



Le triage pédiatrique- ceci n'est pas un «petit» adulte!

Pierre-Luc Tremblay, Inf. M.Sc.
Professeur clinicien en soins critiques,
UQTR
Instructeur CTAS

Congrès AllUQ 2021
6 mai 2021

Déclaration de conflit d'intérêt



» Instructeur CTAS 😊

Plan

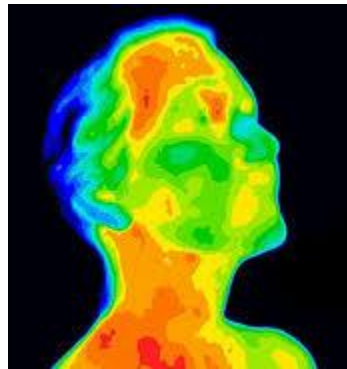
- » «Nouveautés» ÉTG pédiatrique
- » Portrait de la pédiatrie dans les urgences
- » Particularités pédiatriques
- » Mises en situation: pour aller au-delà de la cote de triage.

» Historique:

- 1^{er} ÉTG pédiatrique au Canada: 2001
- Révisions en 2008 et 2016
- Seuls changements en 2016: La température!
 - Ne semble pas bien et temp $> 38,5 = P2$
 - Semble bien et temp. $>38,5 = P3$
 -pour les 3-18 mois!
- Raison principale: meilleure vaccination pan canadienne depuis 2008.

ÉTg pédiatrique

- » Rappel:
- » Moins de 3 mois = 38 degrés.
- » Mais dans tous les cas, le degré n'est pas proportionnel à la gravité de l'infection ou affection.



Portrait de la pédiatrie dans les urgences

- » Pourquoi se préoccuper de la pédiatrie?
 - Différences vs adultes au niveau:
 - Anatomiques
 - Physiologiques
 - Hémodynamiques
 - Hôpitaux à vocation pédiatrique vs générale

Portrait de la pédiatrie dans les urgences



- » Quelques statistiques:
- » En 2019-2020 au Québec:
 - 727 159 consultations (0-19 ans)
 - 4 à 6,5% sont hospitalisés*

Portrait de la pédiatrie dans les urgences

» Selon-vous quelle est la raison d'hospitalisation principale?

Nb annuel moyen
(Taux par 100000 hab)
%

	< 1an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-17 ans
1	Affections origine périnatale 5 992 (6 571,0) 31,0	Maladies de l'appareil respiratoire 7 406 (2 028,2) 45,9	Maladies de l'appareil respiratoire 1 872 (407,1) 24,3	Maladies de l'appareil digestif 1 196 (290,3) 20,4	Maladies de l'appareil digestif 974 (402,9) 19,3
2	Maladies de l'appareil respiratoire 5 801 (6 361,6) 30,0	Maladies infectieuses et parasitaires 1 588 (435,0) 9,9	Traumatismes non intentionnels 980 (213,2) 12,7	Traumatismes non intentionnels 879 (213,5) 15,0	Traumatismes non intentionnels 621 (256,9) 12,3
3	Maladies infectieuses et parasitaires 1 573 (1 725,5) 8,1	Maladies du système nerveux 1 554 (425,7) 9,6	Maladies de l'appareil digestif 931 (202,5) 12,1	Maladies de l'appareil respiratoire 551 (133,7) 9,4	Maladies du système ostéo-articulaire 377 (155,9) 7,5
4	Malformations congénitales 1 132 (1 241,8) 5,9	Traumatismes non intentionnels 1 065 (291,6) 6,6	Maladies du système nerveux 699 (152,1) 9,1	Maladies du système ostéo-articulaire 411 (99,7) 7,0	Maladies de l'appareil respiratoire 362 (149,5) 7,2
5	Maladies de l'appareil génito-urinaire 854 (936,6) 4,4	Maladies de l'appareil digestif 504 (138,0) 3,1	Maladies infectieuses et parasitaires 679 (147,6) 8,8	Maladies du système nerveux 401 (97,4) 6,8	Complications à la grossesse 289 (119,5) 5,7
6	Maladies de l'appareil digestif 624 (684,7) 3,2	Malformations congénitales 483 (132,2) 3,0	Complications de soins médicaux et chirurgicaux 305 (66,3) 4,0	Maladies de l'appareil génito-urinaire 277 (67,3) 4,7	Traumatismes intentionnels 275 (113,7) 5,5

Portrait de la pédiatrie dans les urgences

» Causes de décès pédiatriques

	< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans	15-17 ans
1	Causes de mortalité périnatale 251 (280,6) 66,3	Traumatismes non intentionnels 14 (3,8) 23,2	Tumeurs malignes 10 (2,3) 33,3	Traumatismes non intentionnels 9 (2,3) 28,1	Traumatismes intentionnels 17 (6,7) 34,2
2	Malformations congénitales 78 (87,6) 20,7	Tumeurs malignes 10 (2,7) 16,4	Traumatismes non intentionnels 8 (1,9) 27,8	Tumeurs malignes 7 (1,9) 22,9	Traumatismes non intentionnels 12 (5,0) 25,3
3	Traumatismes non intentionnels 7 (8,2) 1,9	Malformations congénitales 9 (2,4) 14,7	Malformations congénitales 2 (0,5) 6,7	Traumatismes intentionnels 5 (1,4) 16,7	Tumeurs malignes 6 (2,4) 12,3

Nb annuel moyen
(Taux par 100000 hab)
%

Portrait de la pédiatrie dans les urgences



- » Qu'ont-ils tous en commun?
 - Ils passent tous par les urgences avant d'être hospitalisés!
- » Ils ont tous aussi le potentiel de modifier les paramètres vitaux.
- » D'où l'importance de l'examen physique....complet!

Hospitalisés, mais avant?

- » Séquence du triage:
 - Évaluation rapide: «red flags!»
 - Questionnaire infections (varicelle/rougeole/covid/etc...)
 - Évaluation complète
 - Raison de consultation
 - Modificateurs
 - Cote de triage
 - Orientation

Pas un «petit adulte»

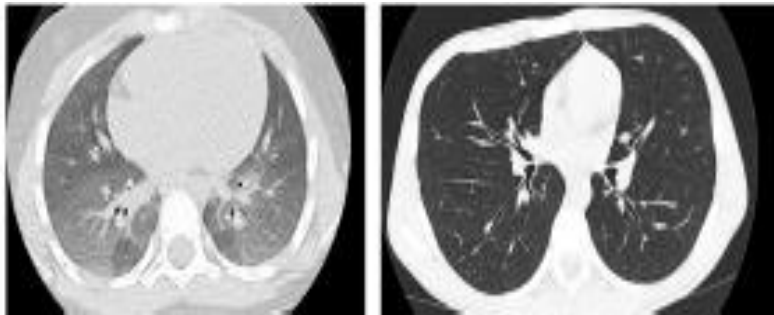
- » Différences vs adultes au niveau:
 - Anatomiques
 - Physiologiques
 - Hémodynamiques

Pas un «petit adulte»

» Différences vs adultes au niveau:





• Anatomiques

- Trachée plus courte et + antérieure
- Langue proéminente
- Tête vs corps («bobble head»)
- Occiput proéminent: flexion en position dorsale
- Côtes horizontales: diminution amplitude + travail diaphragmatique et abdominal



Pas un «petit adulte»

- » Différences vs adultes au niveau:
 - Anatomiques
 - Très sensible à l'inflammation.....

Poiseuille's Law: $R = 8 \eta l / \pi r^4$		
Healthy airways	Oedema (1 mm)	Decrease of the cross-sectional area
child 		↓ 75%
Adult 		↓ 25%

Pas un «petit adulte»

- » Différences vs adultes au niveau:
 - Physiologiques
 - Moins d'hématie/volume
 - » 1-12 ans: 115g/L; adulte 140 g/L
 - Capacité fonctionnelle respiratoire
 - » VC de 15 ml à la naissance (4-6 ml/kg) et augmentation jusqu'à 500 ml à l'âge adulte
 - Peu de réserve glycogène

Pas un «petit adulte»

Hémodynamiques

- Tachycardie précoce
- Modification TA = signe tardif
- Formules:
 - TAS normale : $90 + (2 \times \text{âge})$ ad 10 ans
 - TAS minimale : $70 + (2 \times \text{âge})$ ad 10 ans

Mise en situation

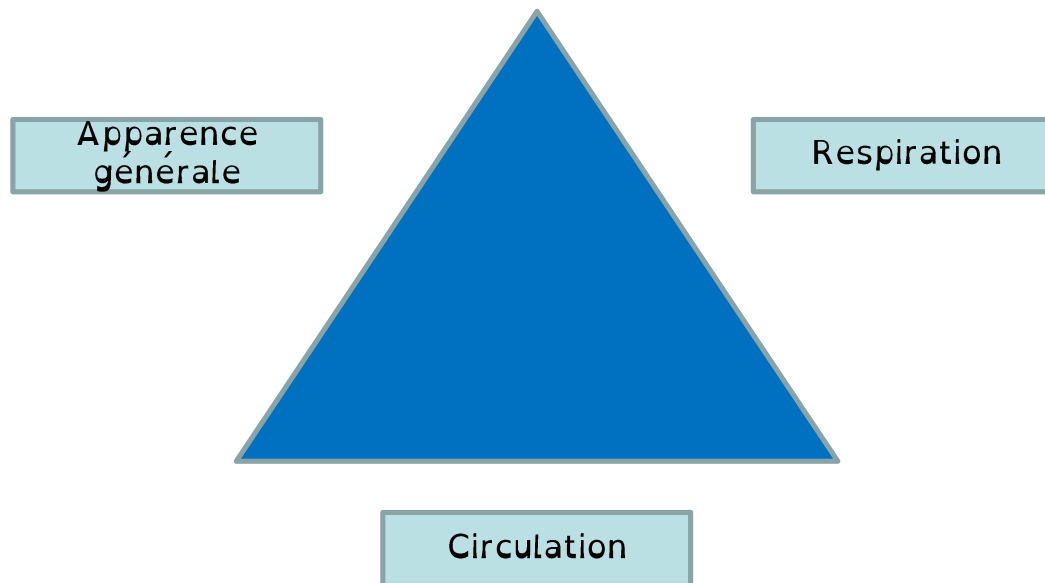
- » Une jeune maman arrive au triage avec son bébé de 5 jours.
- » Plainte: amorphe, dort beaucoup et refuse de boire
- » Couleur de la peau: pâle, sèche
- » Urine quelque peu lorsque vous ouvrez la couche. Mouille 3-4 couches par jour.
- » SV: FC: 158/min., FR: 56/min, TA: 92/65, spo2: 94% aa, T.rect.: 36,8
- » Auscultation pulmonaire normal, un souffle est audible au niveau cardiaque.
- » Tonus musculaire est minimal.

Mise en situation

- » Quelle cote donner?
 - Probablement P2 vu l'âge?
 - Comment aller plus loin?

Hospitalisés, mais avant?

- » Séquence du triage:
 - Évaluation rapide



» Malformations congénitales

■ Troubles cyanogènes

- Cause la plus commune de malformation congénitale (12 pour 1000 naissances au Canada)
- 25% ont besoin d'une intervention tôt dans la vie
- Cause la plus commune de décès chez les enfants
- É-U: 30% des cas sévères diagnostiqué > 3 jours suivant le retour à la maison

- » Malformations congénitales (potentiel cyanogène)
 - Tétralogie de Fallot,
 - transposition des gros vaisseaux,
 - persistance du canal artériel,
 - truncus artériosus,

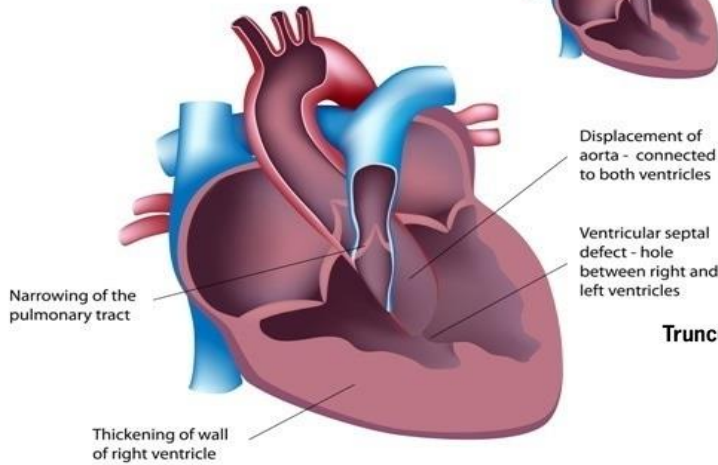
- Autres causes trouvées:
 - Hypertension pulmonaire
 - CIV et CIA

Triage- Problématiques respiratoires/malformations congénitales

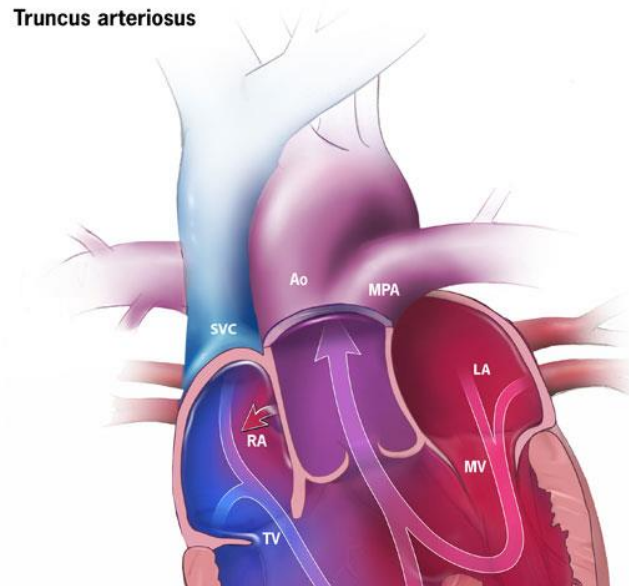


» Malformations congénitales

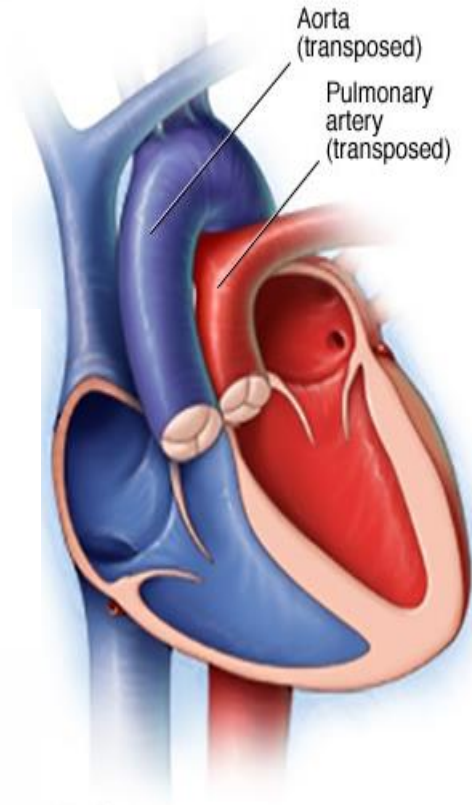
Congenital heart disease
Tetralogy of Fallot



Truncus arteriosus



Heart with transposition of great arteries



© RESERVED.

Mayo clinic (2021)

» Malformations congénitales

Les symptômes apparaissent souvent lorsque le canal artériel se ferme car le trouble cyanotique s'accroît.

Sensibilité (lorsque echo pré-natal fait) variable : 14 à 76,5%.

Spécificité : près de 99%

Taux de faux-positif : 0,14%

VPP: 7 x vs examen physique seul.

Taux comparables au test de dépistage de la fibrose kystique

» Malformations congénitales

Moyens de la dépister

Spo2 : Dépistage 24-36h post-natal idéalement

- 10 x moins de faux positifs $>$ ou = 24h de vie
- Mesurer la main droite (pré-CA) et un pied (post-CA)
- Test positif si:
 - Spo2 $<$ 90%, n'importe quel membre mesuré
- Test limite:
 - Spo2 90-94% main droite ET pieds
 - OU $>$ 3% de différence entre main droite et pied
 - Répéter dans 1 H, si idem: test positif

» Malformations congénitales

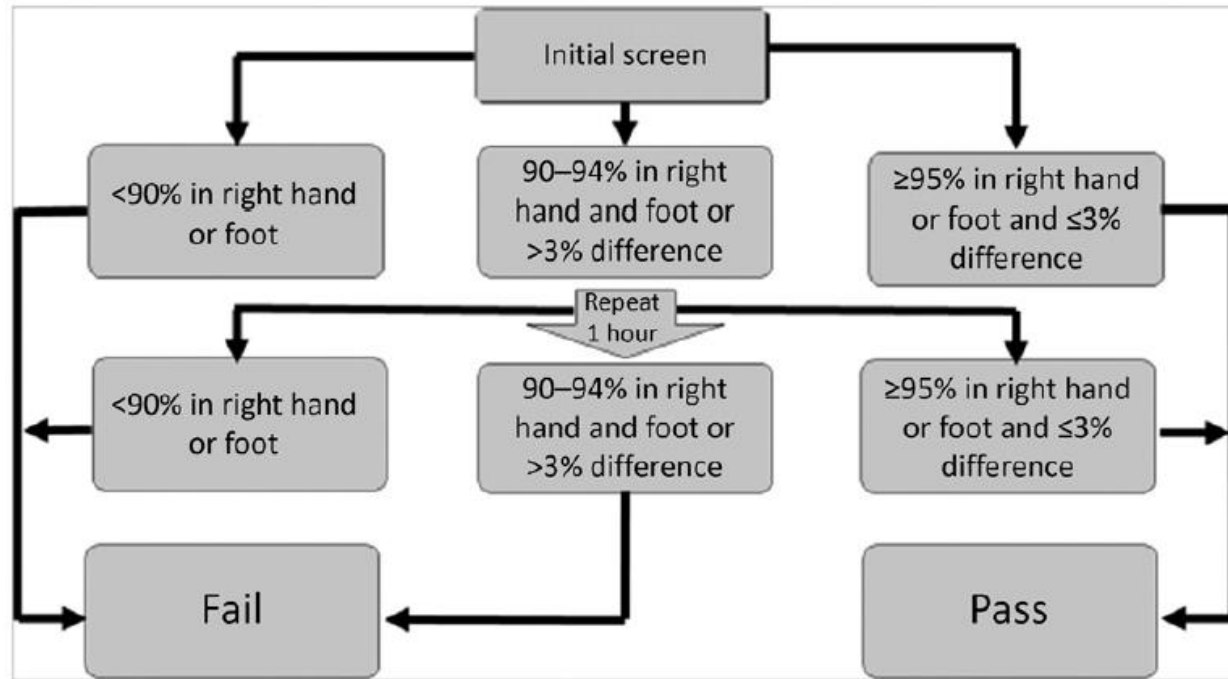


FIGURE 2

Proposed modification to the existing AAP CCHD screening algorithm.

Mise en situation....suite

- » Cas vécu....au triage.
- » Résultat de ce cas: transposition des gros vaisseaux.

Mise en situation 2

- » Un enfant de 3 ans arrive au triage, il est connu asthmatique. Les traitements à la maison ne font plus effet.
- » Il a du tirage sus-sternal et du scalène, peut parler à sa mère en phrase courte. Les murmures vésiculaires sont diminués aux bases et des sibilances sont présentes à l'auscultation.
- » Les SV: FR: 44/min, FC: 129/min, spo2 93%
aa, T. rect: 38,7.

» Problématiques respiratoires

- Quels sont les drapeaux rouges dans la situation précédente?
- Quels critères sont plus importants que d'autres?

Chalut DS et al. The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): A responsive index of acute asthma severity. J Pediatr 2000;137(6):762-8.

• Ducharme FM et al. The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. J Pediatr 2008;152(4):476-80, 480.e1.

» Asthme:

- Diagnostiqué chez les enfants ayant des épisodes répétés de bronchospasme (>2) avec bonne réponse aux bronchodilatateurs.
- Cas légers: souvent bronchodilatateur seul est efficace.
- Cas modérés et sévères: Bronchodilatateur + cortico p.o.
- Si moins d'un an: bronchiolite = traitement de support

Triage- Problématiques respiratoires/malformations congénitales



» Le score de PRAM

Tableau de codification du score PRAM

Paramètres	Description	Score	
Saturation O ₂	≥ 95%	0	
	92-94%	1	
	< 92%	2	
Tirage sus-sternal	Absent	0	
	Présent	2	
Contraction des muscles scalènes	Absente	0	
	Présente	2	
Murmure vésiculaire (MV) *	Normal	0	
	↓ à la base	1	
	↓ à l'apex et à la base	2	
	Minimal ou absent	3	
Sibilances †	Absentes	0	
	Expiratoires seulement	1	
	Inspiratoires (± expiratoires)	2	
	Audibles sans stéthoscope ou absentes (MV minimal ou absent)	3	
Score PRAM : (max. 12)			
Score	0-3	4-7	8-12
Sévérité	Légère	Modérée	Sévère

© Ducharme 2000

* En cas d'asymétrie, la plage pulmonaire (apex-base) la plus sévèrement affectée (droite ou gauche, antérieure ou postérieure) déterminera la cote pour ce critère.

† En cas d'asymétrie, les deux foyers d'auscultation les plus affectés, où qu'ils soient (LSD, LMD, LD, LSG, UG), détermineront la cote pour ce critère.

Cet outil est disponible sur le site internet : www.childasthmatools.umontreal.ca

Triage- Problématiques respiratoires/malformations congénitales



» Le score de PRAM

» Outils développé en 2000, validé en 2008.

Table II. Inter-rater reliability for the PRAM and its individual components, overall and for each age group

Age groups	All ages (n = 254)	2-6 Years (n = 158)	7-17 Years (n = 96)
Individual components			
Scalene muscle contraction	0.92 (0.84, 1)	0.89 (0.77, 1)	1 (1, 1)
Suprasternal retractions	0.85 (0.78, 0.91)	0.8 (0.71, 0.9)	0.89 (0.8, 0.98)
Wheezing	0.7 (0.63, 0.76)	0.64 (0.55, 0.74)	0.78 (0.69, 0.88)
Air entry	0.72 (0.65, 0.8)	0.76 (0.67, 0.85)	0.67 (0.53, 0.8)
O ₂ saturation	0.81 (0.73, 0.88)	0.8 (0.71, 0.9)	0.82 (0.69, 0.94)
Overall PRAM	0.78 (0.74, 0.83)	0.76 (0.71, 0.83)	0.80 (0.74, 0.87)

Values represent the weighted κ coefficients with 95% confidence intervals.

Triage-

Problématiques respiratoires/malformations congénitales



- » Le score de PRAM
- » Comme prédicteur d'hospitalisation:
 - Meilleur lorsque mesuré à 2 ou 3h post arrivée (OR: 1,85-2,05); à l'arrivée : OR: 1,82
 - Score de 8 ou +: 50% de chance d'être admis.
 - Réserves quand à la mesure de saturation
 - Mesure sériée (comme un ECG...) permet une VPP plus élevée.

Mise en situation 2- un rappel

- » Un enfant de 3 ans arrive au triage, il est connu asthmatique. Les traitements à la maison ne font plus effet.
- » Il a du **tirage sus-sternal et du scalène**, peut parler à sa mère en phrase courte. Les murmures vésiculaires sont **diminués aux bases et des sibilances sont présentes à l'auscultation.**
- » Les SV: FR: 44/min, FC: 129/min, spo2 **93%**
aa, T. rect: 38,7.
- » Score de PRAM?.....

Triage- Problématiques respiratoires/malformations congénitales

Tableau de codification du score PRAM

Paramètres	Description	Score	
Saturation O ₂	≥ 95%	0	
	92-94%	1	
	< 92%	2	
Tirage sus-sternal	Absent	0	
	Présent	2	
Contraction des muscles scalènes	Absente	0	
	Présente	2	
Murmure vésiculaire (MV) *	Normal	0	
	↓ à la base	1	
	↓ à l'apex et à la base	2	
	Minimal ou absent	3	
Sibilances †	Absentes	0	
	Expiratoires seulement	1	
	Inspiratoires (± expiratoires)	2	
	Audibles sans stéthoscope ou absentes (MV minimal ou absent)	3	
Score PRAM ; (max. 12)			
Score	0-3	4-7	8-12
Sévérité	Légère	Modérée	Sévère

© Ducharme 2000

* En cas d'asymétrie, la plage pulmonaire (apex-base) la plus sévèrement affectée (droite ou gauche, antérieure ou postérieure) déterminera la cote pour ce critère.

† En cas d'asymétrie, les deux foyers d'auscultation les plus affectés, où qu'ils soient (ISD, LMD, LD, LSG, DSG), détermineront la cote pour ce critère.

Cet outil est disponible sur le site internet : www.childasthmatools.umontreal.ca

Mise en situation 2- un rappel

- » Les SV: FR: 44/min, FC: 129/min, spo2 **93%**
aa, T. rect: **38,7.**
- » **Infection sous-jacente? Pneumonie?**

Pneumonie

Quels sont les éléments de sévérité d'une pneumonie en pédiatrie?

- Très disparate dans la littérature
- Définition de sévère, modérée et léger cause problème....
- Mais...

Pneumonie

- Dans les 56 études retenues:
 - L'âge (< 6 mois)
 - Tirage, surtout le «head –bobbing» et geignement
 - État de conscience altéré (GCS<13)
 - TA systolique (mitigée, une étude)
 - Comorbidités

- » Maladies infectieuses - Sepsis en pédiatrie
 - Prévalence dépend des études: moyenne entre 6 et 8% des patients aux soins intensifs.
 - Surviving sepsis 2020 (pédiatrique)
 - Pas de proposition d'outils de dépistage
 - Notion d'«acutely unwell»
 - Lactates....stratification difficile

» Maladies infectieuses

- Prévalence dépend des études: moyenne entre 6 et 8% des patients aux soins intensifs.
- Lignes directrices OMS (2016)

» Signaux d'alarme:

- Détresse respiratoire, respiration absente
- Cyanose centrale
- Signes de choc: refill cap. > 3 sec, tachycardie et pouls filant
- État de conscience altéré
- SpO₂ <90%

» Maladies infectieuses

■ Sepsis en pédiatrie

■ Surviving sepsis 2020 (pédiatrique)

- Pas de proposition d'outils de dépistage
- Notion d'«acutely unwell»
- Lactates....stratification difficile
- Cible de début des ATB < 3H

» Bref, d'autres études à venir pour nous aider à dépister le sepsis

En terminant, les traumatismes pédiatriques

- » Une des principales causes de décès au Québec chez les enfants.
- » Traumatismes contondants le plus souvent
- » Souvent relié aux véhicules motorisés
- » Rappels anatomiques: Tête vs corps («bobble head») = principal cible des traumatismes

Les traumatismes pédiatriques

Aussi....la baisse de la TA est un signe tardif.

En rappel : Formules:

- TAS normale : $90 + (2 \times \text{âge})$ ad 10 ans
- TAS minimale : $70 + (2 \times \text{âge})$ ad 10 ans

Les traumatismes pédiatriques



Aussi....la baisse de la TA est un signe tardif.

Pourquoi selon vous?

Les traumatismes pédiatriques

Aussi....la baisse de la TA est un signe tardif.



Pourquoi selon vous?

Volume moyen de sang : 70-80 ml/kg vs 55 chez l'adulte.

Donc TAS ↓ à partir de30% de perte...

Sur quoi se fier?

Tachycardie et.....remp. Capillaire > 3 sec.

Pouls périphérique filant et TA diff < 20 mmHg

GCS (attention aux enfant < 1 an....fontanelles)

- » **Merci de votre écoute!**
- » **Des questions? Commentaires?**

Références

- Alnaji, F., Zemek, R., Barrowman, N., & Plint, A. (2014). PRAM score as predictor of pediatric asthma hospitalization. *Academic Emergency Medicine*, 21(8), 872-878.
- American College of Surgeons. (2018). 10th Edition of the Advanced Trauma Life Support (ATLS) Student Course Manual. Chicago (IL).
- Belanger, J., & Kossick, M. (2015). Methods of identifying and managing the difficult airway in the pediatric population. *AANA journal*, 83(1).
- Bullard, M. J., Musgrave, E., Warren, D., Unger, B., Skeldon, T., Grierson, R., ... & Swain, J. (2017). Revisions to the Canadian emergency department triage and acuity scale (CTAS) guidelines 2016. *Canadian Journal of Emergency Medicine*, 19(S2), S18-S27.
- Chalut, D. S., Ducharme, F. M., & Davis, G. M. (2000). The Preschool Respiratory Assessment Measure (PRAM): a responsive index of acute asthma severity. *The Journal of pediatrics*, 137(6), 762-768.
- MUHC MCH (2020). Guideline for the Diagnosis and Inpatient Management of Viral Bronchiolitis Final February 2020. Document Clinique.
- Di Cicco, M., Kantar, A., Masini, B., Nuzzi, G., Ragazzo, V., & Peroni, D. (2021). Structural and functional development in airways throughout childhood: Children are not small adults. *Pediatric Pulmonology*, 56(1), 240-251.
- Diller, C. L., Kelleman, M. S., Kupke, K. G., Quary, S. C., Kochilas, L. K., & Oster, M. E. (2018). A modified algorithm for critical congenital heart disease screening using pulse oximetry. *Pediatrics*, 141(5).
- Ducharme, F. M., Chalut, D., Plotnick, L., Savdie, C., Kudirka, D., Zhang, X., ... & McGillivray, D. (2008). The Pediatric Respiratory Assessment Measure: a valid clinical score for assessing acute asthma severity from toddlers to teenagers. *The Journal of pediatrics*, 152(4), 476-480.
- Ducharme, F. M., Dell, S. D., Radhakrishnan, D., Grad, R. M., Watson, W. T., Yang, C. L., ... & SCP et Société canadienne de thoracologie. (2015). Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire: document de principes de la Société canadienne de thoracologie et de la Société canadienne de pédiatrie. *Paediatrics & Child Health*, 20(7), 362-371.
- Galvagno, S. M., Nahmias, J. T., & Young, D. A. (2019). Advanced trauma life support® Update 2019: management and applications for adults and special populations. *Anesthesiology clinics*, 37(1), 13-32.
- Gagné, M. (2019a). Principales causes d'hospitalisations au Québec, hommes et femmes confondus. Fichier Med-Echo (2016-2017 à 2018-2019). Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec. Demande spéciale.
- Gagné, M. (2019b). Principales causes de décès au Québec, hommes et femmes confondus. Fichier des décès du registre des événements démographiques (2014-2016). Bureau d'information et d'études en santé des populations, Institut national de santé publique du Québec. Demande spéciale.

Références

- ◉ Kawasaki, T. (2017). Update on pediatric sepsis: a review. *Journal of intensive care*, 5(1), 1-12.
- ◉ Mahle, W. T., Newburger, J. W., Matherne, G. P., Smith, F. C., Hoke, T. R., Koppel, R., ... & Grosse, S. D. (2009). Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation*, 120(5), 447-458.
- ◉ MUHC MCH (2020). Guideline for the Diagnosis and Inpatient Management of Viral Bronchiolitis Final February 2020. Document Clinique.
- ◉ Mukerji, A., Shafey, A., Jain, A., Cohen, E., Shah, P. S., Sander, B., & Shah, V. (2020). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in Ontario, Canada: A cost-effectiveness analysis. *Canadian Journal of Public Health*, 1-8.
- ◉ Plana, M. N., Zamora, J., Suresh, G., Fernandez-Pineda, L., Thangaratinam, S., & Ewer, A. K. (2018). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects. *Cochrane Database of systematic reviews*, (3).
- ◉ Thangaratinam, S., Brown, K., Zamora, J., Khan, K. S., & Ewer, A. K. (2012). Pulse oximetry screening for critical congenital heart defects in asymptomatic newborn babies: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 379(9835), 2459-2464.
- ◉ Wong, K. K., Fournier, A., Fruitman, D. S., Graves, L., Human, D. G., Narvey, M., & Russell, J. L. (2017). Canadian Cardiovascular Society/Canadian Pediatric Cardiology Association position statement on pulse oximetry screening in newborns to enhance detection of critical congenital heart disease. *Canadian Journal of Cardiology*, 33(2), 199-208.
- ◉ Williams, D. J., Zhu, Y., Grijalva, C. G., Self, W. H., Harrell, F. E., Reed, C., ... & Edwards, K. M. (2016). Predicting severe pneumonia outcomes in children. *Pediatrics*, 138(4).
- ◉ Weiss, S. L., Peters, M. J., Alhazzani, W., Agus, M. S., Flori, H. R., Inwald, D. P., ... & Tissieres, P. (2020). Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive care medicine*, 46(1), 10-67.
- ◉ World Health Organization: Guideline (2016) Updates on paediatric emergency triage, assessment and treatment: care of critically-ill children. Geneva, Switzerland, World Health Organization. Repéré à <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK350523/> le 4 mai 2021.
- ◉ Zhao, Q. M., Ma, X. J., Ge, X. L., Liu, F., Yan, W. L., Wu, L., ... & Huang, G. Y. (2014). Pulse oximetry with clinical assessment to screen for congenital heart disease in neonates in China: a prospective study. *The Lancet*, 384(9945), 747-754.