
| <p>Risk category 1</p> <p>Atrial septal defect surgery (including atrial septal defect secundum, sinus venosus atrial septal defect, patent foramen ovale closure)</p> <p>Aortopexy</p> <p>Patent ductus arteriosus surgery at age >30 d</p> <p>Coarctation repair at age >30 d</p> <p>Partially anomalous pulmonary venous connection surgery</p> <p>Risk category 2</p> <p>Aortic valvotomy or valvuloplasty at age >30 d</p> <p>Subaortic stenosis resection</p> <p>Pulmonary valvotomy or valvuloplasty</p> <p>Pulmonary valve replacement</p> <p>Right ventricular infundibulectomy</p> <p>Pulmonary outflow tract augmentation</p> <p>Repair of coronary artery fistula</p> <p>Atrial septal defect and ventricular septal defect repair</p> <p>Atrial septal defect primum repair</p> <p>Ventricular septal defect repair</p> <p>Ventricular septal defect closure and pulmonary valvotomy or infundibular resection</p> <p>Ventricular septal defect closure and pulmonary artery band removal</p> <p>Repair of unspecified septal defect</p> <p>Total repair of tetralogy of Fallot</p> <p>Repair of total anomalous pulmonary veins at age >30 d</p> <p>Glenn shunt</p> <p>Vascular ring surgery</p> <p>Repair of aorta-pulmonary window</p> <p>Coarctation repair at age ≤30 d</p> <p>Repair of pulmonary artery stenosis</p> <p>Transection of pulmonary artery</p> <p>Common atrium closure</p> <p>Left ventricular to right atrial shunt repair</p> <p>Risk category 3</p> <p>Aortic valve replacement</p> <p>Ross procedure</p> <p>Left ventricular outflow tract patch</p> <p>Ventriculomyotomy</p> <p>Aortoplasty</p> <p>Mitral valvotomy or valvuloplasty</p> <p>Mitral valve replacement</p> <p>Valvectomy of tricuspid valve</p> <p>Tricuspid valvotomy or valvuloplasty</p> <p>Tricuspid valve replacement</p> <p>Tricuspid valve repositioning for Ebstein anomaly at age >30 d</p> <p>Repair of anomalous coronary artery without intrapulmonary tunnel</p> <p>Repair of anomalous coronary artery with intrapulmonary tunnel (Takeuchi)</p> | <p>Closure of semilunar valve, aortic or pulmonary</p> <p>Right ventricular to pulmonary artery conduit</p> <p>Left ventricular to pulmonary artery conduit</p> <p>Repair of double-outlet right ventricle with or without repair of right ventricular obstruction</p> <p>Fontan procedure</p> <p>Repair of transitional or complete atrioventricular canal with or without valve replacement</p> <p>Pulmonary artery banding</p> <p>Repair of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia</p> <p>Repair of cor triatriatum</p> <p>Systemic to pulmonary artery shunt</p> <p>Atrial switch operation</p> <p>Arterial switch operation</p> <p>Reimplantation of anomalous pulmonary artery</p> <p>Annuloplasty</p> <p>Repair of coarctation and ventricular septal defect closure</p> <p>Excision of intracardiac tumor</p> <p>Risk category 4</p> <p>Aortic valvotomy or valvuloplasty at age ≤30 d</p> <p>Konno procedure</p> <p>Repair of complex anomaly (single ventricle) by ventricular septal defect enlargement</p> <p>Repair of total anomalous pulmonary veins at age ≤30 d</p> <p>Atrial septectomy</p> <p>Repair of transposition, ventricular septal defect, and subpulmonary stenosis (Rastelli)</p> <p>Atrial switch operation with ventricular septal defect closure</p> <p>Atrial switch operation with repair of subpulmonary stenosis</p> <p>Arterial switch operation with pulmonary artery band removal</p> <p>Arterial switch operation with ventricular septal defect closure</p> <p>Arterial switch operation with repair of subpulmonary stenosis</p> <p>Repair of truncus arteriosus</p> <p>Repair of hypoplastic or interrupted arch without ventricular septal defect closure</p> <p>Repair of hypoplastic or interrupted aortic arch with ventricular septal defect closure</p> <p>Transverse arch graft</p> <p>Unifocalization for tetralogy of Fallot and pulmonary atresia</p> <p>Double switch</p> <p>Risk category 5</p> <p>Tricuspid valve repositioning for neonatal Ebstein anomaly at age ≤30 d</p> <p>Repair of truncus arteriosus and interrupted arch</p> <p>Risk category 6</p> <p>Stage 1 repair of hypoplastic left heart syndrome (Norwood operation)</p> <p>Stage 1 repair of nonhypoplastic left heart syndrome conditions</p> <p>Damus-Kaye-Stansel procedure</p> |
|--|--|