

THESE

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2

Discipline : Réanimation médicale

Présentée et soutenue publiquement

par

Oliver KARAM

Le 6 mars 2017

Transfusions de plasma en réanimation pédiatrique

Membres du Jury

Président :	Professeur Alain DUHAMEL	(Lille)
Rapporteurs :	Professeur Klara POSFAY BARBE	(Genève, Suisse)
	Professeur Stéphane DAUGER	(Paris)
Examineur :	Professeur Jacques LACROIX	(Montréal, Canada)
Directeur :	Professeur Stéphane LETEURTRE	(Lille)

Ce travail de thèse a été réalisé au sein de l'Unité d'Accueil dirigée par le Professeur Alain DUHAMEL – EA2694 – « Santé publique : épidémiologie et qualité des soins ».

Remerciements

Je tiens à remercier très sincèrement

Le Professeur Stéphane LETEURTRE d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Un grand merci pour ta patience, ta gentillesse et ta rigueur. Tes enseignements ont été si précieux !

Le Professeur Alain DUHAMEL de m'avoir accueilli dans son unité et d'avoir accepté de présider le Jury de cette thèse. Un grand merci pour votre enseignement méthodologique et statistique.

Les rapporteurs de cette thèse, les Professeurs Klara POSFAY BARBE et Stéphane DAUGER, d'avoir accepté d'expertiser ce travail. Merci aussi pour votre soutien et votre gentillesse au cours de ces dernières années.

Le Professeur Jacques LACROIX d'avoir accepté de faire partie de mon Comité de Suivi de Thèse puis de juger ce travail, malgré la distance géographique. Merci aussi de m'avoir fait découvrir la recherche clinique et la médecine transfusionnelle.

Le Professeur Claire-Anne SIEGRIST de m'avoir guidé et soutenu au cours de ma carrière académique, et de m'avoir expliqué les bases de la navigation des montgolfières.

Le Docteur Pierre DEMARET, qui a su remettre en question certaines de mes certitudes.

Enfin, un énorme merci à ma famille ! Parce qu'être une mère, une sœur, une femme ou les enfants d'un chercheur n'est vraiment pas de tout repos... Merci d'avoir été là toutes ces années !

Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.

Winston Churchill, 1942

Somewhere, something incredible is waiting to be known.

Carl Sagan, 1977

1. Résumés

a. Résumé en français

Les transfusions de plasma sont utilisées pour traiter ou prévenir un saignement. Or, des données observationnelles suggèrent que les transfusions de plasma sont associées à une augmentation de la morbi-mortalité, excepté chez les patients présentant une hémorragie massive. Des données adultes suggèrent que les transfusions de plasma n'ont que peu d'effet sur les tests de coagulations.

L'objectif de ce travail était de déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle de plasma en réanimation pédiatrique, en évaluant les indications, risques et bénéfices afin de définir le protocole d'une étude randomisée contrôlée.

Quatre études ont été réalisées. La première étude, observationnelle internationale incluant 101 réanimations pédiatriques, concluait que les transfusions de plasma étaient effectuées chez 34% d'enfants sans saignements, et qu'elles n'avaient que très peu d'effet sur les tests de coagulation lorsque ceux-ci sont peu perturbés. La deuxième étude montrait que les divers types de plasma disponibles avaient peut-être des effets différents, en termes de mortalité. La troisième étude, montrait que les facteurs influençant la prescription de transfusions de plasma étaient souvent liés à des croyances non fondées sur la capacité des transfusions de plasma à prévenir et arrêter le saignement. Enfin, la quatrième étude démontrait que la performance du score PELOD-2, évaluant les dysfonctions d'organes, était adéquate dans une sous-population d'enfants recevant des transfusions de plasma.

Ces quatre études permettent d'esquisser le protocole de l'étude randomisée post doctorale, qui comparera deux stratégies de transfusion de plasma en réanimation pédiatrique.

b. Titre en anglais

Plasma transfusions in critically ill children

c. Résumé en anglais

Plasma transfusions are frequently used to treat or prevent bleeding in critically ill children. However, little is known about the proper indications. Observational data both in

children and adults indicate that plasma transfusions are associated with increased morbidity and mortality, except in massively bleeding patients. Adult data suggest that plasma transfusions have little effect on coagulation tests and that a large proportion of plasma transfusions are not given according to the international recommendations.

The objective of this thesis is to determine the optimal plasma transfusion strategy in critically ill children, evaluating the indications, risks and benefits, in order to define the protocol of a randomized controlled trial.

Four studies were conducted. The first study in this thesis, an observational study in 101 centers in four continents, concluded that plasma was often transfused to non-bleeding children and that plasma transfusions had little effect on coagulation tests. The second study showed that the different types of plasma products had different clinical effects, in terms of morbidity and mortality. The third study showed that unfounded beliefs on plasma's ability to prevent or stop bleeding influenced the prescription of plasma transfusions. The fourth study showed that measuring the severity of the disease with a multiple-organ dysfunction score was appropriate in a sub-population of critically ill children requiring plasma transfusion.

These four studies allowed designing the protocol for the randomized controlled trial comparing plasma transfusion strategies.

d. Mots clés en français

Epidémiologie ; transfusions de plasma ; réanimation pédiatrique ; défaillance multiviscérale ; coagulation ; score PELOD-2.

e. Mots clés en anglais

Epidemiology; plasma transfusions; pediatric critical care; multiple organ failure; coagulation; PELOD-2 score.

Table des matières

1. Résumés	3
a. Résumé en français	3
b. Titre en anglais	3
c. Résumé en anglais	3
d. Mots clés en français	4
e. Mots clés en anglais	4
2. Introduction	7
a. Historique des transfusions	7
i) Sang complet	7
ii) Plasma	8
b. Epidémiologie des transfusions de plasma	8
c. Composition du plasma	9
d. Description des différents types de plasmas	9
i) Plasma frais congelé (PFC ou fresh frozen plasma, FFP)	9
ii) Plasma congelé (frozen plasma, FP)	10
iii) Plasma poolé (pooled plasma)	10
iv) Autres types de plasma	10
e. Effets immunologiques du plasma	11
f. Effets du plasma sur les tests de coagulation	11
i) Tests de coagulation	11
ii) Effets des transfusions de plasma sur les tests de coagulation	13
g. Effets cliniques des transfusions de plasma	14
i) Traitement de l'hémorragie	14
ii) Prévention de l'hémorragie	15
iii) Réactions transfusionnelles	16
iv) Autres conséquences des transfusions de plasma	17
h. Recommandations sur l'utilisation des transfusions de plasma	19
i) Recommandations	19
ii) Degré d'évidences servant aux recommandations	20
i. Utilisation des transfusions de plasma	20
3. Objectifs de la thèse en sciences	22
4. Première étude : Etude observationnelle sur les transfusions de plasma	23
a. Introduction	23
b. Discussion	23
5. Deuxième étude : Comparaison entre les types de plasma	27
a. Introduction	27
b. Discussion	28
6. Troisième étude : Facteurs influençant les transfusions de plasma	31
a. Introduction	31
b. Discussion	32
7. Quatrième étude : Performance du score PELOD-2	34
a. Introduction	34
b. Discussion	35
8. Ebauche du protocole de l'étude interventionnelle	38
a. Population	38
i) Critères d'inclusion	40
ii) Critères d'exclusion	41
iii) Processus de screening	42
b. Conception générale	42

c.	Test de coagulation.....	44
d.	Seuils	44
e.	Intervention	45
i)	Intervention dans le groupe libéral	45
ii)	Intervention dans le groupe restrictif.....	45
iii)	Suspension temporaire	45
iv)	Fin de l'intervention	46
v)	Monitoring de l'intervention et compliance avec le protocole.....	46
vi)	Co-intervention	46
vii)	Adaptation du protocole.....	47
f.	Randomisation.....	47
g.	Aveuglement (« blinding »)	47
h.	Critères de jugement.....	47
i)	Critère de jugement primaire	48
ii)	Critère de jugement secondaire	49
iii)	Critères de jugement tertiaire.....	50
iv)	Analyse économique.....	51
i.	Suspensions d'effets indésirables graves inattendus	51
j.	Taille d'échantillon	52
k.	Evaluation de la non-infériorité.....	54
l.	Analyses de sous-groupes	54
m.	Analyses secondaires.....	55
n.	Considérations éthiques.....	55
i)	Incertitude clinique	55
ii)	Processus de consentement.....	56
o.	Implications	56
9.	Autres perspectives de recherche	57
10.	Conclusions	58
11.	Références	59
12.	Annexes	65
a.	Annexe 1	65
b.	Annexe 2	78
c.	Annexe 3	90
d.	Annexe 4	103

2. Introduction

a. Historique des transfusions

i) Sang complet

Certains historiens pensent que la première mention d'une transfusion de sang est celle du Pape Innocent VIII (1432-1492) [1]. Au 17^{ème} siècle, le chroniqueur Stefano Infessura relate que le Pape Innocent VIII aurait été victime d'une perte de connaissance prolongée. En avril 1492, un médecin suggère l'idée de lui donner du sang de trois jeunes garçons. On promet un duché aux parents des trois enfants, et on leur prélève du sang. Malheureusement, les trois enfants décèdent pendant le prélèvement. Néanmoins, on administre le sang au Pape. Comme l'accès vasculaire n'a pas été encore découvert, on lui donne le sang par la bouche. Malgré ce traitement, le Pape décède. Ce compte-rendu est controversé, puisque Infessura, qui a publié cette anecdote plus de cent ans après les faits, a été accusé d'antipapisme.

En 1628, William Harvey décrit le système circulatoire. En 1665, cette découverte permet à Richard Lower d'entreprendre la première transfusion artério-veineuse entre deux chiens, en utilisant un petit cathéter métallique. En 1667, un médecin français, Jean Baptiste Denys, utilise la technique de Lower pour transfuser du sang de mouton à un jeune homme de 15 ans. Denys pratique ensuite une seconde transfusion de sang de mouton à une femme en hémorragie du postpartum, qui survit. Malheureusement, en 1668, son quatrième patient transfusé décède, ce qui entraîne un arrêt des transfusions sur ordre du Roi de France.

En 1818, James Blundell, un obstétricien anglais, utilise une seringue pour prélever du sang du mari d'une patiente avec hémorragie du postpartum, pour le transfuser à sa femme. Au cours des 12 années suivantes, il transfuse une dizaine de patientes, dont la moitié survit.

En 1907, George Crile publie sa « Technique de transfusion directe de sang », dans laquelle il décrit l'interposition d'une canule entre l'artère du donneur et la veine du receveur [2]. Le problème principal devient alors l'entreposage du sang, puisqu'il coagule très rapidement. En 1916, aux Etats-Unis, Rous et Turner décrivent l'utilisation d'une anticoagulation au citrate [3]. Un de leurs étudiants, Oswald Robertson, est envoyé en Europe sur les champs de bataille, et démontre que du sang anticoagulé peut être entreposé

plusieurs jours [4]. Cela permet de prélever du sang en dehors des champs de bataille, puis de l'envoyer sur le front.

ii) Plasma

Jusqu'en 1936, toutes les transfusions étaient du sang entier qui contenaient des érythrocytes, du plasma avec les facteurs de coagulation, des plaquettes, et des leucocytes. Cette année-là, Alvin John Elliott, un technicien médical sans formation en Caroline du Sud, présente à l'Association Médicale de l'Etat un « rapport préliminaire sur une nouvelle méthode de transfusion » [5]. Il n'y a pas d'information sur la genèse de son idée. Il propose de séparer le sang entier en une composante cellulaire et en plasma, et d'utiliser le plasma comme traitement pour le « choc traumatique ». Elliott convainc le directeur de la Croix Rouge américaine qui l'invite à la réunion de l'Association Médical Américaine en 1940. Lors de sa présentation, le capitaine Douglas Kendrick se rend compte que le plasma pourrait être utile à l'armée américaine qui se prépare à la guerre. L'armée commence alors un programme pour collecter du sang aux Etats-Unis, en séparer le plasma, et l'envoyer par bateaux en Europe. Ce nouveau traitement, utilisé sur les champs de bataille dès 1941, a rapidement fait ses preuves. Malheureusement, l'entreposage à température ambiante pendant plusieurs semaines a conduit à de nombreuses contaminations bactériennes avec une mortalité importante. Par conséquent, les Etats-Unis développèrent une nouvelle technique par lyophilisation. Les deux plasmas (liquide et lyophilisé) seront utilisés en parallèle pendant la Seconde Guerre Mondiale et la Guerre de Corée.

Au cours de ces années, il a été observé que les transfusions de plasma étaient associées à des hépatites virales, puisqu'il n'y avait pas dépistage des donneurs. Ainsi, au cours des années 50, plusieurs améliorations notamment la sélection des donneurs, ont conduit à une augmentation de la sécurité de la transfusion de plasma.

b. Epidémiologie des transfusions de plasma

Suite à son introduction sur les champs de bataille, le plasma a été graduellement utilisé dans des situations civiles, avec des indications de plus en plus larges [6]. En France en 2004, 259 700 unités de plasma étaient transfusées [7]. En 2014, ce sont 355 100 unités de plasma qui étaient transfusées (+36%), ce qui représente 11% des produits sanguins labiles distribués en France [8].

Aux Etats-Unis, près de 3% des enfants hospitalisés reçoivent du plasma [9], et jusqu'à 10% des enfants sévèrement malades, admis en réanimation [10]. Il s'agit donc d'un traitement fréquent.

c. Composition du plasma

Le plasma est la partie acellulaire du sang, obtenu soit par centrifugation d'un don de sang entier, soit par aphérèse. Une unité de plasma a un volume d'environ 200-250 ml.

Certains facteurs de coagulation, comme les facteurs V et VIII, ont une courte demi-vie à température ambiante, raison pour laquelle le plasma est congelé après sa production, pour pouvoir être entreposé jusqu'à un an.

Outre les facteurs de coagulation, le plasma contient de nombreuses autres molécules, comme du fibrinogène et des immunoglobulines. Il contient aussi de nombreux allergènes (comme de l'arachide si le donneur en a récemment mangé), ce qui peut causer des réactions sévères [11].

De plus, le plasma contient aussi du glucose (jusqu'à 30 mmol/L), du sodium (172 mEq/L), du potassium (15 mEq/L), et des protéines (55 g/L, dont 60% d'albumine) [12], ainsi que de nombreuses molécules bioactives [13].

d. Description des différents types de plasmas

Le plasma peut être disponible sous différents types :

i) Plasma frais congelé (PFC ou fresh frozen plasma, FFP)

Après centrifugation du sang entier du donneur, le plasma est filtré pour diminuer le nombre de globules blancs (leucoréduction). Il est ensuite congelé à -18°C dans les 8 heures après le prélèvement.

Le plasma frais congelé contient tous les facteurs de coagulation, mais avec une importante variabilité, puisque leurs taux dépendent du donneur [14].

En France, une unité de plasma frais congelé de 200 ml coûte 99 € HT [15]. En comparaison, un concentré de globules rouges coûte 187 € HT.

ii) Plasma congelé (frozen plasma, FP)

La préparation du plasma congelé est similaire à celle du plasma frais congelé, si ce n'est que la congélation s'effectue dans les 24 heures après le prélèvement.

Le plasma congelé a une composition similaire à celle du plasma frais congelé, hormis une concentration plus basse en facteur VIII et protéine C. En effet, les facteurs de coagulation ont des demi-vies assez courtes à température ambiante. Le retard dans la congélation du plasma congelé explique ces différences.

iii) Plasma poolé (pooled plasma)

Afin de rendre la composition du produit plus homogène, le plasma de plusieurs milliers de donneurs est mélangé industriellement. Pour réduire le risque d'infection virale, divers traitements sont administrés (solvant/détergeant ou amotosalen). Le plasma est ensuite congelé pour l'entreposage.

En France, le plasma poolé est utilisé dans 69.6% des cas [8]. Le prix en France est identique à celui du plasma frais congelé [15].

iv) Autres types de plasma

Il existe plusieurs autres produits, en particulier le plasma dégelé et le plasma lyophilisé.

Le plasma dégelé est dérivé du plasma frais congelé. Après un certain temps d'entreposage à -18°C, il est dégelé à 30-37°C, puis entreposé à 1 à 6°C pendant maximum 5 jours. Ce produit est utilisé dans certains centres de traumatologie, puisqu'il est plus rapidement disponible que du plasma qui serait encore congelé. Il contient des taux similaires de facteurs II, V, VII, X, et de fibrinogène que du plasma frais congelé, mais des taux réduits de facteurs VIII [16].

Le plasma lyophilisé est utilisé principalement par les forces armées. Après lyophilisation, le plasma peut être conservé jusqu'à deux ans à température ambiante, et être reconstitué en moins de 6 minutes [17]. En France, une unité de plasma lyophilisé coûte 370 € HT, soit quatre fois plus que le plasma frais congelé.

e. Effets immunologiques du plasma

Le plasma contient de nombreuses substances bioactives, comme des interleukines (IL), de l'histamine et des Tumor Necrosis Factors (TNF), puisque le sang du donneur en contient [13]. Ainsi, quand on ajoute du plasma dans une culture de sang entier, on observe une augmentation significative de plusieurs substances bioactives (IL-10, TNF- α) [18].

On sait que toutes les transfusions de produits sanguins (globules rouges, plaquettes et plasma) ont un effet immunomodulateur, appelé immunomodulation associée aux transfusions (transfusion related immunomodulation, TRIM) [19]. Néanmoins, il semble que le plasma soit particulier, puisqu'il a été congelé puis dégelé. En effet, même quand le nombre de leucocytes a été réduit par filtration avant la congélation, il reste encore jusqu'à 1 000 000 leucocytes par unité [20]. Le processus de congélation lyse une grande proportion de ces leucocytes résiduels, qui, lors de la décongélation, libèrent leur contenu riche en substances bioactives. Ceci a été démontré par Heiden et al [13] : les valeurs de substances bioactives sont plus élevées après la décongélation qu'avant la congélation d'unités de plasma. Certaines de ces substances libérées par les leucocytes sont impliquées dans les complications pulmonaires [21].

Les transfusions de plasma ont donc un effet immunomodulateur démontré in vitro. Malheureusement, il n'y a que très peu d'études qui en investiguent les mécanismes et les effets sur l'homme [22].

f. Effets du plasma sur les tests de coagulation

i) Tests de coagulation

Afin de bien comprendre les effets des transfusions de plasma sur les tests de coagulation, il est nécessaire de rappeler les mécanismes de l'hémostase et les différents tests de coagulation.

Lors d'une brèche dans la paroi d'un vaisseau, le premier mécanisme d'hémostase est une vasoconstriction, qui va diminuer le volume de l'hémorragie. Le deuxième mécanisme hémostatique est l'initiation de la cascade de coagulation, par les plaquettes qui adhèrent au collagène du tissu conjonctif de la brèche et par le facteur tissulaire de la brèche qui active le facteur VII. La cascade de coagulation conduit à la production de fibrine. Les plaquettes et les filaments de fibrine forment un caillot au niveau de la brèche. Graduellement, tous les

facteurs de coagulation présents à l'intérieur du caillot sont utilisés, et la taille du caillot se stabilise. Afin d'éviter une progression du caillot en aval de la brèche, il existe plusieurs mécanismes enzymatiques limitant l'activation de la cascade de coagulation [23].

Plusieurs tests ont été développés pour évaluer la fonction de la coagulation :

- La voie extrinsèque de la cascade de coagulation est usuellement évaluée par le temps de Quick, qui mesure la vitesse de coagulation du plasma à 37°C par la formation d'un caillot après la mise en contact du plasma du patient, de la thromboplastine et du facteur tissulaire. Le temps de Quick est fréquemment exprimé sous la forme d'un ratio avec le temps de Quick d'un plasma témoin: c'est le taux de prothrombine (TP).
- Comme il existe des variations importantes entre les résultats des différents laboratoires, l'International Normalized Ratio (INR) a été mis au point dans les années 1970, pour adapter les traitements anticoagulants des patients, indépendamment du laboratoire local. Il s'agit de faire le ratio entre le Temps de Quick du patient / Temps de Quick du témoin de référence, puis de normaliser ce ratio en fonction des réactifs utilisés, en utilisant l'indice de sensibilité internationale (ISI) propre à chaque réactif. L'ISI varie de 0.87 à 1.77.

Ainsi : $INR = (\text{Temps de Quick patient} / \text{Temps de quick témoin})^{ISI}$.

Il existe une controverse sur l'utilisation de l'INR, puisqu'il a été développé pour évaluer les patients traités par anticoagulants oraux de type anti-vitamines K. L'Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ne recommande pas son usage en dehors de ces patients [24]. Néanmoins, de nombreux auteurs utilisent l'INR pour décrire la coagulopathie chez des patients qui ne sont pas sous anticoagulants oraux, puisque les résultats entre les laboratoires sont comparables [25-28]. Ainsi, la plupart des études sur le plasma utilisent l'INR comme variable d'intérêt [10, 29-32].

- Le temps de céphaline activée (TCA), ou activated partial thromboplastine time (aPTT), évalue la voie intrinsèque. Il s'agit du temps nécessaire pour former un caillot après la mise en contact entre du plasma du patient (citraté) et de la thromboplastine sans facteur tissulaire.

Ces tests de laboratoires ne peuvent évaluer qu'une petite partie de l'hémostase, c'est-à-dire la cascade de coagulation déclenchée in vitro. Ces tests ne permettent pas d'évaluer l'apport des plaquettes et du fibrinogène, ni la complexité des systèmes enzymatiques qui gèrent la propagation du caillot. Ainsi, leur utilité clinique peut être

questionnée, et des méta-analyses ont démontré que ces tests de coagulation ne permettaient pas de prédire un saignement dans des situations de réanimation (pose de voie centrale, pose de drain thoracique, etc.) [33].

Récemment, de nouveaux tests plus globaux ont été commercialisés : Thrombo-élastométrie (ou rotational thromboelastometry (ROTEM)) et thrombo-élastographie (TEG). Ces tests permettent non seulement d'évaluer la cascade de la coagulation, mais aussi l'impact des plaquettes et du fibrinogène, ainsi que la fibrinolyse [34]. Chez l'enfant, les valeurs de références varient en fonction de l'âge [35]. Ces tests, qui permettent de mieux cibler les interventions [36], ne sont pas bien corrélés aux résultats des tests classiques [35].

ii) Effets des transfusions de plasma sur les tests de coagulation

Bien que le plasma soit utilisé depuis 1941, ce n'est qu'en 2006 que les premières études évaluant son effet sur les tests de coagulation ont été publiées. Abdel-Wahab et al ont publié une étude rétrospective sur 121 adultes admis en réanimation, qui avaient reçu une transfusion de plasma dans un contexte de coagulopathie légère ($\text{INR} < 1,85$) [29]. L'effet médian des transfusions de plasma sur l'INR était de 0.0, et un seul patient (0,8%) corrigeait la valeur de son INR. La même année, Holland et al publiaient des résultats similaires [32]. Pour leurs 87 patients adultes admis en réanimation avec un $\text{INR} < 2,2$, il n'existait pas de changement significatif de l'INR après transfusion. Récemment, Müller et al ont aussi montré que les transfusions de plasma n'avaient pas d'effet cliniquement significatif chez 81 patients adultes avec un $\text{INR} < 3,0$ [37].

Par contre, chez 87 patients avec une coagulopathie plus importante ($\text{INR} > 2.2$), Holland et al ont montré une amélioration significative des tests de coagulation après une transfusion de plasma [32].

Il existe peu d'études évaluant l'effet des transfusions de plasma sur le ROTEM ou le TEG. Müller et al ont néanmoins démontré que le plasma n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur le ROTEM chez des patients avec une coagulopathie modérée [37].

Ainsi, des données adultes semblent indiquer que les transfusions de plasma ne permettent pas de corriger des anomalies modérées de la coagulation, mais ont un effet sur des coagulopathies plus sévères.

g. Effets cliniques des transfusions de plasma

i) Traitement de l'hémorragie

Il convient de distinguer deux catégories d'hémorragies, les hémorragies massives, définies comme une hémorragie nécessitant plus de 40 ml/kg de produits sanguins transfusés en 24 heures [38], et les hémorragies mineures.

Il y a plusieurs études observationnelles sur l'utilisation du plasma chez des patients souffrant d'hémorragie massive. La plus grande série est celle publiée par Holcomb et al en 2008 [39]. Les auteurs ont évalué l'effet des doses de plasma et de plaquettes données à 466 adultes avec hémorragie massive. Ils décrivaient une amélioration importante de la survie chez les patients qui recevaient un ratio plasma:globules rouges > 1:2 (survie de 59.6% versus 40.4% pour le groupe contrôle, $p<0.01$). Ainsi, il semblerait que les transfusions de plasma améliorent la survie chez des patients avec hémorragie massive.

Néanmoins, une étude randomisée récente publiée aussi par Holcomb et al n'a pas démontré de supériorité des doses élevées de plasma (ratio plasma:globules rouges 1:1) dans des situations d'hémorragies massives [40]. Dans cette étude, 680 adultes avec hémorragie massive post-traumatique ont été attribués soit au groupe « 1:1:1 » (338 patients recevaient la même quantité de plasma, de plaquette et de globules rouges), soit au groupe « 1:1:2 » (342 patients recevaient deux fois moins de plasma et plaquettes que de globules rouges). La mortalité dans le groupe « 1:1:1 » versus le groupe « 1:1:2 » était de 12.7% versus 17.0% ($p=0.12$) à 24 heures, et de 22.4% versus 26.1% ($p=0.26$) à 30 jours. Il y avait significativement plus de décès par exsanguination à 24 heures dans le groupe « 1:1:2 » (14.2% versus 9.2%, $p=0.03$). Ainsi, il semblerait que dans des cas d'hémorragie massive, donner plus de plasma (et plus de plaquettes) soit bénéfique pour le patient, en tout cas en terme de décès par exsanguination.

Dans le cas d'hémorragies mineures, la question du bénéfice des transfusions de plasma n'a été que très peu investiguée. En effet, à notre connaissance, une seule étude a évalué l'évolution clinique en termes de saignement et de survie dans une population de patients avec des saignements mineurs. En 2015, Pieters et al ont publié une étude randomisée chez 79 enfants de moins de 2 ans nécessitant une chirurgie pour une craniocynostose [41]. Les patients étaient randomisés pour recevoir du plasma d'emblée (groupe interventionnel, $n=40$) ou uniquement en cas de saignement (groupe contrôle, $n=39$). Les deux groupes ont reçu 32 ml/kg de globules rouges, et le groupe interventionnel

recevait plus de plasma ($29,7 \pm 13,6$ ml/kg) que le groupe contrôle ($15,0 \pm 12,5$ ml/kg, $p < 0,001$). L'évaluation (en pourcentage du volume circulant) des pertes sanguines étaient similaires dans les deux groupes ($102\% \pm 45,4$ versus $95,8\% \pm 51$, $p = 0,57$), de même que les tests de coagulation au cours des quatre premières heures postopératoires. L'évolution clinique était aussi similaire dans les deux groupes, tant en termes de durée de séjour en réanimation que de durée totale d'hospitalisation. Ainsi, cette étude nous indique que les transfusions de plasma administrées à des patients avec hémorragies mineures ne permettent pas de diminuer les pertes sanguines.

ii) Prévention de l'hémorragie

Plusieurs chercheurs se sont intéressés à la possibilité de prévenir une hémorragie par une transfusion de plasma.

En 2007, Etemadrezaie et al ont évalué l'effet des transfusions de plasma sur des adultes avec un traumatisme crânien sévère (score de Glasgow < 8) [30]. Après un CT scan initial, 44 patients étaient randomisés pour recevoir du plasma, alors que 46 étaient randomisés pour recevoir du NaCl 0.9%. Six à huit heures après la randomisation, tous les patients avaient un deuxième CT scan : il existait plus de nouveaux hématomes intracérébraux dans le groupe « plasma » (18,5% versus 0%, $p = 0,002$). La mortalité était aussi plus élevée dans le groupe « plasma » (63,6% versus 34,8%, $p = 0,006$) [30].

Les effets des transfusions de plasma prophylactiques ont aussi été évalués dans une population de patients moins graves. Müller et al ont inclus 81 adultes admis en réanimation qui présentaient une coagulopathie modérée (INR entre 1.5 et 3.0) et qui nécessitaient une intervention mineure (pose de voie centrale, pose d'un drain thoracique, insertion d'une trachéostomie percutanée, incision d'abcès) [31]. Les patients étaient randomisés pour recevoir une transfusion de plasma (12 ml/kg) prophylactique ($n = 40$) ou aucune transfusion prophylactique ($n = 41$). Les auteurs n'observaient pas de différence dans les complications hémorragiques entre les deux groupes.

Ainsi, il ne semble pas y avoir d'argument en faveur de l'administration de plasma en prophylaxie.

iii) Réactions transfusionnelles

Les données d'hémovigilance française indiquent que les transfusions de plasma causent des réactions transfusionnelles sévères dans 0,06% des cas [8]. D'après ces données, la grande majorité des réactions transfusionnelles liées au plasma sont des allergies (84%). Les autres réactions sont les réactions fébriles non-hémolytiques (4,1%), l'œdème pulmonaire de surcharge (2,3%), l'hypotension (1,3%), l'œdème pulmonaire lésionnel (1,3%), l'hypertension (1,0%) et l'infection virale (1,0%). Ces chiffres sont similaires à ceux d'autres pays [42, 43].

Même si les allergies sont les réactions transfusionnelles le plus souvent rapportées, il est souvent difficile de les imputer au plasma. Dans une évaluation rigoureuse conduite en Grande-Bretagne, il n'y avait que 23 allergies et 25 réactions anaphylactiques (avec répercussion hémodynamique), sur une période de 6 ans [44]. En Suisse, il n'y a eu qu'une réaction allergique sévère et trois réactions modérées, sur 50 063 transfusions de plasma [45]. Ainsi, il est possible que la majorité des suspicions de réactions allergiques soient dues à d'autres causes, comme l'évolution clinique naturelle du patient ou des réactions à d'autres traitements.

L'œdème pulmonaire de surcharge, appelé Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) en anglais, est défini comme une surcharge volémique (combinaison de signes cliniques, radiologiques, échographiques et biologiques) survenant pendant ou dans les 24 heures suivant une transfusion, et répondant à un traitement diurétique ou inotropie [46]. Sa prévalence est estimée à 6% des transfusions de produits sanguins labiles [46]. Les facteurs de risque sont le volume de la transfusion, le débit de transfusion et l'état volémique du patient avant la transfusion. Le produit est aussi important, puisque le TACO survient six fois plus souvent après une transfusion de globules rouges qu'après une transfusion de plasma [47]. De plus, il est intéressant de constater que chez les adultes, le volume médian de transfusion qui déclenche un TACO n'est que de 275 ml (environ 4 ml/kg) [47].

L'œdème pulmonaire lésionnel, appelé Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) en anglais, est défini comme une atteinte respiratoire sévère qui survient pendant ou dans les six heures suivant une transfusion [48]. Le TRALI est probablement dû à la transfusion d'anticorps anti-leucocytes (provenant de donneurs avec une allo-immunisation) et l'accumulation de substances bioactives [49]. Certains experts estiment que le TRALI survient dans une situation clinique inflammatoire qui prédisposerait à une

réaction inflammatoire secondaire (théorie du « second hit ») [50]. Des données observationnelles indiquent que les transfusions de plasma engendrent plus de TRALI que les transfusions de globules rouges [51].

Jusque dans les années 1960, 45% des patients qui avaient reçu des transfusions de plasma développaient une hépatite [52]. Les infections bactériennes sont très rares, puisque les bactéries sont inactivées par le processus de congélation. Pour éviter les infections virales, l'ANSM a mis en place un dépistage de tous les donneurs, par entretien personnel et par tests biologiques (recherche de l'antigène HBs, des anticorps anti-HBc, des anticorps anti-VIH-1 et anti-VIH-2, des anticorps anti-VHC, et des anticorps anti-HTLV-I et anti-HTLV-II) [24]. Afin d'assurer la sécurité du produit, deux stratégies supplémentaires ont été mises au point : la mise en quarantaine et des traitements d'inactivation virale. La mise en quarantaine implique que le plasma soit conservé pendant au moins 60 jours, jusqu'à ce que le donneur se représente pour un second don et que ses tests virologiques et immunologiques soient toujours négatifs. A ce moment-là, la quarantaine est levée sur la première unité de plasma, alors que la seconde unité de plasma, qui vient d'être prélevée, est mise en quarantaine à son tour [24]. A l'inverse, les unités de plasma traitées par inactivation virale (soit par amotosalen, soit par solvant/détergent) peuvent être utilisées immédiatement. L'amotosalen forme des liaisons covalentes avec les bases pyrimidiques des acides nucléiques lors de l'illumination par rayons UVA de 320 à 400 nm [24]. Les génomes dégradés des agents pathogènes et des leucocytes ne peuvent plus fonctionner ni se répliquer. L'inactivation des agents pathogènes par solvant/détergent est réalisée après congélation-décongélation (qui détruit les cellules) en utilisant un solvant (tri n-butyl phosphate) et un détergent (Triton X100). Cette technique nécessite plusieurs filtrations qui entraînent une élimination totale des cellules (donc des pathogènes intracellulaires), des débris cellulaires (donc des antigènes plaquettaires, érythrocytaires, leucocytaires) et des bactéries. L'élimination du solvant et du détergent s'opère ensuite par l'huile de ricin et chromatographie [24]. Nous discuterons de façon plus approfondie de cette technique au point 6.a.

iv) Autres conséquences des transfusions de plasma

En plus des données enregistrées par l'hémovigilance, plusieurs études observationnelles ont rapporté des données sur d'autres paramètres de l'évolution clinique.

Les transfusions de plasma ont été associées à des infections nosocomiales dans plusieurs séries. Sarani et al ont publié une étude comparant l'évolution clinique de 380 adultes ayant reçu du plasma lors de leur séjour en réanimation avec 2058 patients contrôles [53]. Les transfusions de plasma étaient associées à un risque augmenté d'infection nosocomiale (risque relatif de 2,99 (95%CI : 2,28-3,93)), qui restait significatif après ajustement pour certaines variables potentiellement confondantes (modèle de régression logistique). Nous avons aussi évalué l'effet des transfusions de plasma sur les infections nosocomiales, dans une étude observationnelle prospective [10]. Dans cette étude, 831 patients consécutifs d'un service de réanimation pédiatrique canadien avaient été inclus. Une comparaison était effectuée entre les patients recevant du plasma et ceux n'en recevant pas pour étudier l'association entre transfusion de plasma et infection nosocomiale en ajustant selon la sévérité de la maladie, la coagulopathie, les transfusions de plasma avant l'admission en réanimation, les autres transfusions de produits sanguins, et le besoin d'un support circulatoire extracorporel. En utilisant ce modèle de régression, il existait un odds ratio de survenue d'infection nosocomiale liée à une transfusion de plasma égal à 2,34 (95% CI 1,04–5,27, $p=0,04$).

Quelques études observationnelles ont évalué la mortalité. Church et al ont analysé une base de données de 315 enfants avec une insuffisance respiratoire [54]. Ils ont évalué l'association entre la quantité de transfusion de plasma (par ml) et la mortalité, en ajustant pour la sévérité de l'insuffisance respiratoire, l'atteinte d'autres organes et la coagulopathie. Dans cette population, chaque ml de plasma transfusé était indépendamment associé à une augmentation de 8% du risque de mortalité ($p=0,04$). Nacoti et al ont publié une analyse rétrospective de l'évolution de 243 enfants ayant subi une transplantation de foie en Italie [55]. En utilisant un score de propensité, ils ont montré que toute transfusion de plasma en post-opératoire était associée avec une augmentation de la mortalité (rapport de risque 2,21, $p=0,01$).

Ainsi, il semble que les transfusions de plasma soient associées à un risque accru de mauvaise évolution clinique, que ce soit infections nosocomiales ou des défaillances multiviscérales, voire le décès. Cela pourrait être secondaire à l'immunomodulation induite par le plasma, comme décrit plus haut (point 2.e). Ces études observationnelles ne permettent peut-être pas d'évaluer correctement ces complications, puisque les modèles de régression n'ont peut-être pas tenu compte d'autres facteurs importants. Néanmoins, ces

résultats justifient de déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle plasmatique, pour que le rapport coût-bénéfice soit en faveur du patient.

h. Recommandations sur l'utilisation des transfusions de plasma

i) Recommandations

Il existe plusieurs recommandations nationales concernant les transfusions de plasma.

Des recommandations britanniques sont publiées en 2004 [44]. O'Shaughnessy et al affirment que les transfusions de plasma sont indiquées quand il existe un déficit objectivable de facteurs de coagulation associé à une hémorragie sévère. En cas d'hémorragie massive, ils recommandent de guider les transfusions de plasma en se basant sur des tests de coagulation disponibles rapidement.

En 2009, Liumbruno et al publient les recommandations italiennes [56]. Ils recommandent d'administrer du plasma dans des situations de déficit de facteurs de coagulation (basé sur un ratio de TP ou d'APTT $> 1,5$) en présence d'un saignement actif ou avant un geste à risque de saignement. Ils recommandent également d'administrer du plasma en cas d'hémorragie massive, sans attendre les tests de coagulation.

En 2010, l'Association Américaine des Banques de Sang (American Association of Blood Bankers, AABB) publie ses recommandations sur les transfusions de plasma [57]. Elle recommande d'administrer du plasma en cas de transfusion massive, mais ne peut recommander de ratio plasma:globules rouges. Elle ne peut pas non plus se prononcer pour ou contre des transfusions de plasma pour les patients avec un saignement chirurgical non-massif. Par contre, elle recommande de ne pas donner de plasma en cas de coagulopathie sans hémorragie, ni comme soluté de remplissage.

En France, l'ANSM émet les recommandations suivantes en 2012 [24] : « Le plasma ne doit jamais être utilisé comme soluté de remplissage. [...] Il ne peut donc être recommandé de corriger un TP modérément anormal, même avant un acte effractif. [...] En cas d'hémorragie d'intensité modérée ou contrôlée, l'administration de plasma doit rester guidée en priorité par les tests de laboratoire (soit un TP $< 40\%$ ou un ratio TP $> 1,5$). [...] En cas de choc hémorragique, il est recommandé que la transfusion de plasma débute au plus vite, idéalement en même temps que celles des concentrés de globules rouges, avec un ratio plasma:globules rouges compris entre 1:2 et 1:1. »

Ainsi, on s'aperçoit que les recommandations sont assez homogènes. Tous les experts recommandent de ne pas donner du plasma à des patients qui ne saignent pas. Tous recommandent d'en donner en cas d'hémorragie massive. De plus, la plupart recommandent d'en donner en cas d'hémorragie non-massive, en cas de coagulopathie modérée à sévère.

ii) Degré d'évidence servant aux recommandations

Le degré d'évidences servant de base à ces différentes recommandations est donné par les auteurs de divers articles [24, 44, 56, 57]. L'évaluation du degré d'évidence est basée sur le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), qui évalue l'évidence de l'article basée sur l'appréciation de sa qualité, en terme méthodologique (étude cas-témoins, étude rétrospective, étude prospective, étude randomisée, méta-analyse), de la taille d'échantillon, de la validité du critère de jugement, et des biais potentiels [58]. Une recommandation se basant sur une évidence de haute qualité (appelée A) est en général fondée sur plusieurs études randomisées. Une qualité d'évidence modérée (appelée B) se base sur des études cas-témoins prospectives ou des études randomisées de petite taille. Une qualité d'évidence faible (appelée C) se base sur des séries de cas ou des études cas-témoins rétrospectives, avec un haut risque de biais. On peut observer que les recommandations sur les transfusions de plasma sont le plus souvent basées sur des évidences de faible qualité (C).

Nous avons donc conduit une méta-analyse pour identifier les études randomisées qui évaluent les stratégies de transfusion de plasma [59]. Notre stratégie de recherche bibliographique avait permis d'identifier 843 références. Malheureusement, aucune référence ne correspondait à une étude randomisée évaluant une stratégie de transfusion de plasma. Ainsi, notre revue systématique a permis de confirmer que les recommandations actuelles se basent sur une faible qualité d'évidence.

i. Utilisation des transfusions de plasma

Même si ces recommandations ne sont pas basées sur des données très probantes, certains auteurs ont évalué l'adéquation des indications dans leurs centres.

En 2004, Dzik et al publiaient une évaluation rétrospective de 1150 transfusions de plasma dans une unité de réanimation adulte [60]. Dans 42% des cas, le patient ne saignait pas et n'était pas « préparé » pour un geste invasif. En 2007, Lauzier et al publiaient une

autre étude rétrospective de l'utilisation des transfusions de plasma dans leur unité au Canada [61]. Ils constataient que 48% des transfusions de plasma étaient « inappropriées ». Ils mettaient donc en place un projet de formation afin de réduire les prescriptions de plasma. Après six mois d'interventions multimodales, la proportion d'utilisation inappropriée était encore de 46% [62].

Actuellement, il n'y a pas de données pédiatriques sur l'adéquation réelle des indications des transfusions de plasma en réanimation. Néanmoins, nous pouvons nous intéresser aux intentions des réanimateurs pédiatriques dans des situations emblématiques. Ainsi, nous avons publié un sondage auprès de 187 réanimateurs pédiatriques, travaillant dans 25 pays [63]. Nous leur avons présenté quatre vignettes cliniques (pneumonie sévère, choc septique, post-op de chirurgie cardiaque, et traumatisme crânien sévère) qui ne présentaient aucun saignement. Nous avons demandé aux réanimateurs quelle serait la valeur d'INR qui les inciterait à transfuser du plasma. Seuls 24% des réanimateurs ne prescrivaient pas de plasma, puisque le patient ne saignait pas. Pour les autres, l'INR médian était de 2,5 (IQR : 2,0-3,0) pour la pneumonie et le choc septique, et 2,0 (IQR : 1,5-2,5) pour les scénarios de chirurgie cardiaque et de traumatisme crânien sévère. Cette étude suggérait donc que la majorité des réanimateurs pédiatriques ne suivait pas les recommandations actuelles et transfuserait du plasma à un patient qui ne saigne pas, uniquement en raison d'une coagulopathie légère à modérée.

Ainsi, basé sur des données adultes d'un petit nombre de centres et sur un sondage pédiatrique, il semblerait qu'une proportion importante du plasma ne soit pas utilisée selon les recommandations actuelles.

3. Objectifs de la thèse en sciences

Comme nous l'avons vu, les transfusions de plasma sont un traitement fréquent chez les patients de réanimation. Bien que les transfusions de plasma semblent bénéfiques pour les patients avec un saignement massif, les études épidémiologiques suggèrent que dans des situations peu sévères, les transfusions de plasma sont associées à une moins bonne évolution clinique, tant chez les adultes que chez les enfants.

Par conséquent, notre objectif est de déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle de plasma en réanimation pédiatrique, en évaluant les risques et les bénéfices. Plus spécifiquement, nous avons cherché à :

- 1) Déterminer les indications des transfusions de plasma,
- 2) Déterminer les effets des transfusions de plasma sur le risque de saignement (approximé par les tests de coagulation), et les facteurs associés à la prescription de transfusions de plasma par les médecins,
- 3) D'évaluer la performance du score de dysfonctions d'organes pédiatrique - PEdiatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD-2) - sur la population des enfants recevant des transfusions de plasma en réanimation pédiatrique.

L'objectif final est de réaliser une étude randomisée contrôlée qui pourra répondre à la question du coût-bénéfice des transfusions de plasma en réanimation pédiatrique. En raison des contraintes de temps, l'étude randomisée contrôlée sera réalisée en période post-doctorale mais les éléments de discussion de cet essai seront discutés dans ce travail de thèse.

4. Première étude : Etude observationnelle sur les transfusions de plasma

a. Introduction

Afin de pouvoir déterminer la meilleure stratégie de transfusion de plasma, il était nécessaire de définir la population cible de cette future étude interventionnelle. En effet, le choix de la population est crucial, puisqu'il faut non seulement que l'étude soit faisable, en termes de recrutement, mais aussi utile, en termes d'impact sur la population cible.

La première étude de cette thèse visait donc à évaluer les indications des transfusions de plasma. Des études adultes avaient indiqué que près d'un tiers du plasma était donné à des patients qui ne saignaient pas et qui n'étaient pas préparés pour un geste interventionnel [60, 61]. Puisqu'une telle indication est contraire aux recommandations actuelles [24, 44, 56, 57], il est important de savoir si elle survient souvent en pédiatrie.

Ainsi, l'objectif principal de cette première étude était d'évaluer la prévalence des différentes indications des transfusions de plasma en réanimation pédiatrique. Cette étude avait comme objectif secondaire d'évaluer l'effet des transfusions de plasma sur les tests de coagulation. En effet, des études adultes avaient montré que les transfusions de plasma n'avaient qu'un effet marginal sur les tests de coagulation quand ceux-ci n'étaient que peu perturbés [29, 32, 37]. Il n'existe aucune donnée pédiatrique sur ce sujet.

Le troisième objectif de cette étude était d'évaluer l'évolution clinique après transfusion de plasma. En effet, il est important de connaître la prévalence de certaines complications, afin de pouvoir ensuite estimer la taille d'échantillon de la future étude randomisée.

L'article (annexe 1) a été publié dans le American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine (AJRCCM 2015;191(12):1395-402. DOI: 10.1164/rccm.201503-0450OC) - Impact Factor de 13,12 en 2015-.

b. Discussion

Cette étude internationale a permis d'atteindre les trois objectifs, à savoir l'évaluation des indications, l'effet des changements sur les tests de coagulation, et l'évolution clinique

après transfusions de plasma en réanimation pédiatrique. En effet, nous avons observé dans cette étude que le plasma était principalement administré à des patients qui ne saignaient pas (34 % des patients). Les tests de coagulation ne variaient que très peu chez la majorité des patients. Enfin, les patients qui recevaient de plasma avaient une morbidité et une mortalité élevées.

Une telle étude est importante, puisqu'elle permet de mieux comprendre l'épidémiologie des transfusions de plasma en pédiatrie. Elle permettra ainsi de mieux cibler les populations pour les futures études interventionnelles. Cette étude justifie aussi la poursuite du programme de recherche en transfusions de plasma, puisque nos résultats suggèrent une possible « surconsommation » du plasma : plus de 80% des patients n'ont pas de changement cliniquement significatif des tests de coagulation après transfusion de plasma, et 34% des transfusions ne sont pas adéquates selon les recommandations actuelles.

Nous avons dû surmonter plusieurs difficultés dans la mise en place de cette étude. Premièrement, pour réussir à inclure 101 centres, nous avons dû en contacter plus de 200. Nous avons identifié les collègues qui pourraient être intéressés, et écrit un mail personnalisé. Nous avons aussi fait approuver notre protocole par quatre sociétés savantes (Groupe Francophone de Réanimation et d'Urgences Pédiatriques, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Network, European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, et Australia and New Zealand Intensive Care Society). Ces sociétés ont ensuite accepté d'envoyer un mail à leurs membres pour les inviter à participer à l'étude. En trois mois, 112 centres ont indiqué qu'ils souhaitaient participer, mais 11 se sont ensuite retirés pour des raisons administratives.

Deuxièmement, il a fallu demander à la Commission d'éthique de Genève d'être dispensés de l'obligation d'obtenir un consentement individuel. Nous avons expliqué que les produits sanguins labiles étaient donnés par des citoyens anonymes, et que nous devions en assurer une utilisation judicieuse. Cet argument a été entendu : nous avons obtenu de ne pas demander de consentement individuel, en raison de l'aspect « sociétale » de la problématique. Nous avons ensuite dû aider les 101 centres à déposer leur demande à leur commission d'éthique. Seuls quatre centres n'ont pas réussi à obtenir la dispense du recueil du consentement individuel. De plus, les centres français et belges ont dû afficher un descriptif de l'étude dans la salle d'attente des parents et leur offrir la possibilité de ne pas participer (processus de « opt-out »). Certaines commissions d'éthiques nous ont également

interdit de récolter la date de naissance. Nous avons donc dû modifier le formulaire de collecte de données pour ne demander que l'âge en mois et en années.

Troisièmement, nous avons dû signer des contrats avec plus d'une vingtaine de centres, pour permettre l'exportation des données vers Genève.

Quatrièmement, nous avons développé un outil de collecte des données qui soit le plus simple et pratique pour les différents centres. Nous avons développé des outils permettant l'envoi sécurisé des données par voie électroniques (formulaire papier pouvant être rempli à la main puis numérisé, fichier pdf interactif et site web). Nous nous sommes assurés que la saisie des dates était compréhensible par tous, puisque le 04.07.2014 est le 4 juillet en Europe, mais le 7 avril aux Etats-Unis. Nous avons aussi donné la possibilité de saisir les variables dans différentes unités (par exemple mmol/l versus mg/dl), et utilisé des abréviations comprises dans 21 pays. Enfin, nous avons dû conduire des tests avec chaque centre, pour nous assurer qu'il n'y avait pas de problème de sécurité informatique qui empêcherait d'envoyer les données, ce qui s'est produit dans deux centres américains.

Cinquièmement, nous nous sommes assurés que les données seraient anonymisées correctement, tout en permettant de vérifier qu'il n'y aurait pas d'erreur de saisie. En effet, une simple erreur de frappe dans le numéro du patient (4769 au lieu de 4679) ou dans le code du centre (SHO au lieu de SOH) aurait conduit à une perte de données. Ainsi, nous avons généré une liste unique de 9999 numéros aléatoires, que nous avons répartis aléatoirement à chaque centre. Ainsi, le patient 4769 ne pouvait être que dans un seul centre. Nous avons vérifié manuellement toutes les données pour nous assurer qu'elles concernaient le bon patient, en vérifiant que les numéros de patients étaient bien ceux attribués au centre qui les avait enregistrés.

Par conséquent, cette étude internationale a nécessité un important travail de préparation et d'anticipation. Ceci en valait la peine, puisque l'étude s'est très bien déroulée.

Cette étude a été publiée dans le journal avec l'Impact Factor le plus élevé du domaine de la réanimation (13,12 en 2015). Lors du processus de « peer-review », nous avons eu la possibilité d'améliorer notre manuscrit sur plusieurs points, dont deux très importants. Nous avons initialement écrit à plusieurs reprises que « les transfusions de plasma n'avaient pas d'effet sur les tests de coagulation ». Puisque les tests de coagulation ont des limitations intrinsèques et que les changements marginaux que nous avons observés

n'étaient peut-être dus qu'à la mesure elle-même, nous avons modifié le manuscrit et écrit « les tests de coagulation ne permettent pas de détecter de changement après une transfusion de plasma ». On nous a également demandé de discuter de la « surconsommation » des produits sanguins, puisque notre étude montre que 34% des plasmas étaient transfusés à des patients qui ne saignaient pas et qui n'étaient pas en préparation pour un geste invasif.

5. Deuxième étude : Comparaison entre les types de plasma

a. Introduction

Dans l'étude précédente, nous avons observé que les transfusions de plasma ne permettaient pas de normaliser les tests de coagulation chez la plupart des patients. Mais nous avons aussi vu dans l'introduction de la présente thèse qu'il existait plusieurs types de plasma. Il était donc intéressant d'évaluer si ces différents produits plasmatiques avaient des effets biologiques différents.

Il y a quelques études qui ont déjà comparé *in vitro* le plasma frais congelé avec du plasma solvant/détergent. Hacquard et al ont évalué plusieurs types de plasma [64]. Ils ont montré des différences dans les concentrations de certains facteurs de coagulation, tel l'ADAMST-13 qui était plus élevé dans le plasma solvant/détergent, alors que le Facteur VIII était plus bas. Des tests fonctionnels, comme la génération de thrombine, étaient aussi en faveur du plasma solvant/détergent. Spinella et al ont aussi publié des résultats similaires [65]. Ils ont observé que le plasma solvant/détergent contenait moins de cellules résiduelles et de microparticules. Les tests de génération de thrombine montraient aussi que le plasma solvant/détergent était supérieur au plasma frais congelé. Haubelt et al ont comparé les tests de coagulation chez 67 adultes avec coagulopathie après chirurgie cardiaque [66]. Ils ont conclu que la plupart des tests étaient similaires, mais que le plasma solvant/détergeant semblait moins efficace pour améliorer la concentration de Protéine S et d'Inhibiteur de Plasmine. Néanmoins, les deux groupes avaient des valeurs de base de Protéine S différentes (44 versus 31 U/dl), et la différence d'Inhibiteur de Plasmine était de 5% versus 3%, ce qui n'était cliniquement pas significatif, même si cette différence était statistiquement significative.

Il existe quelques études prospectives qui ont comparé les effets cliniques des transfusions de plasma solvant/détergent versus plasma frais congelé dans des populations spécifiques. Récemment, Toussaint-Hacquard et al ont comparé les différents types de plasma dans une population d'adultes avec un purpura thrombotique thrombocytopénique [67]. Les auteurs ont observé une différence de quatre jours dans le délai de normalisation plaquettaire, en faveur du plasma solvant/détergent. Néanmoins, en raison de la petite taille de l'échantillon (n=27 dans le groupe contrôle), cette différence n'était pas statistiquement significative. En France, il y a deux fois moins d'effets secondaires sévères rapportés après transfusion de plasma solvant/détergent que pour les autres produits [8].

Ainsi, il existe des raisons pour supposer que le plasma solvant/détergent est, par rapport aux autres types de plasma, moins toxique, plus efficace sur les tests de coagulation, et possiblement plus efficace cliniquement. Il était donc important d'évaluer l'effet des types de plasma sur les tests de coagulation et sur l'évolution clinique. Nous avons donc mené une analyse secondaire de la base de données de l'étude observationnelle.

L'article (annexe 2) a été soumis à *Pediatric Critical Care Medicine* en août 2016 (Impact Factor 2.66 en 2015). Nous sommes en train de soumettre la première révision.

b. Discussion

Cette deuxième étude a montré que les transfusions de plasma solvant/détergent semblaient indépendamment associées avec une meilleure survie que les transfusions de plasma frais congelé. Pour démontrer cette « indépendance », nous avons utilisé un modèle de régression logistique, à savoir une méthode mathématique pour isoler l'effet d'une intervention sur un critère de jugement, en ajustant pour certaines co-variables. Ces co-variables sont déterminées soit manuellement, soit automatiquement, à partir des variables qui sont associées avec le critère de jugement, dans une analyse univariée [68]. Il existe une autre méthode statistique pour isoler l'effet d'une intervention sur un critère de jugement, le score de propension (« propensity score » en anglais). Cette méthode modélise la relation entre l'intervention et les caractéristiques des patients, pour constituer des groupes de patients de caractéristiques similaires, qui ne diffèrent que par le traitement [68]. Il y a plusieurs études mathématiques qui ont comparé ces deux méthodes. Cepeda et al ont évalué l'impact du ratio entre le nombre de co-variables et la fréquence de survenue du critère de jugement. Ils ont montré que les scores de propension semblaient plus robustes, en termes de risque de biais, quand il y avait moins de sept patients avec le critère de jugement par nombre de co-variables (par exemple, un modèle de régression qui ajuste pour 6 variables, avec seulement 30 patients qui ont le critère de jugement) [69]. Dans notre étude, le nombre de patients avec le critère de jugement « décès » était de 113, alors que nous avons ajusté pour seulement 6 variables (raison d'admission, score PELOD-2 lors de la transfusion de plasma, pire lactate lors de la transfusion de plasma, type de plasma de plasma, dialyse lors de la transfusion, et volume total de transfusion de plasma). L'utilisation d'un modèle de régression ne devrait donc pas être une source de biais,

puisque ce rapport est de $113/6=16$, soit supérieur à 7. Un avantage des modèles de régression est que l'on peut mesurer l'importance de l'association entre les co-variables. Ainsi, dans notre modèle, nous avons observé que le volume de la transfusion de plasma et la sévérité de la maladie lors de la transfusion étaient également associés à la mortalité. Dans un score de propension, on ne pourrait évaluer que l'effet du type de plasma sur la mortalité, sans avoir d'autres informations [70]. Ainsi, certains experts estiment que les scores de propension ne sont presque jamais supérieurs aux modèles de régression, pour autant que ces modèles soient bien construits [71].

Nos résultats suggèrent que les transfusions de plasma solvant/détergent diminuent la mortalité de moitié par rapport aux transfusions de plasma frais congelé. Il est intéressant de constater que les décès surviennent dans les quelques jours après l'admission. En effet, la médiane entre l'admission et le décès est de 13 jours. Ainsi, si un lien causal existe effectivement entre les transfusions de plasma et la mortalité, il est peu probable que ce lien soit expliqué par une complication infectieuse de la transfusion. Il est plus vraisemblable que cet éventuel lien causal soit lié aux propriétés différentes de ces deux produits, en termes de pureté (leucocytes et plaquettes résiduelles, micro-particules) et de propriétés hémostatiques. En effet, comme nous l'avons vu en introduction, il existe plusieurs différences entre ces produits, qui ne sont probablement pas évaluables par la mesure de l'INR.

Lors du processus de « peer-review », les réviseurs nous ont fait part de leur surprise quant à la diminution de moitié de la mortalité chez les patients qui reçoivent du plasma solvant/détergent par rapport au plasma frais congelé. Nous avons convenu que cette association était probablement due en partie à d'autres variables qui n'auraient pas été mesurées dans l'étude, comme un effet centre, ou le choix délibéré d'un produit pour certains types de patients. On nous a aussi demandé de discuter de l'influence de l'asymétrie de la taille des groupes (62 enfants ayant reçu du plasma solvant/détergent par rapport 357 ayant reçu du plasma frais congelé). Comme les différents tests statistiques prennent en compte la taille de l'échantillon, sous la forme de l'écart type autour de la moyenne, une asymétrie de la taille des deux groupes conduirait à une augmentation de l'intervalle de confiance. Or, dans notre étude, l'intervalle de confiance autour de l'odds ratio (0,40 (0,16-0,99)) ne passe juste pas la barre du 1,0. Il est probable que si le groupe plasma solvant-détergent avait été plus important, l'intervalle de confiance aurait été plus serré.

Il serait donc intéressant de pouvoir évaluer l'efficacité de ces deux produits dans une étude randomisée multicentrique, puisqu'il y a une incertitude clinique (« equipoise » en anglais) : l'efficacité du plasma solvant/détergent n'étant pas inférieure à celle du plasma frais congelé. Néanmoins, il faudra prendre en compte des différences régionales, puisque la consommation de plasma solvant/détergent n'est pas la même dans les divers pays (Canada 0%, Grande Bretagne 18%, France 38%, Finlande 100%) [72]. Il faudra donc sélectionner des centres qui ont accès aux deux types de produits puis randomiser les patients, et non pas effectuer une randomisation par centre (randomisation par grappe, ou cluster randomisation en anglais) si les centres n'utilisent qu'un seul produit.

6. Troisième étude : Facteurs influençant les transfusions de plasma

a. Introduction

Lors de l'analyse de l'étude observationnelle sur les transfusions de plasma, nous avons constaté que certains centres transfusaient une plus grande proportion de patients que d'autres (figure 1). Vingt-cinq centres transfusaient moins de 1% de leurs patients, alors que vingt-cinq autres centres transfusaient plus de 5% de leurs patients. Quatre centres transfusaient même plus de 10% de leurs patients, alors que douze autres n'ont transfusé aucun patient pendant les 6 semaines de l'étude. On peut se demander si ces différences ne sont dues qu'aux catégories de patients, ou s'il y a d'autres facteurs qui influencent les prescriptions de plasma.

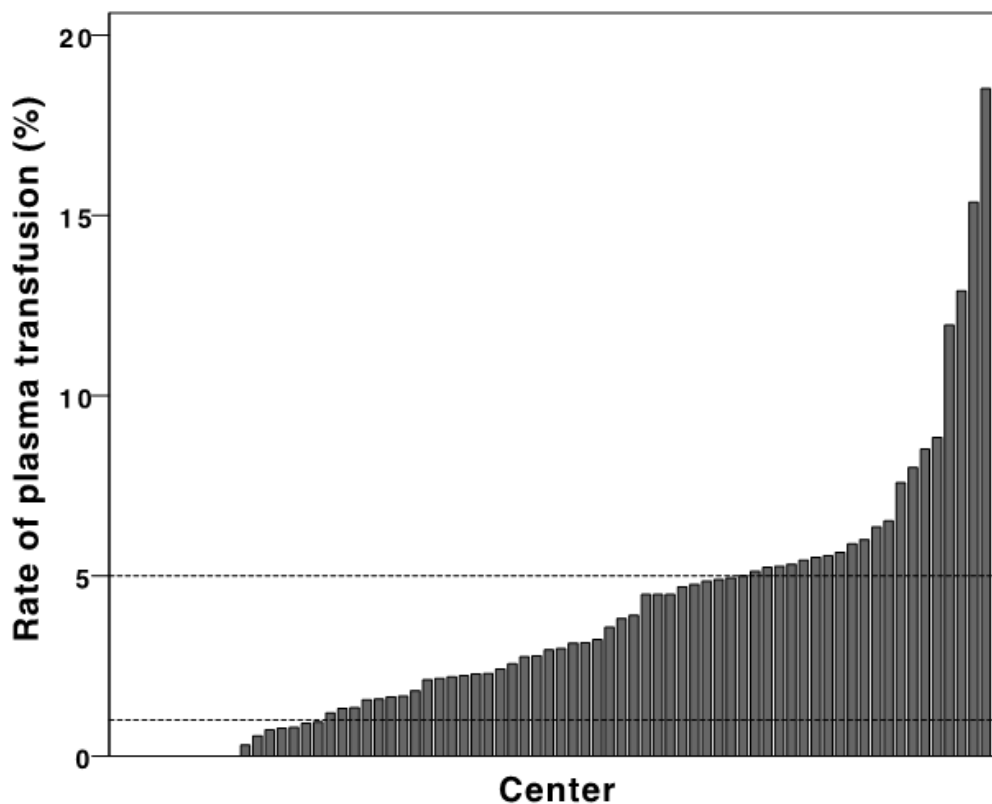


Figure 1 : Histogramme du taux de transfusions de plasma, en fonction des centres [73]. Les lignes horizontales représentent 1% et 5% de patients qui sont transfusés. Il y a 25% des centres qui transfusaient moins de 1% de leurs patients, et 25% qui transfusent plus de 5% de leurs patients.

Dans une étude précédente, nous avons déjà vu que la majorité des réanimateurs pédiatriques ne suivaient pas les recommandations. Il existait également une grande variabilité dans la prise en charge de la coagulopathie en réanimation, avec des seuils de transfusion allant d'un INR à 1.5 jusqu'à 3,0 pour un même patient qui ne saigne pas [63]. De plus, la catégorie de patients n'influait que peu la décision de transfuser [63]. Nous ne savons pas ce qui explique ces différences de prise en charge.

Nous avons donc développé un sondage qui a été proposé aux 101 centres qui avaient participé à l'étude observationnelle, pour essayer de comprendre les facteurs qui influencent les transfusions de plasma. Nous nous sommes intéressés à quatre grandes catégories : les croyances relatives aux transfusions de plasma, les catégories de patients dans chaque unité, les caractéristiques des unités, et les processus relatifs à la distribution de produits sanguins.

L'article (annexe 3) a été acceptée par Vox Sanguinis en décembre 2016 (Impact Factor 2.66).

b. Discussion

Cette étude est la première à décrire les facteurs qui influencent la prescription de transfusions de plasma. Certains facteurs ne sont pas modifiables, comme la taille du centre ou l'activité de chirurgie cardiaque. Mais d'autres facteurs sont potentiellement modifiables, comme les croyances quant à la capacité des transfusions de plasma à prévenir ou arrêter le saignement, aux effets du plasma pour corriger les anomalies des tests de coagulation, et aux complications des transfusions de plasma. Ainsi, cette étude permet de poser les bases pour des campagnes de sensibilisation et de formation aux bonnes pratiques transfusionnelles, puisque notre étude montre que les centres avec les plus bas taux de transfusions sont plus conscients des effets réels des transfusions de plasma, comme l'incapacité à corriger des coagulopathies légères à modérées ou l'association avec une augmentation des infections nosocomiales et des dysfonctions multi-systémiques.

Lors du processus de « peer-review », les réviseurs nous ont demandé de mieux démontrer la variabilité des prescriptions de transfusions de plasma. Nous avons utilisé les données françaises, suisses et américaines, et avons démontré d'importantes différences non seulement dans la proportion de plasma versus concentré érythrocytaire, mais aussi

dans la tendance au cours des cinq dernières années. On nous a aussi demandé d'explorer la relation entre les indications aux transfusions de plasma et les croyances sur l'efficacité des tests de coagulation. Ceci nous a permis de montrer que les réanimateurs qui croyaient que les tests de coagulations étaient fiables pour prédire des saignements prescrivaient le plus de plasma.

De façon étonnante, les réanimateurs pédiatres qui ont répondu à ce sondage ont probablement lu l'article sur l'étude observationnelle, puisqu'ils en sont co-auteurs. Ainsi, même en participant à une étude et en constatant l'absence d'effet des transfusions de plasma sur des anomalies modérées des tests de coagulation, un tiers des réanimateurs pensent que les transfusions de plasma peuvent corriger des coagulopathies modérées.

Cela nous incite donc à réfléchir au critère de jugement que nous utiliserons pour la future étude randomisée. En effet, il faut que ce critère de jugement soit cliniquement très important, pour marquer les esprits et changer les comportements concernant les transfusions de plasma.

7. Quatrième étude : Performance du score PELOD-2

a. Introduction

Comme nous venons de le voir, le choix du critère de jugement est primordial pour la future étude interventionnelle. En effet, il faut qu'il soit cliniquement significatif et qu'il capture correctement un changement dans l'état clinique de l'enfant. La plupart des études adultes utilisent la mortalité comme critère de jugement primaire [74-77]. La mortalité a plusieurs avantages, comme le fait d'avoir une importance clinique évidente et d'être facilement et précisément mesurable. Néanmoins, une réduction de la mortalité ne signifie pas nécessairement que l'évolution est favorable: la morbidité peut malgré tout augmenter [78]. Ainsi, même si elle est très fréquemment utilisée, la mortalité n'est plus l'unique critère de jugement en réanimation.

En réanimation pédiatrique, où la mortalité est plus faible (2,7% [79]) qu'en réanimation adulte (13,8%, [80]), ce qui impliquerait des études avec des tailles d'échantillon trop grandes, plusieurs études évaluent d'autres critères de jugement. Parfois, il s'agit de critères de jugement spécifiques à la pathologie, comme l'état cognitif [81] ou la durée de ventilation mécanique [82]. Néanmoins, certaines interventions peuvent avoir une répercussion plus globale. Il est alors intéressant d'analyser la fonction de tous les organes ou systèmes. Ainsi, plusieurs études récentes évaluent les dysfonctions d'organes [83-85].

La première définition de défaillance multiviscérale en réanimation pédiatrique a été publiée en 1986 par Wilkinson et al [86]. Les auteurs ont décidé de définir 18 critères dichotomiques pour décrire cinq systèmes (cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, hématologique et rénal). En 1996, Proulx et al ont décrit 20 critères dichotomiques pour sept systèmes (cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, hématologique, rénal, hépatique et gastro-intestinal) [87]. Enfin, en 2005, une conférence de consensus a défini 15 critères dichotomiques pour six systèmes (cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, hématologique, rénal et hépatique) [88]. Toutes ces définitions de défaillance multiviscérale sont basées sur des décisions d'experts.

Il existe des différences importantes quand on compare la prévalence des diverses définitions de défaillance multiviscérale. Dans un article récent, Villeneuve et al ont montré que 21,4% des enfants admis en réanimation pédiatrique avaient une défaillance multiviscérale selon la définition de Proulx et al, alors que la proportion augmentait à 37,3% avec la définition de Goldstein et al [89].

En 1999, Leteurtre et al ont publié une première étude développant un score de défaillance multiviscérale, appelé Pediatric Logistic Organ Dysfunction score (PELOD score), basé sur des données réelles et non sur des avis d'experts [90]. Pour la première fois, le PELOD score intégrait des variables qui étaient catégorielles et non plus simplement dichotomiques. Par exemple, le score de Glasgow est divisée en quatre catégories 12-15 : 0 point, 7 à 11 : 1 point, 4 à 6 : 10 points, 3 : 20 points).

En 2003, les mêmes auteurs publient une étude de validation du score PELOD, portant sur 1806 enfants admis consécutivement en réanimation pédiatrique [91]. Ils ont pu montrer que le score de PELOD a une excellente discrimination, avec aire sous la courbe Receiver Operating Characteristics (AUC) de 0,91. En 2013, ces auteurs publiaient une nouvelle version du score (PELOD-2), basée sur les données de 3671 enfants admis en réanimation pédiatrique [92]. La discrimination est également excellente (AUC=0,934 ; 95 CI : 0,925-0,960) et la calibration adéquate ($p=0,32$).

Grâce à son excellente performance, ce score PELOD-2 a été utilisé comme critère de jugement dans plusieurs études. Bien que le score PELOD-2 ait été conçu pour décrire une population de réanimation générale, certaines études l'ont utilisé dans des populations spécifiques, comme le sepsis [84], la transplantation de cellules souches [93], l'insuffisance respiratoire [85], le support extracorporel [94], la noyade [95], ou les convulsions [96]. On ne sait cependant pas si ce score est aussi performant dans une sous-population spécifique.

Nous avons donc mené une analyse secondaire de la base de données de l'étude observationnelle. Notre objectif était d'évaluer la performance du score PELOD-2 en termes de discrimination et de calibration, sur la population des enfants de réanimation pédiatrique ayant nécessité une transfusion de plasma.

L'article (annexe 4) a été publié dans *Annals of Intensive Care* (*Ann Intensive Care*. 2016 ;6(1):98. DOI : 10.1186/s13613-016-0197-6) -Impact Factor 4.53 en 2015-.

b. Discussion

Cette étude est la première à évaluer la performance d'un score de défaillance multiviscérale dans une sous-population spécifique. Par contre, la performance de scores servant à prédire la mortalité a déjà été évaluée. Par exemple, le score Pediatric Index of Mortality 2 (PIM2) a été développé pour prédire la mortalité des enfants admis en

réanimation, sur la base des valeurs mesurées pendant la première heure d'admission [97]. Dans l'étude de validation faite sur 20787 enfants, le score PIM2 avait une aire sous la courbe ROC (« receiver operating curve ») de 0,90. Matthews et al ont évalué ce score PIM2 dans une sous-population de 103 enfants admis en réanimation avec une défaillance hépatique [98]. L'aire sous la courbe ROC n'était que de 0,35 (intervalle de confiance à 95% 0,00 à 0,67) chez les enfants ayant bénéficiés d'une transplantation hépatique, mais de 0,71 (IC 95% 0,56 à 0,86) pour ceux qui n'avaient pas pu être transplantés. Cet exemple illustre bien la limite d'un score pour être suffisamment discriminant dans des sous-populations spécifiques.

Une autre difficulté des scores servant à décrire la défaillance multiviscérale est la référence, ou « gold standard ». En effet, alors qu'il est légitime d'utiliser la mortalité pour évaluer un score qui prédit la mortalité, il est difficile de déterminer la référence pour un score qui décrit la défaillance multiviscérale. Lors de la conception du score PELOD, les auteurs ont émis le postulat que la défaillance multiviscérale était associée à la mortalité, et ont utilisé la mortalité pour les analyses statistiques servant à construire le score. Une telle stratégie a aussi été utilisée pour évaluer l'insuffisance rénale [99] ou l'insuffisance hépatique [100]. Il faut donc comprendre la conception du score pour pouvoir interpréter correctement ses résultats.

Le processus de « peer-review » nous a donné l'occasion d'améliorer notre manuscrit sur quatre points importants. Premièrement, il nous a été demandé d'évaluer si l'ajout de la mesure de la coagulopathie (en termes d'INR) permettait d'améliorer la performance du score PELOD-2. Nous avons ajouté l'INR au score PELOD-2 et mesuré l'aire sous la courbe ROC du score. Celle-ci passait de 0,76 (IC 95% : 0,71 à 0,81, sans l'INR) à 0,77 (95%CI 0,71 à 0,83, avec l'INR), ce qui était similaire. Ainsi, ajouter l'INR dans le score PELOD-2 ne permettait pas d'améliorer la discrimination du score. Deuxièmement, il nous a été demandé d'évaluer l'effet du motif d'admission sur la performance du score PELOD-2. Nous avons donc rajouté le tableau 5, qui contient les éléments de performance du score PELOD-2 pour les cinq motifs d'admission les plus fréquents. On observe que le motif d'admission n'a pas d'influence sur la performance du score PELOD-2. Troisièmement, il nous a été demandé de mieux décrire les différences entre notre population et la population ayant servi à valider le score PELOD-2. Nous avons donc montré que notre population était plus malade, avec une mortalité de 26,9% versus 6,0% et une durée d'hospitalisation en réanimation plus longue (10 versus 2 jours). Enfin, il nous a été demandé d'évaluer l'effet

de la sévérité de la maladie sur la performance du score PELOD-2. Nous avons montré que le PELOD-2 des deux catégories de patients avec la plus faible mortalité (saignement mineur et risque de saignement post-opératoire) avait une discrimination de 0,83 et 0,88, alors que le PELOD-2 des deux catégories de patients avec la plus grande mortalité (saignement critique et préparation pour un geste interventionnel) avait une discrimination de 0,81 et 0,60. Nous avons aussi montré que le PELOD-2 des deux motifs d'admission avec la plus faible mortalité (chirurgie élective et chirurgie cardiaque) avaient une discrimination de 0,80 et 0,75, alors que le PELOD-2 des deux raisons d'admission avec la plus grande mortalité (insuffisance rénale et insuffisance respiratoire) avait une discrimination de 0,69 et 0,76. Ainsi, dans notre sous-population, il ne semble pas que la discrimination du score PELOD-2 varie en fonction de la sévérité de la maladie. Cependant, il n'existe pas de tests statistiques permettant de comparer des AUC lorsque les sous populations d'analyses ne sont pas identiques.

Cette étude nous permet donc de justifier l'utilisation du score PELOD-2 comme critère de jugement pour la future étude randomisée, puisque sa discrimination est bonne [101] dans la sous-population de patients admis en réanimation pédiatrique et nécessitant une transfusion de plasma. Néanmoins, la comparaison de la définition de la défaillance multiviscérale selon le PELOD-2 à celles des définitions de Proulx et al ou de Goldstein et al n'a pas été étudiée [89].

8. Ebauche du protocole de l'étude interventionnelle

Comme nous l'avons vu, les transfusions de plasma sont un traitement fréquent, administré à un enfant sur 25 admis en réanimation pédiatrique [73]. Les données observationnelles provenant de patients ayant reçu du plasma suggèrent une augmentation de la morbidité, voire de la mortalité, même après ajustement pour la sévérité de la maladie et pour la coagulopathie [10, 53, 54]. D'autres données observationnelles indiquent que les transfusions de plasma n'ont un effet sur les tests de coagulation que si ceux-ci sont très perturbés [29, 32, 73]. Il n'existe que quelques études interventionnelles randomisées qui ont évalué les effets cliniques des transfusions de plasma, en termes de saignement ou d'évolution clinique. Certaines n'ont pas montré de bénéfice, comme l'absence de saignement lors de pose de voies centrales [31], alors que d'autres ont montré une augmentation de la morbidité, comme une augmentation des hémorragies intracrâniennes après transfusion de plasma [30].

Par conséquent il importe de déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle, afin de déterminer quand les effets bénéfiques des transfusions de plasma sont supérieurs aux effets délétères. Dans le chapitre suivant, nous décrirons les principes fondamentaux d'une étude randomisée s'intéressant à cette problématique.

a. Population

La population cible doit être choisie avec précision. En effet, pour que l'étude soit pertinente, l'intervention (c'est-à-dire la transfusion de plasma) doit avoir des chances d'être efficace sur le ou les critères de jugement déterminés.

Si la gravité de l'état des patients est trop élevée, il est possible que l'intervention ne permette pas une meilleure survie. A l'inverse, si la gravité de l'état des patients est trop faible, l'intervention ne conduira pas à une meilleure survie puisque celle-ci sera déjà optimale.

Un autre point important est le taux de consentement, qui sera très faible si, dans une population spécifique, l'intervention est jugée comme dangereuse, ou, à l'inverse, inutile.

Il faut aussi anticiper le taux d'admission de la population choisie. En effet, l'étude sera difficilement faisable si la population n'est que très rarement admise, même si elle semble idéale pour l'étude.

Comme nous l'avons montré, il existe cinq grandes catégories de patients qui reçoivent des transfusions de plasma en réanimation pédiatrique : les patients avec hémorragies critiques, ceux avec hémorragies mineures, les patients à risque de saignement post-opératoire, les patients qui sont préparés pour un geste, et les patients sans saignement [73]. Le tableau ci-dessous décrit le « pour et contre » de l'inclusion de chaque groupe dans l'étude selon les différentes catégories potentielles :

Tableau 1 : Sélection de la population cible : Arguments « pour et contre l'inclusion de chaque groupe » selon les différentes catégories potentielles.

Catégorie de patients	Pour l'inclusion de la catégorie	Contre l'inclusion de la catégorie
Hémorragies critiques	• Soutien des recommandations internationales.	• Pas d'incertitude clinique, puisque le plasma est probablement bénéfique [40]. • Difficulté d'inclusion en situation d'urgence.
Hémorragies mineures	• Surviennent fréquemment en réanimation. • Hémorragie quantifiable relativement facilement. • Possiblement, les résultats pourraient être extrapolés à d'autres populations.	• Certains médecins pourraient refuser d'inclure des patients qui saignent dans le bras restrictif.
A risque de saignement post-opératoire	• Survient fréquemment en réanimation.	• Difficulté à définir le risque avec des critères rigoureux.
Préparation pour un geste	• Hémorragie quantifiable relativement facilement.	• Survient assez rarement en réanimation. L'étude de Müller et al a dû être arrêtée pour lenteur d'inclusion [31].
Absence de saignement	• Population qui pourrait probablement le plus bénéficier d'une stratégie restrictive.	• Difficulté éthique de transfuser du plasma à une population pour laquelle ce n'est pas recommandé [24, 44, 56].

Il découle du tableau ci-dessus que la population d'étude la plus favorable est probablement celle des patients avec hémorragie mineure :

1. La sévérité de la maladie (en termes de risque de décès) de cette catégorie de patients n'est pas suffisamment importante pour masquer un éventuel effet bénéfique de l'intervention. En effet, si un patient est très à risque de décéder, il est peu probable qu'une stratégie de transfusion de plasma puisse à elle seule réellement changer son évolution clinique.
2. Cette catégorie de patients se rencontre fréquemment en réanimation (principalement en réanimation chirurgicale, mais aussi en réanimation médicale, en cas de trouble de la coagulation).
3. Il est légitime d'effectuer un test de coagulation chez ces patients.
4. Il est assez aisé de mesurer les pertes sanguines, surtout pour les patients avec des saignements postopératoires.
5. Il existe une réelle incertitude clinique, puisque les recommandations sont de transfuser du plasma en cas d'anomalie des tests de coagulation, mais que les limites ne sont basées que sur des avis d'experts [24].
6. Enfin, si les résultats ne montrent pas qu'une stratégie de transfusion restrictive est défavorable, il pourrait être adéquat d'extrapoler ce résultat à une population qui ne saignerait pas, puisque l'intervention aurait encore moins de chance d'être efficace.

i) Critères d'inclusion

Nous incluons les patients qui satisferaient aux 2 critères suivants :

- (1) Enfant (< 16 ans) admis en réanimation pédiatrique, qui présente un **saignement cliniquement significatif parmi ceux énumérés ci-dessous** :
 - (a) Saignement par des drains > 0,5 ml/kg/h pendant plus de 30 minutes
 - (b) Saignement persistant par la sonde naso- ou oro-gastrique
 - (c) Saignement persistant par le tube endo-trachéal
 - (d) Saignement intra-abdominal
 - (e) Saignement après neurochirurgie (cranosynostose) si drain en place
 - (f) Saignement sous ECMO (médiastinal ou autour des canules si insertion périphérique) n'ayant pas de critères d'hémorragie massive (cf. infra)
 - (g) Hématome dans les tissus mous > 1 cm³ (à l'exclusion du tissu sous-cutané)
- (2) Enfant avec un **INR mesuré ≥ 1,5**.

(a) Y compris si INR élevé en raison d'un anticoagulant oral.

ii) Critères d'exclusion

Nous excluons les patients qui présenteront au moins un des critères suivants :

- (1) Enfant avec un **INR < 1.5**
- (2) **Saignement massif** : saignement nécessitant une transfusion de produits sanguins > 40 ml/kg [102] et/ou saignement > 2 ml/kg/min pendant plus de 15 minutes [103].
- (3) **Saignement critique de par sa localisation** :
 - (a) intracrânien
 - (b) intraoculaire
 - (c) rétro-péritonéal
 - (d) intra-spinal
 - (e) intra-articulaire non-traumatique
 - (f) intra-péricardique si non-drainé
 - (g) saignement qui nécessite une intervention chirurgicale en urgence ou la pose d'un drain en urgence
- (4) **Saignement cliniquement non significatif** :
 - (a) Trace de sang dans la sonde naso- ou oro-gastrique
 - (b) Traces de sang dans les aspirations trachéales
 - (c) Drains avec pertes sanguines <0,5 ml/kg/h pendant au moins 30 minutes
- (5) **Saignement suite au retrait involontaire d'un cathéter** artériel ou veineux central
- (6) **Anomalie congénitale de la coagulation** (hémophilie, etc.)
- (7) **Prématuré**, âge inférieur à 37 semaines d'aménorrhée. Ces patients ont des pathologies spécifiques (entéocolites nécrosante, hémorragie intracérébrales) et des valeurs normales différentes pour les tests de coagulation.
- (8) Adolescent âgé de **≥ 16 ans**.
- (9) Patient admis pour une **plasmaphérèse**. Les indications relatives à la transfusion de plasma dans un contexte de plasmaphérèse sont très différentes des autres indications de transfusion de plasma.

- (10) Patiente **enceinte ou post-partum** (3 mois). Ces patients présentent des anomalies de la coagulation et des complications spécifiques (embolie pulmonaire, hypertension, etc.). De plus, ceci soulèverait d'autres considérations éthiques, qui compliquent leur inclusion dans des études cliniques.
- (11) Patient pour lequel il existe une **limitation** ou un **arrêt des traitements** (« withhold or withdraw care ») puisque les critères de jugement ne pourraient être correctement évalués.
- (12) Patient avec une **objection aux transfusions** de produits sanguins.
- (13) Patient dont le **consentement** n'a **pas** été **obtenu**.
- (14) Patient dont le **réanimateur** traitant (ou le **refuse l'inclusion**).

iii) Processus de screening

Les patients éligibles pour cette étude seront identifiés par deux méthodes :

- (1) Par les médecins réanimateurs des centres participants, qui détermineront si un patient présentant un saignement et un INR $\geq 1,5$ peut être inclus.
- (2) Par un screening quotidien d'un collaborateur de recherche, à adapter selon les centres.

b. Conception générale

Afin de déterminer la meilleure stratégie de transfusion, il est intéressant d'analyser les études portant sur les autres produits sanguins. La première étude évaluant la stratégie de transfusion de concentré de globules rouges a été publiée en 1999 par Hébert et al [74]. Ces auteurs ont comparé deux stratégies, l'une libérale (transfusion de globules rouges quand l'hémoglobine était en dessous de 100 g/l), l'autre restrictive (transfusion de globules rouges quand l'hémoglobine était en dessous de 70 g/l). La différence globale dans la mortalité à 30 jours était de 4.6% (23.3% versus 18.7%) mais n'était statistiquement pas significative ($p=0.11$). Par contre, dans le sous-groupe des patients de moindre gravité (score APACHE II < 20), la stratégie libérale était associée à un doublement de la mortalité (16.1% versus 8.7%, $p=0.03$). En 2007, Lacroix et al ont publié l'étude pédiatrique [83], comparant aussi une stratégie libérale (transfusion de globules rouges quand l'hémoglobine était en dessous de 95 g/l) avec une stratégie restrictive (transfusion de globules rouges

quand l'hémoglobine était en dessous de 70 g/l). La stratégie restrictive a permis une nette réduction de la proportion de patients transfusés, sans qu'il n'y ait de différence dans le nombre de nouvelles défaillances multiviscérales ou dans l'aggravation de la défaillance (« new or progressive multiple organ failure ») : 12% dans chaque groupe.

Ainsi, la future étude interventionnelle sur les stratégies de transfusion de plasma comparera aussi deux stratégies, l'une libérale, l'autre restrictive. La différence sera l'indication à la transfusion de plasma, qui sera limitée, pour le groupe restrictif, à des cas de coagulopathies plus sévères (basées sur un INR plus élevé, voir figure 2).

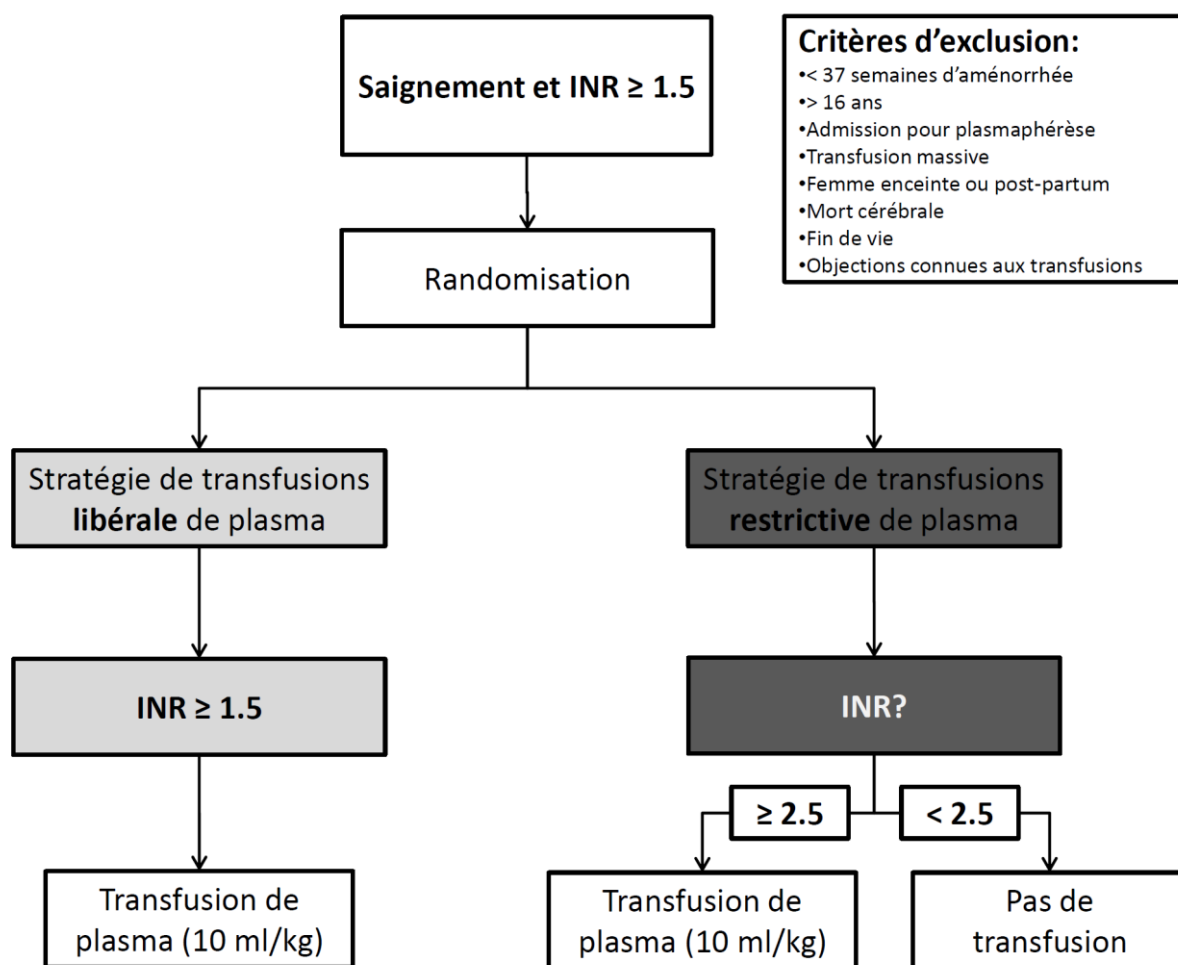


Figure 2 : Schéma du protocole de l'étude randomisée sur les stratégies de transfusion de plasma.

Il conviendra aussi de tenir compte de la disponibilité de plusieurs types de plasma, qui ne sont probablement pas égaux. Ainsi, il faudra mesurer le type de plasma administré à

chaque patient et s'assurer que la proportion de plasma solvant/détergent soit similaire entre les deux groupes.

c. Test de coagulation

Comme nous l'avons vu, il n'existe aucun test de coagulation qui prédise correctement le risque de saignement. Il convient donc de choisir le test le plus adapté. Bien que les recommandations fassent souvent référence à des ratios de TP ou de aPTT patient/témoin [24, 44, 56], il y a une variation importante dans les valeurs de ces tests. En effet, même si le fait d'utiliser un ratio prémunit contre les variations de valeurs normales, cela ne prémunit pas contre les variations de l'amplitude de la mesure, qui est différente pour chaque méthode de test [104]. Afin de corriger cette limitation, il convient d'utiliser l'INR, qui tient compte de la variation de l'amplitude en mettant le ratio de TP à la puissance d'un facteur de correction (ISI). L'INR a été utilisé dans la plupart des études sur les transfusions de plasma [28, 29, 32, 54]. L'utilisation de ce test a été discutée lors d'une réunion du National Health Institute dédiée aux études sur les transfusions de produits sanguins [105]. Il a été décidé que l'INR devait être utilisé pour définir la stratégie de transfusion à évaluer, puisque d'autres tests, peut-être plus sensibles, n'étaient disponibles que dans une minorité des centres [63].

d. Seuils

Le choix des seuils d'INR est très important. Il faut que les seuils soient suffisamment distincts pour que l'on puisse espérer mesurer une différence dans le critère de jugement primaire, mais suffisamment proches pour que l'étude soit éthiquement acceptable.

Dans le sondage sur les transfusions de plasma, nous avons présenté quatre vignettes et avons demandé à 187 réanimateurs pédiatriques quel serait l'INR qui conduirait à une transfusion de plasma [63]. Quand le patient présentait un saignement mineur, l'INR médian était de 2,0, avec un premier quartile à 1,5 et un troisième quartile à 2,5. Ceci signifie que 25% des réanimateurs transfuseraient pour un $\text{INR} < 1,5$, et que 25% attendraient un $\text{INR} > 2,5$.

Dans l'étude observationnelle, l'INR médian pour les patients avec hémorragie modérée était de 1,5 [73]. Cette étude a aussi montré que les transfusions de plasma n'avaient pas d'effet sur l'INR si celui-ci était $< 2,5$.

Dans l'étude sur les facteurs influençant les transfusions de plasma, 50% des réanimateurs pédiatriques ont indiqué qu'ils ne transfuseraient pas un patient qui saigne avec un INR $< 1,5$, alors que 25% attendraient jusqu'à un INR $> 2,5$.

Ainsi, il semblerait qu'il soit judicieux de définir la stratégie libérale comme une transfusion de plasma si l'INR est $\geq 1,5$, et la stratégie restrictive comme une transfusion de plasma si l'INR est $\geq 2,5$ ce qui devrait permettre de différencier suffisamment les deux groupes, tout en maintenant l'incertitude clinique.

e. Intervention

i) Intervention dans le groupe libéral

Pour les patients randomisés dans le groupe libéral, la stratégie de transfusion sera la suivante :

- Dès critères d'inclusion (saignement cliniquement significatif et INR $\geq 1,5$) : transfusion obligatoire de plasma de 10 ml/kg (maximum 500 ml). Après la première dose, toute dose successive est à la discrétion du réanimateur.

ii) Intervention dans le groupe restrictif

Pour les patients randomisés dans le groupe restrictif, la stratégie de transfusion sera la suivante :

- Si INR $< 2,5$: pas de transfusion de plasma
- Si INR $\geq 2,5$: transfusion de plasma à la discrétion du réanimateur de 10 ml/kg (maximum 500 ml)

iii) Suspension temporaire

Le protocole de stratégie transfusionnelle peut être suspendu temporairement dans les cas suivants :

- (a) Hémorragie massive ou critique.

- (b) Chirurgie non reliée au saignement.
- (c) Plasmaphérèse.

Pendant les suspensions temporaires, les données continueront d'être récoltées, et le nombre de suspensions temporaires sera mesuré.

iv) Fin de l'intervention

La stratégie de transfusion s'arrêtera définitivement dans les cas suivants :

- (a) Survenue du critère de jugement primaire lié au saignement (pour des raisons de sécurité)
- (b) Transfert de l'unité de réanimation vers une unité d'hospitalisation, vers une autre unité de réanimation ne participant pas à l'étude, ou vers le domicile.
- (c) Décès.
- (d) Après 28 jours après l'inclusion dans l'étude.

v) Monitoring de l'intervention et compliance avec le protocole.

Tous les INR devront être renseignés. Nous considérerons que l'étude est de bonne qualité si plus de 90% des INR avant transfusion sont appropriés pour leur groupe. Si la compliance au protocole est inférieure à 90%, nous reverrons les procédures opératoires standards (« standard operating procedures ») pour les améliorer.

vi) Co-intervention

Nous autoriserons toutes les co-interventions, à la discrétion du médecin réanimateur. Nous mesurerons les transfusions d'autres produits sanguins, les administrations de fibrinogène et de cryoprécipités, de facteur V recombinant, des antifibrinolytiques, et les traitements antiagrégants ou anticoagulants.

vii) Adaptation du protocole

Si les deux groupes sont trop proches en termes d'INR (soit une différence dans l'INR médian pré-transfusion $\leq 0,5$), nous pourrions être amenés à augmenter le seuil restrictif à un INR de 3,0.

f. Randomisation

Les patients inclus seront randomisés entre les deux stratégies de transfusion de plasma.

L'allocation sera stratifiée par la raison du saignement (chirurgical ou traumatique versus médical), par centre et par groupe d'âge (≤ 28 jours, 29 à 364 jours, et ≥ 365 jours) [106].

Le processus de randomisation sera généré par un site internet. Le système posera quelques questions, pour s'assurer que les critères d'inclusion et d'exclusion sont respectés, puis attribuera le patient à un groupe. L'équipe de recherche ne connaîtra pas l'algorithme de randomisation.

Le temps zéro sera le moment de la randomisation.

g. Aveuglement (« blinding »)

Comme il n'y a pas de groupe placebo, puisque nous comparerons deux stratégies transfusionnelles, il ne sera pas possible d'aveugler ni le patient ni le médecin réanimateur. Par contre, l'équipe de recherche ne connaîtra pas l'attribution avant la fin de l'analyse.

Les membres du comité de sécurité et de surveillance des données (« Data and Safety Monitoring Board » en anglais) pourront avoir accès aux données brutes.

h. Critères de jugement

Les transfusions de plasma sont souvent administrées pour prévenir ou arrêter un saignement, mais elles sont aussi associées à des défaillances multiviscérales, des atteintes respiratoires et des infections nosocomiales. Il est donc important que les critères de jugement évaluent non seulement l'état global du patient mais aussi le saignement. Ainsi, le

critère de jugement primaire sera l'évaluation de la défaillance multiviscérale et le critère de jugement secondaire sera l'évaluation du saignement.

Il est possible que la stratégie de transfusion restrictive conduise à une augmentation du nombre de saignements, sans que cela ait de répercussion sur les défaillances multiviscérales ou sur la mortalité. Mais selon les données déjà publiées, avec une augmentation de la morbidité chez les patients qui reçoivent des transfusions de plasma [10, 30, 54], sans augmentation du saignement [31], il est probable que la stratégie de transfusion restrictive conduise à une diminution de la morbidité, sans augmentation du saignement. Utiliser deux critères de jugements distincts permettra à chacun d'interpréter les résultats de l'étude selon sa propre priorisation.

i) Critère de jugement primaire

L'évaluation de la défaillance multiviscérale a déjà été utilisée dans plusieurs études observationnelles sur les transfusions de plasma [10, 54, 107]. Néanmoins, ces études ont évalué uniquement la présence ou l'absence de défaillance multiviscérale, mais non l'évolution après la transfusion. Dans l'étude TRIPICU, Lacroix et al ont décrit un nouveau concept, celui de l'apparition ou l'aggravation d'une défaillance multiviscérale (« new or progressive multiple organ dysfunction syndrome, or MODS », en anglais) [83]. L'avantage de ce critère de jugement primaire est qu'il prend en compte la progression de la maladie. Ainsi, un patient étant déjà en défaillance multiviscérale lors de l'inclusion (avec au moins deux défaillances d'organes), et s'aggravant après l'inclusion, ne serait pas détecté par un critère évaluant uniquement la présence de défaillance multiviscérale, puisque le patient avait déjà le critère de jugement primaire dès l'inclusion. Par contre, en utilisant le critère de nouvelle défaillance ou progression de la défaillance, l'aggravation sera détectée.

Néanmoins, le critère de jugement primaire utilisé par Lacroix et al était basé sur la définition de la défaillance multiviscérale publiée par Proulx et al en 1996 [87]. Or, cette définition, fondée sur un avis d'experts, est arbitraire. Afin d'améliorer la validité interne de ce critère de jugement, Leteurtre et al ont montré que la définition de défaillance multiviscérale basée sur le score PELOD-2 est faisable, et permet aussi de décrire l'évolution de la sévérité de la maladie [108]. Parmi les 3669 enfants admis en réanimation pédiatrique et inclus dans cette étude, ceux qui développaient une nouvelle défaillance multiviscérale avaient une probabilité de décès de 4,9% versus 0,3% pour les patients sans

défaillance ($p < 0.001$). Et pour les patients qui avaient une progression de leur défaillance multiviscérale, la probabilité de décès était de 22,9% versus 6,6% pour les patients sans progression ($p < 0,001$).

Ainsi, nous proposons de définir une défaillance d'un organe comme un score PELOD-2 > 0 pour cet organe [108]. Une nouvelle défaillance multiviscérale (« new MODS ») sera définie comme le développement, après randomisation, de la défaillance d'au moins deux organes. Une progression de défaillance multiviscérale (« progressive MODS ») sera définie comme la progression, après randomisation, de la défaillance multiviscérale déjà présente lors de la randomisation, avec au moins une nouvelle défaillance d'organe. Un décès sera considéré comme la défaillance de tous les organes [83].

Nous recueillerons le score PELOD-2 quotidiennement, jusqu'à 28 jours après randomisation, jusqu'au transfert en dehors de la réanimation, ou jusqu'au décès.

ii) Critère de jugement secondaire

Il existe quelques méthodes pour évaluer un saignement. En 1981, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini quatre grades de saignement : 0) pas de saignement ; 1) pétéchies ; 2) pertes sanguines modérées ; 3) pertes sanguines importantes ; 4) pertes sanguines débilantes [109]. En 1997, Rubella et al ont publié une échelle de saignement plus détaillée: 0) pas de saignement ; 1) pétéchies, saignement muqueux ou rétinien, ne nécessitant pas de transfusion ; 2) méléna, hématurie, hématurie ou hémoptysie ; 3) saignement nécessitant une transfusion ; 4) hémorragie rétinienne avec perte de la vision ; 5) hémorragie cérébrale non-fatale ; 6) hémorragie cérébrale fatale ; 7) hémorragie fatale non-cérébrale [110]. Même si cette échelle est plus précise que la gradation de l'OMS, la notion de transfusion n'est pas très opérationnelle, puisque les critères de transfusion varient beaucoup en fonction du réanimateur. De plus, tout comme pour la défaillance multiviscérale, il est important d'évaluer le saignement de façon dynamique au cours du temps. Ainsi, il faut pouvoir différencier un patient qui saigne et dont le saignement se tarit d'un patient qui saigne et dont le saignement empire.

Nous allons définir un nouveau critère de jugement, appelé apparition ou aggravation d'un saignement (« new or progressive bleeding ») :

1. Un nouveau saignement (« new bleeding ») sera défini comme l'apparition d'un nouveau saignement :

- (a) saignement cliniquement significatif (par exemple hémothorax, épistaxis important, etc.)
- (b) par des drains > 0,5 ml/kg/h pendant plus de 30 minutes
- (b) par la sonde naso- ou oro-gastrique (persistant)
- (c) par le tube endo-trachéal (persistant)
- (d) après neurochirurgie (cranosynostose) si drain en place
- (e) intra-abdominal
- (f) sous ECMO (médiastinal ou autour des canules si insertion périphérique) n'ayant pas de critères d'hémorragie massive (cf. infra)
- (g) hématome dans les tissus mous > 1 cm³

2. L'aggravation d'un saignement (« progressive bleeding ») sera définie comme une augmentation du saignement ou une localisation cliniquement significative :

- (a) Saignement quantifiable (par exemple par des drains), augmentation de plus de 20% pendant une heure, par rapport au drainage de l'heure précédant la randomisation.
- (b) Saignement qui nécessite une intervention chirurgicale en urgence ou la pose d'un drain en urgence
- (c) Saignement massif : nécessitant transfusion de produits sanguins > 40 ml/kg et/ou saignement > 2 ml/kg/min pendant plus de 15 minutes.
- (d) Saignement dans une localisation critique (intracrânien, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-spinal, intra-articulaire non-traumatique, intra-péricardique si non-drainé).

Ce critère de jugement, permettra d'évaluer la dynamique du saignement.

iii) Critères de jugement tertiaire

Nous mesurerons les critères de jugement suivants :

- Temps jusqu'au new or progressive MODS
- Temps jusqu'au new or progressive bleeding
- Pire PELOD-2 score

- Pire lactate
- Durée de ventilation mécanique
- Infections nosocomiales, suffisamment sévères pour nécessiter un nouveau traitement antibiotique (sur la base du diagnostic clinique)
- Transfusions de produits sanguins, de fibrinogène/cryoprécipités, d'antifibrinolytiques, et de facteur V recombinant
- Réactions transfusionnelles (réactions fébriles, allergiques, TACO, TRALI)
- Episodes thrombo-emboliques
- Durée d'admission en réanimation et à l'hôpital
- Mortalité en réanimation, à l'hôpital, et à 28 jours

iv) Analyse économique

Afin de pouvoir mieux évaluer les bénéfices de chaque stratégie de transfusion de plasma, nous estimerons l'impact économique de chaque bras de l'étude. Il conviendra en particulier de calculer les coûts liés aux produits sanguins (directs et indirects, comme les coûts liés à la distribution et à l'administration), le coût de la prise en charge des effets secondaires des transfusions, le coût des complications (défaillances multiviscérales, infections nosocomiales, etc.), et le coût lié aux saignements (autres produits sanguins, intervention chirurgicale, etc.).

i. Suspensions d'effets indésirables graves inattendus

Nous considérerons que les effets indésirables graves inattendus (« Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction » ou SUSAR, en anglais) suivant seront à rapporter immédiatement:

- Décès résultant d'une exsanguination due à un saignement massif ou un saignement dans une localisation critique (intracrânien, intraoculaire, rétro-péritonéal, intra-spinal, intra-articulaire non-traumatique, intra-péricardique si non-drainé)
- Infection nosocomiale mettant en jeu le pronostic vital
- Episode thrombo-embolique mettant en jeu le pronostic vital
- Réaction transfusionnelle mettant en jeu le pronostic vital

Néanmoins, il faut se rappeler que les enfants admis en réanimation pédiatrique ont une morbi-mortalité élevée et souffrent de nombreuses complications. Ainsi, nous allons prévoir que les effets indésirables graves suivants peuvent survenir, mais ne constituent pas des effets indésirables graves inattendus:

- Décès du patient, sauf en cas d'une exsanguination sur hémorragie massive, sur hémorragie critique, ou sur réaction transfusionnelle
- Infection nosocomiale ne mettant pas en jeu le pronostic vital
- Episode thrombo-embolique ne mettant pas en jeu le pronostic vital
- Réaction transfusionnelle ne mettant pas en jeu le pronostic vital

j. Taille d'échantillon

Afin d'évaluer la taille d'échantillon, il convient de connaître la fréquence de survenue du critère de jugement primaire. L'apparition ou l'aggravation d'une défaillance multiviscérale survient dans 9.3% des enfants admis en réanimation [108] en utilisant la définition du PELOD-2, alors qu'elle est de 19.6% en utilisant la définition de Proulx et al [89] et de 20.1% en utilisant la définition de Goldberg et al [89]. Dans la population spécifique d'enfants admis en réanimation nécessitant une transfusion de plasma en raison d'un saignement modéré, la prévalence de l'apparition ou de l'aggravation d'une défaillance multiviscérale (basée sur le PELOD-2) était de 37.2% (35/94) (données non publiées de l'étude observationnelle). Malheureusement, il n'existe pas de données sur l'incidence ou la prévalence de l'apparition ou aggravation de saignement.

Il convient aussi de déterminer l'effet de l'intervention selon le critère de jugement primaire. Dans les études sur les transfusions de concentrés de globules rouges, la réduction relative du risque était estimée entre 20% et 33% (Tableau 2).

Tableau 2 : Tailles d'échantillon des études sur les transfusions.

Etude	Diminution du risque absolu	Diminution du risque relatif	Alpha	Béta	Taille d'échantillon
TRICC [74]	↓ 5,5% de la mortalité	↓ 20%	0,05	0,05	1620
TRIPICU [83]	↓ 10% de la morbidité		0,05	0,1	626
ABLE [111]	↓ 5% de la mortalité	↓ 20%	0,05	0,2	2268
ARIPI [112]	↓ 15% de la morbidité	↓ 23%	0,05	0,2	450
ABC-PICU	↓ 6% de la morbidité	↓ 33%	0,05	0,1	1485

Nous estimons que l'intervention (i.e. la stratégie de transfusion restrictive) pourrait diminuer de 10% (en nombre absolu) la survenue du critère de jugement primaire (apparition ou aggravation de la défaillance multiviscérale), en passant de 37% à 27%, ce qui correspond à une diminution de 27% du risque relatif.

En utilisant une diminution absolue de 10% (de 37% à 27%), et un alpha de 0,05 et un béta de 0,1 (puissance de 90%), nous pouvons estimer la taille d'échantillon à 456 patients par bras, soit un total de 912 patients.

Chaque centre qui a participé à l'étude observationnelle a inclus 0.6 patient par mois ayant reçu une transfusion de plasma en raison d'un saignement. Considérant que 101 centres ont participé à l'étude observationnelle, et que plusieurs autres centres ont manifesté leur intérêt depuis lors, il semble raisonnable d'estimer que 75 centres participeront à l'étude randomisée. Ainsi, l'inclusion de 912 patients devrait se faire en 21 mois.

Il faudra aussi tenir compte du taux de consentement des médecins traitants (réanimateurs ou chirurgiens). En effet, il sera important d'obtenir un consensus pour chaque centre, pour éviter des biais de sélection si un médecin refuse d'inclure ses patients.

Nous débuterons par une étude pilote, pour évaluer non seulement la faisabilité de l'étude mais aussi pour affiner l'estimation de la taille d'échantillon, puisqu'il y a une incertitude sur la prévalence du critère de jugement primaire (l'apparition ou l'aggravation d'une défaillance multiviscérale selon PELOD-2 score ayant une incidence plus faible [108] que selon les définitions de Proulx et al ou Goldstein et al [89]). Nous inclurons 5%

de la taille d'échantillon prévue, soit 45 patients. La phase pilote aura lieu dans sept centres : Genève (Suisse), Groningen (Pays Bas), Lille (France), Montréal (Canada), Oxford (Grande-Bretagne), Richmond (USA) et Saint-Louis (USA). Comme le taux d'inclusion est évalué à 0.6 patient par mois, la phase pilote devrait pouvoir être conduite en 11 mois.

k. Evaluation de la non-infériorité

Même si les données actuelles suggèrent que les transfusions de plasma ont un effet délétère chez la plupart des patients, il n'est pas déterminé qu'une stratégie de transfusion restrictive soit similaire, supérieure ou inférieure à une stratégie de transfusion libérale. Afin de permettre de conclure non seulement à une supériorité de la stratégie restrictive, mais aussi à une non-infériorité, nous déterminerons les critères pour une non-infériorité. Comme discuté avec les membres du Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network, nous considérerons qu'une stratégie de transfusion restrictive est non-inférieure à une stratégie libérale, si la borne supérieure l'intervalle de confiance à 95% de la différence absolue du risque ne dépasse une limite de 10%. Par exemple, si l'incidence du critère de jugement primaire est 30% dans le groupe libéral et de 33% dans le groupe restrictif, la différence absolue du risque sera de +3%. Si l'intervalle de confiance est de -1% à 7%, nous concluons que la stratégie restrictive est non-inférieure à la stratégie libérale. Par contre, si l'intervalle de confiance est de -8% à 14%, nous concluons que la stratégie restrictive est inférieure à la stratégie libérale, puisque la borne supérieure de l'intervalle de confiance sera au-delà de la limite de 10%.

La détermination a priori des critères de non-infériorité permet de conclure non seulement à une non-infériorité, mais aussi à une supériorité, voire à une infériorité, en fonction des résultats.

l. Analyses de sous-groupes

Nous allons effectuer deux analyses de sous-groupe. Tout d'abord, nous évaluerons s'il existe des différences entre les divers types de plasma (plasma frais congelé versus plasma solvant/détergent). Nous évaluerons aussi si les résultats sont similaires dans quatre sous-populations : patients avec un trauma, patients après une chirurgie cardiaque, patient

sous ECMO, et patient avec une coagulopathie d'origine médicale (coagulation intra-vasculaire disséminée, insuffisance hépatique, traitement anticoagulant, etc.).

m. Analyses secondaires

Nous envisageons plusieurs analyses secondaires de des données recueillies.

Nous récolterons l'impression clinique du réanimateur au sujet du saignement et lui demanderons d'en quantifier l'importance clinique. Nous allons aussi collecter des données sur l'évaluation du saignement selon les critères de l'OMS et selon l'échelle de Rubella et al., afin de les comparer à notre critère de jugement (apparition ou aggravation de saignement).

Nous prévoyons également de mesurer des tests de coagulation très spécifiques (génération de thrombine, etc.) et d'effectuer des analyses immunologiques dans un petit échantillon de la population.

Nous allons aussi recueillir des données sur les autres définitions d'insuffisance d'organes [87, 88], et les comparer avec les résultats issus du PELOD-2.

Enfin, nous inviterons tous les chercheurs des centres participants à soumettre des protocoles pour d'autres analyses secondaires.

n. Considérations éthiques

i) Incertitude clinique

Afin que cette étude randomisée soit éthiquement acceptable, il faut que les deux stratégies de transfusion soient raisonnables du point de vue du clinicien.

La stratégie restrictive semble justifiée puisque les données actuelles suggèrent que les transfusions de plasma n'ont pas d'effet mesurable chez les patients avec un INR $< 2,5$ [32, 73] voire 3,0 [37], tant d'un point de vue des tests de coagulation que d'un point de vue clinique [31]. Quant à la stratégie libérale, elle est justifiée puisque 50% des transfusions sont prescrites pour un INR inférieur à 1,5 [73].

Ainsi, cette étude randomisée semble éthiquement acceptable, puisqu'il persiste une incertitude clinique.

ii) Processus de consentement

Afin de pouvoir inclure les patients rapidement en cas de saignement, il convient d'obtenir le consentement le plus tôt possible. Comme la population la plus à risque de saignement est la population post-opératoire, il faudrait que le consentement à participer à l'étude se fasse avant l'intervention. Cela permettrait de donner des informations en dehors d'une situation aiguë et de laisser le temps de réflexion aux parents.

Pour les patients qui présentent un saignement non-anticipé, il existe une disposition qui permet un consentement différé. En France, par exemple, l'article L. 1122-1-2 stipule que « *En cas de recherches impliquant la personne humaine à mettre en œuvre dans des situations d'urgence qui ne permettent pas de recueillir le consentement préalable de la personne qui y sera soumise, lorsqu'il est requis, le protocole présenté à l'avis du comité peut prévoir que le consentement de cette personne n'est pas recherché et que seul est sollicité celui des membres de sa famille ou celui de la personne de confiance, s'ils sont présents. Le protocole peut prévoir une dérogation à cette obligation dans le cas d'une urgence vitale immédiate qui est appréciée par ce comité. L'intéressé ou, le cas échéant, les membres de la famille ou la personne de confiance sont informés dès que possible et leur consentement, lorsqu'il est requis, leur est demandé pour la poursuite éventuelle de cette recherche. Ils peuvent également s'opposer à l'utilisation des données concernant la personne dans le cadre de cette recherche.* » Nous argumenterons qu'en cas d'hémorragie, le traitement doit être entrepris tout de suite. Si la famille n'est pas présente, il est justifié d'inclure le patient immédiatement. Le consentement sera recherché ultérieurement.

o. Implications

Les résultats de l'étude observationnelle montrent que 83% des transfusions de plasma sont administrées à des patients qui ont un INR $< 2,5$. Dès lors, si l'étude randomisée démontre qu'une stratégie transfusionnelle restrictive (pas de transfusion de plasma si INR $< 2,5$) est non-inférieure, voire supérieure, à une stratégie libérale, ceci pourrait réduire considérablement le nombre de transfusions de plasma en réanimation pédiatrique. L'aspect économique sera aussi évalué.

9. Autres perspectives de recherche

Il y a plusieurs autres perspectives de recherche.

Nous aimerions investiguer le risque de saignement. En effet, les tests usuels ne semblent pas satisfaisants pour évaluer le risque de saignement [33]. Il serait intéressant d'évaluer des nouveaux tests (thromboélastométrie, génération de thrombine, etc.) dans des situations cliniques à risque de saignement, tant médicales (insuffisance hépatique, sepsis) que chirurgicales (post-op de chirurgie cardiaque, ECMO, trauma).

Afin d'affiner par la suite les indications aux transfusions de plasma, nous aimerions aussi évaluer les tests de coagulations dans des situations où les patients sont traités par une anticoagulation, comme par exemple dans l'ECMO ou la dialyse, ou après transplantation hépatique.

Il nous semble également utile d'analyser les indications de transfusion de plasma dans le bloc opératoire. En effet, les saignements y sont très fréquents, mais la dynamique du saignement ne permet souvent pas de réaliser des tests de coagulation. Dès lors, il convient de comparer des stratégies transfusionnelles propres à cet environnement.

Enfin, nous aimerions étudier ultérieurement ces mêmes questions dans des populations néonatales et adultes.

10. Conclusions

Les transfusions de plasma sont un traitement fréquent en réanimation pédiatrique. Bien que ces transfusions semblent bénéfiques pour les patients avec un saignement massif, on ne connaît toujours pas les indications à transfuser du plasma dans des situations moins critiques.

L'objectif de ce travail de thèse était de déterminer la meilleure stratégie transfusionnelle de plasma en réanimation pédiatrique, en évaluant les risques et les bénéfices. La première étude présentée dans notre mémoire de thèse a dressé un état des lieux. Cette étude a permis de conclure que le plasma est souvent transfusé à des enfants qui ne saignent pas et qui ne sont pas à risque de saignement, et que, chez la grande majorité des patients, les transfusions de plasma n'ont que très peu d'effet sur les tests de coagulation. La deuxième étude a montré que les divers types de plasma actuellement sur le marché ont peut-être des effets différents, en terme de mortalité. La troisième étude a montré que les facteurs influençant la prescription de transfusions de plasma sont souvent des croyances non-fondées sur la capacité des transfusions de plasma à prévenir et arrêter le saignement, ce qui permet d'envisager des actions de sensibilisation et de formation aux bonnes pratiques transfusionnelles. Enfin, la quatrième étude a démontré que la mesure de la sévérité de la maladie, selon un score de défaillance multiviscérale, était adéquate dans une sous-population d'enfants en réanimation recevant des transfusions de plasma.

Ces quatre études (trois publications acceptées : O. Karam comme premier auteur ; une publication en révision : O. Karam comme deuxième auteur) nous ont donc permis d'esquisser le protocole de l'étude randomisée, qui devrait contribuer à répondre à la question de l'indication du plasma en réanimation pédiatrique.

Ce travail de thèse a également permis d'identifier de nouveaux axes de recherche, comme la quantification du saignement en réanimation, la recherche de tests de coagulation prédisant mieux le risque de saignement, le développement de nouveaux types de plasma, et la conception d'études plus fondamentales sur les mécanismes capables d'expliquer les observations cliniques des effets des transfusions de plasma.

11. Références

1. Lindeboom GA. The story of a blood transfusion to a Pope. *Journal of the history of medicine and allied sciences* 1954;9(4):455-9.
2. Crile G. The Technique of Direct Transfusion of Blood. *Annals of surgery* 1907;46(3):329-32.
3. Rous P, Turner JR. The Preservation of Living Red Blood Cells in Vitro : I. Methods of Preservation. *The Journal of experimental medicine* 1916;23(2):219-37.
4. Robertson OH. Transfusion With Preserved Red Blood Cells. *Bmj* 1918;1(2999):691-95.
5. Schmidt PJ. The plasma wars: a history. *Transfusion* 2012;52 Suppl 1:2S-4S.
6. Consensus conference. Fresh-frozen plasma. Indications and risks. *Jama* 1985;253(4):551-3.
7. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport Annuel Hémovigilance 2004, 2005:55.
8. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Rapport Annuel Hémovigilance 2014, 2015:93.
9. Puetz J, Witmer C, Huang Y-SV, et al. Widespread Use of Fresh Frozen Plasma in US Children's Hospitals Despite Limited Evidence Demonstrating a Beneficial Effect. *J Pediatr* 2012;160(2):210-15.
10. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 2013;104(4):342-9.
11. Jacobs JF, Baumert JL, Brons PP, et al. Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *The New England journal of medicine* 2011;364(20):1981-2.
12. Ewalenko P, Deloof T, Peeters J. Composition of fresh frozen plasma. *Critical Care Medicine* 1986;14(2):145-46.
13. Heiden M, Seitz R. Quality of therapeutic plasma-requirements for marketing authorization. *Thrombosis research* 2002;107 Suppl:S47-51.
14. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007:179-86.
15. Le ministre des finances et des comptes publics. Arrêté du 7 avril 2014 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles. Secondary Arrêté du 7 avril 2014 modifiant l'arrêté du 9 mars 2010 modifié relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles 2014. <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000028867487>.
16. Downes KA, Wilson E, Yomtovian R, et al. Serial measurement of clotting factors in thawed plasma stored for 5 days. *Transfusion* 2001;41(4):570.
17. Martinaud C, Ausset S, Deshayes AV, et al. Use of freeze-dried plasma in French intensive care unit in Afghanistan. *The Journal of trauma* 2011;71(6):1761-4; discussion 64-5.
18. Schneider SO, Rensing H, Graber S, et al. Impact of platelets and fresh frozen plasma in contrast to red cell concentrate on unstimulated and stimulated cytokine release in an in vitro model of transfusion. *Scand J Immunol* 2009;70(2):101-5.
19. Vamvakas EC, Blajchman Ma. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Reviews* 2007;21(6):327-48.

20. Masse M. Universal leukoreduction of cellular and plasma components: process control and performance of the leukoreduction process. *Transfus Clin Biol* 2001;8(3):297-302.
21. Seeger W, Schneider U, Kreusler B, et al. Reproduction of transfusion-related acute lung injury in an ex vivo lung model. *Blood* 1990;76(7):1438-44.
22. Weisbach V, Wanke C, Zingsem J, et al. Cytokine generation in whole blood, leukocyte-depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox sanguinis* 1999;76(2):100-06.
23. Mann KG. Thrombin generation in hemorrhage control and vascular occlusion. *Circulation* 2011;124(2):225-35.
24. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Transfusion de plasma thérapeutique - Argumentaire. 2012:1-71.
25. Fisher NC, Mutimer DJ. Central venous cannulation in patients with liver disease and coagulopathy--a prospective audit. *Intensive Care Med* 1999;25(5):481-5.
26. Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations. *J Thromb Haemost* 2010;8(9):1919-25.
27. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33(2):464-70.
28. Mitra B, Wasiak J, Cameron PA, et al. Early coagulopathy of major burns. *Injury* 2013;44(1):40-3.
29. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006;46(8):1279-85.
30. Etemadrezaie H, Baharvahdat H, Shariati Z, et al. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109(2):166-71.
31. Muller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al. Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial (CME). *Transfusion* 2015;55(1):26-35; quiz 25.
32. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006;126(1):133-39.
33. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005;45(9):1413-25.
34. Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clinical and laboratory haematology* 2005;27(2):81-90.
35. Oswald E, Stalzer B, Heitz E, et al. Thromboelastometry (ROTEM) in children: age-related reference ranges and correlations with standard coagulation tests. *British journal of anaesthesia* 2010;105(6):827-35.
36. Afshari a, Wikkels o A, Brok J, et al. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;3(3):CD007871.
37. Muller MC, Straat M, Meijers JC, et al. Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2015;13(6):989-97.
38. Karam O, Tucci M. Massive Transfusion in Children. *Transfusion medicine reviews* 2016.
39. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Annals of surgery* 2008;248(3):447-58.

40. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *Jama* 2015;313(5):471-82.
41. Pieters BJ, Conley L, Weiford J, et al. Prophylactic versus reactive transfusion of thawed plasma in patients undergoing surgical repair of craniosynostosis: a randomized clinical trial. *Paediatric anaesthesia* 2015;25(3):279-87.
42. Amsler L, Jutzi M. Hémovigilance - Rapport annuel 2014. Berne: Swissmedic, 2015.
43. Bolton-Maggs P, Cohen H, on behalf of the SHOT Steering Group. Annual SHOT report 2011, 2012.
44. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *British journal of haematology* 2004;126(1):11-28.
45. Rüesch M, Jutzi M. Hémovigilance Rapport annuel 2011. In: Swissmedic, ed., 2012:1-29.
46. Li G, Rachmale S, Kojicic M, et al. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion* 2011;51(2):338-43.
47. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Les oedèmes aigus pulmonaires de surcharge post-transfusionnels, 2013.
48. Toy P, Lowell C. TRALI--definition, mechanisms, incidence and clinical relevance. *Best practice & research Clinical anaesthesiology* 2007;21(2):183-93.
49. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox sanguinis* 2008;95(4):261-71.
50. Ogura H, Tanaka H, Koh T, et al. Priming, second-hit priming, and apoptosis in leukocytes from trauma patients. *The Journal of trauma* 1999;46(5):774-81; discussion 81-3.
51. Stainsby D, Jones H, Wells aW, et al. Adverse outcomes of blood transfusion in children: analysis of UK reports to the serious hazards of transfusion scheme 1996-2005. *British journal of haematology* 2008;141(1):73-79.
52. Engle RE, Bukh J, Alter HJ, et al. Transfusion-associated hepatitis before the screening of blood for hepatitis risk factors. *Transfusion* 2014;54(11):2833-41.
53. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36(4):1114-8.
54. Church G, Matthay Ma, Liu K, et al. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediat Crit Care Med* 2009;10(3):297-302.
55. Nacoti M, Cazzaniga S, Lorusso F, et al. The impact of perioperative transfusion of blood products on survival after pediatric liver transplantation. *Pediatric transplantation* 2012;16(4):357-66.
56. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood transfusion* 2009;7(2):132-50.
57. Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion* 2010;50(6):1227-39.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336(7652):1049-51.
59. Karam O, Tucci M, Combescure C, et al. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013(12):CD010654.
60. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004;44(9):1393-94.
61. Lauzier F, Cook D, Griffith L, et al. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007;35(7):1655-59.

62. Arnold DM, Lauzier F, Whittingham H, et al. A multifaceted strategy to reduce inappropriate use of frozen plasma transfusions in the intensive care unit. *J Crit Care* 2011;26(6):636e7-36e13.
63. Karam O, Tucci M, Lacroix J, et al. International survey on plasma transfusion practices in critically ill children. *Transfusion* 2014;54(4):1125-32.
64. Hacquard M, Lecompte T, Belcour B, et al. Evaluation of the hemostatic potential including thrombin generation of three different therapeutic pathogen-reduced plasmas. *Vox Sang* 2012;102(4):354-61.
65. Spinella PC, Frazier E, Pidcoke HF, et al. All plasma products are not created equal: Characterizing differences between plasma products. *The journal of trauma and acute care surgery* 2015;78(6 Suppl 1):S18-25.
66. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002;82(1):9-14.
67. Toussaint-Hacquard M, Coppo P, Soudant M, et al. Type of plasma preparation used for plasma exchange and clinical outcome of adult patients with acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: a French retrospective multicenter cohort study. *Transfusion* 2015;55(10):2445-51.
68. Labarere J, Bosson JL, Francois P, et al. [Propensity score analysis in observational research: application to a study of prophylaxis against venous thromboembolism]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne* 2008;29(3):255-8.
69. Cepeda MS, Boston R, Farrar JT, et al. Comparison of logistic regression versus propensity score when the number of events is low and there are multiple confounders. *American journal of epidemiology* 2003;158(3):280-7.
70. Zanutto EL. A Comparison of Propensity Score and Linear Regression Analysis of Complex Survey Data. *Journal of Data Science* 2006;4:67-91.
71. Simmering J. The Problem with Propensity Scores. Secondary The Problem with Propensity Scores 2015. <https://www.r-bloggers.com/the-problem-with-propensity-scores/>.
72. Etablissement Français du Sang. Réponses de l'EFS aux questions posées par la SFVTT. Secondary Réponses de l'EFS aux questions posées par la SFVTT 2016. <http://www.sfvtt.org/wp-content/uploads/2016/04/R%C3%A9ponses-de-lEFS-Si%C3%A8ge-aux-questions-pos%C3%A9es-par-la-SFVTT.pdf>.
73. Karam O, Demaret P, Shefler A, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(12):1395-402.
74. 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. *The New England journal of medicine* 1999;340(6):409-17.
75. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med* 2001;345(19):1368-77.
76. Young D, Lamb SE, Shah S, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2013;368(9):806-13.
77. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine* 2006;354(5):449-61.
78. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *The New England journal of medicine* 2016;375(12):1119-30.

79. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, et al. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2016;17(1):2-9.
80. Higgins TL, Teres D, Copes WS, et al. Assessing contemporary intensive care unit outcome: an updated Mortality Probability Admission Model (MPM0-III). *Crit Care Med* 2007;35(3):827-35.
81. Anglin CO, Spence JS, Warner MA, et al. Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *Journal of neurosurgery* 2013;118(3):676-86.
82. Jouvet PA, Payen V, Gauvin F, et al. Weaning children from mechanical ventilation with a computer-driven protocol: a pilot trial. *Intensive care medicine* 2013;39(5):919-25.
83. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *The New England journal of medicine* 2007;356(16):1609-19.
84. Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA, et al. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *J Pediatr* 2014;164(1):72-77 e2.
85. Orwoll BE, Spicer AC, Zinter MS, et al. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study. *Critical care* 2015;19:435.
86. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, et al. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986;14(4):271-74.
87. Proulx F, Fayon M, Farrell Ca, et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109(4):1033-37.
88. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, et al. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2005;6(1):2-8.
89. Villeneuve A, Joyal JS, Proulx F, et al. Multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children: clinical value of two lists of diagnostic criteria. *Ann Intensive Care* 2016;6(1):40.
90. Leteurtre S, Martinot a, Duhamel a, et al. Development of a Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score: Use of Two Strategies. *Medical Decision Making* 1999;19(4):399-410.
91. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003;362(9379):192-7.
92. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, et al. PELOD-2: An Update of the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med* 2013;41(7):1761-73.
93. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013;14(3):261-67.
94. Rambaud J, Guellec I, Leger PL, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock. *Indian J Crit Care Med* 2015;19(10):600-5.
95. Mtaweh H, Kochanek PM, Carcillo JA, et al. Patterns of multiorgan dysfunction after pediatric drowning. *Resuscitation* 2015;90:91-6.
96. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain* 2014;137(Pt 5):1429-38.

97. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med* 2003;29(2):278-85.
98. Matthews CE, Goonasekera C, Dhawan A, et al. Validity of pediatric index of mortality 2 (PIM2) score in pediatric acute liver failure. *Critical care* 2014;18(6):665.
99. Fujii T, Uchino S, Takinami M, et al. Validation of the Kidney Disease Improving Global Outcomes criteria for AKI and comparison of three criteria in hospitalized patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014;9(5):848-54.
100. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
101. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2011;39(1):163-9.
102. Neff LP, Cannon JW, Morrison JJ, et al. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. *The journal of trauma and acute care surgery* 2015;78(1):22-8; discussion 28-9.
103. British Committee for Standards in Haematology, Stainsby D, MacLennan S, et al. Guidelines on the management of massive blood loss. *British journal of haematology* 2006;135(5):634-41.
104. Hirsh J, Poller L. The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems. *Archives of internal medicine* 1994;154(3):282-8.
105. Spitalnik SL, Triulzi D, Devine DV, et al. 2015 proceedings of the National Heart, Lung, and Blood Institute's State of the Science in Transfusion Medicine symposium. *Transfusion* 2015;55(9):2282-90.
106. Buyse M. Centralized treatment allocation in comparative clinical trials. *Applied Clinical Trials* 2000;9(6):32-37.
107. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *The Journal of trauma* 2009;67(2):221-27.
108. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, et al. Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Critical care* 2015;19:324.
109. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47(1):207-14.
110. Rebulla P, Finazzi G, Marangoni F, et al. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *The New England journal of medicine* 1997;337(26):1870-5.
111. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *The New England journal of medicine* 2015;372(15):1410-8.
112. Fergusson Da, Hebert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;308(14):1443-51.

12. Annexes

a. Annexe 1

Indications and effects of plasma transfusions in critically ill children

Oliver Karam^{1,2}, Pierre Demaret³, Alison Shefler⁴, Stéphane Leteurtre^{2,5}, Philip C. Spinella⁶, Simon J. Stanworth⁷, Marisa Tucci⁸; on behalf of the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG), Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI), BloodNet, and the PlasmaTV Investigators*

¹Pediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ²EA 2694, Public Health: Epidemiology and Quality of Care, University of Lille-Nord-de-France, Lille, France; ³Pediatric Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Chrétien Liège, Liège, Belgium; ⁴Pediatric Intensive Care Unit, Oxford University Hospitals, Oxford, United Kingdom; ⁵Pediatric Intensive Care Unit, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Lille, Lille, France; ⁶Pediatric Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, Missouri; ⁷National Health Service Blood and Transplant, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; and ⁸Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

*A complete list of members may be found before the beginning of the References.

At a Glance Commentary:

Scientific Knowledge on the Subject: Plasma transfusions are frequently prescribed for critically ill children, although most clinical uses of plasma are not evidence-based.

What This Study Adds to the Field: Our data indicate that a third of transfused patients were not bleeding and had no planned procedure. Furthermore, plasma transfusion only corrected coagulation tests for patients with severe coagulopathy.

Abstract

Rationale: Plasma transfusions are frequently prescribed for critically ill children, although their indications lack strong evidence base. Plasma transfusions are largely driven by physician conceptions of need and these are poorly documented in pediatric intensive care patients.

Objective: To identify patient characteristics and characterize indications leading to plasma transfusions in critically ill children and to assess the effect of plasma transfusions on coagulation tests.

Methods: Point-prevalence study in 101 pediatric intensive care units in 21 countries, on six pre-defined weeks. All critically ill children admitted to a participating unit were included if they received at least one plasma transfusion.

Main results: During the six study weeks, 13192 children were eligible among whom 443 (3.4%) receiving at least one plasma transfusion were included. The primary indications for plasma transfusion were critical bleeding in 22.3%, minor bleeding in 21.2%, planned surgery or procedure in 11.7%, and high risk of post-operative bleeding in 10.6%. No bleeding or planned procedures were reported in 34.1%. Prior to plasma transfusion, the median International Normalized Ratio (INR) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) values were 1.5 and 48, respectively. After plasma transfusion, the median INR and aPTT changes were -0.2 and -5, respectively. Plasma transfusion significantly improved INR only in patients with a baseline INR >2.5.

Conclusions: A third of transfused patients were not bleeding and had no planned procedure. Additionally, in most patients, coagulation tests are not sensitive to increases in coagulation factors resulting from plasma transfusion. Studies assessing appropriate plasma transfusion strategies are urgently needed.

Introduction

Although plasma transfusions are frequently prescribed worldwide, the indications for their use remain unclear. In 2011, 3,882,000 plasma units were transfused in the United States in adults and children [1]. According to US pediatric health information administrative databases, nearly 3% of all recorded pediatric admissions receive a plasma transfusion during their hospital stay [2]. In France, administration of plasma has increased by more than 40% over the last ten years, often in clinical situations where the biological and/or clinical criteria do not seem to justify its use [3]. Experts recommend plasma transfusions mainly in the context of massive transfusion and in case of bleeding associated with documented abnormal coagulation tests [4, 5].

In massively bleeding patients, observational data suggest that early use of plasma and platelets seems to be associated with improved outcomes in patients with life-threatening bleeding [6]. However, in a less critical clinical context, adult and pediatric epidemiological studies have shown an independent association between plasma transfusion and development of nosocomial infections [7, 8], acute respiratory distress syndrome [9-11] multiple organ failure [8, 11] and mortality [12]. Therefore, it might seem important to determine when the benefits outweigh the side effects, especially as previous studies have already shown that plasma transfusions failed to correct mildly abnormal coagulation tests [13-15]. There is no specific pediatric data on this issue. However, the increased morbidity associated with plasma transfusions in observational studies might be due to unrecognized biases, as plasma might be given to sicker patients.

Plasma transfusions are frequently administered to correct abnormal coagulation tests [16] which are often viewed as predicting a risk of bleeding although Segal et al have shown that abnormal coagulation tests are not associated with increased risk of bleeding in most procedures [17]. In 2007, Lauzier et al reported that plasma transfusions were often administered to critically ill adults who were not bleeding and who did not require an invasive procedure/surgery [18]. In 2011, Stanworth et al reported that half of the plasma transfused in the UK was given to non-bleeding patients [15]. These practices are not in accordance with the guidelines for the use of frozen plasma published by expert committees [4, 5]. This might lead to a significant waste, especially as blood availability is already a major concern.

There are few published reports of the reasons for plasma transfusion in children. A recent pediatric international survey showed an important heterogeneity in plasma transfusion thresholds and strategies [19], with two-thirds of responding pediatric critical care physicians stating that they prescribe plasma transfusions for non-bleeding critically ill children. This marked heterogeneity in plasma transfusion patterns might be due to the absence of randomized controlled trials (RCTs) that could guide plasma transfusion strategies [20].

This point-prevalence study is part of a larger undertaking that aims to design a RCT to address optimal plasma transfusion strategies in critically ill children [8, 19, 20]. Our primary objectives were to identify the characteristics and clinical situations resulting in plasma transfusion and to evaluate changes in coagulation laboratory values resulting from the initial plasma transfusion in critically ill children.

Methods

Study sites and population

This point-prevalence study is an international multicenter cross-sectional observational study carried out in 101 Pediatric Intensive Care Units (PICUs) in 21 countries. Clinical sites were recruited through several research networks including BloodNet of the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network (PALISI), the Canadian Critical Care Trials Group (CCCTG), the European Society of Pediatric Neonatal Intensive Care (ESPNIC), the UK Pediatric Intensive Care Society (PICS), the Groupe Francophone de Réanimation et Urgences Pédiatriques (GFRUP), and

the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS), as well as through personal contacts made by the study investigators. For each study site, six one-week periods were randomly predefined over six consecutive months (April to September 2014). Within each week, screening was done and data were collected on 5 days (Monday to Friday, from midnight to midnight).

All critically ill children aged 3 days to 16 years old admitted to a participating PICU on one of the 30 study days were considered eligible. Any eligible patient for whom at least one plasma transfusion was administered on any study day was included unless one of the exclusion criteria (i.e. plasmapheresis and gestational age less than 37 weeks at the time of PICU admission) was present. If a patient was readmitted within 24 hours of PICU discharge, this was considered part of the same admission.

Outcome definitions

The *primary outcome* was the primary indication for the first plasma transfusion and the coagulation tests prior to that transfusion. We only considered plasma transfusions, but not cryoprecipitate, albumin, or infusions of specific coagulation factors.

Clinical indications were categorized as follows:

A) Critical bleeding: massive bleeding (transfusion of all blood products > 80 ml/kg within 24 hours), bleeding in specific sites (intra-cranial, intra-ocular, retroperitoneal, intra-spinal, pericardial, non-traumatic intra-articular); or bleeding requiring a surgical intervention or drainage (e.g. hemothorax requiring drainage) [21]

B) Minor bleeding: minor surgical bleeding (wound, drain, etc.) or minor non-surgical bleeding (endotracheal tube secretions, nasogastric tube, urine, etc.)

C) Planned surgery or procedures (central venous catheter, pleural drain, etc.)

D) High risk of post-operative bleeding (as defined by the intensivist)

E) No bleeding, no planned procedure (hypovolemia, abnormal coagulation tests, factor or component replacement, at high risk of bleeding due to non-surgical reasons, etc.)

The *secondary outcome* was the changes in coagulation tests that occurred after the first plasma transfusion.

We also collected data on the transfusion itself, such as the product that had been used [Fresh-Frozen Plasma (FFP), Frozen Plasma (FP), Mirasol-treated Plasma, Solvent/Detergent Plasma (SD plasma)] [22], the rate and volume of the transfusion.

Description and clinical outcome of the population was studied using daily Pediatric Logistic Organ Dysfunction (PELOD)-2 score [23], length of mechanical ventilation, PICU length of stay, and PICU mortality. Because the PELOD-2 score is predictive of mortality when measured on certain specific days, we collected patient data on days 1 (first transfusion), 2, 5, 8, and 12 of PICU stay [24]. Length of mechanical ventilation, PICU length of stay, and PICU mortality were censored 28 days after the end of the enrollment period.

Ethics approval

This study was approved by ethics committees or boards at all sites. Five centers (two in Canada, one in Denmark, Italy and Norway) required to obtain individual patient written consent. French and Belgian sites provided study information in the PICU waiting room, with an opt-out (or passive) consent. The ethics committees or boards of all other sites did not require individual consent.

Sample size

The sample size was calculated to attain a precision of $\pm 5\%$ of the proportion of patients in whom plasma was transfused despite the fact they were non-bleeding and without planned invasive procedures. The estimated proportion was 34%, based on previously reported data in critically ill adults [18]. Based on these assumptions, the study aimed to enroll 339 critically ill children who received at least one plasma transfusion.

Statistical analysis

Descriptive statistics are reported as mean $\pm$ standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), or proportions with their 95%CI.

We assessed the association between the indication for plasma transfusion and the different variables (demographic data, coagulation tests, clinical outcome measures) with a Pearson Chi-Square test (for dichotomous variables) and a one-way ANOVA test for continuous variables. We assessed the difference between coagulation test results drawn before and after plasma transfusion using the Wilcoxon signed rank test. Coagulation test cut-offs were determined incrementally, using the Wilcoxon signed rank test, by steps of 0.5 and 5 for International Normalized Ratio (INR) and activated partial thromboplastin time (aPTT), respectively. We also assessed the association between plasma transfusion dose and change in coagulation tests using a one-way ANOVA, after categorizing the doses. Correlations between non-normally distributed variables were assessed with Spearman's correlation test.

All tests were 2-sided, with an alpha level of 0.05. All statistical analyses were performed with SPSS version 20 for Mac (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Frequency and description of the population

One hundred and one PICUs from 21 countries participated in this study, from April to September 2014. Fifty-six centers were in Europe, 35 in North America, 5 in Oceania, 3 in Asia, and 2 in South America. The median number of beds per PICU was 13 (IQR 10-22).

Over the 30 study days, 13,192 patients were admitted and hence eligible. Per PICU, the median number of patients already admitted at the beginning of a study week was 9 (IQR 5-13) and the median number of new admissions on each study day was 2 (IQR 1-3).

Only one patient was not enrolled because written consent was not obtained. Plasma transfusions were observed in 443 patients (3.4%, 95%CI 3.1-3.7). The median length of PICU stay prior to the first plasma transfusion was 1 day (IQR 0-5).

Table 1 describes the baseline characteristics of included patients. The median age and weight were 1 year (IQR 0.2-6.4) and 9.1 kg (IQR 4.0-21.0), respectively. 43% were males. The median PELOD-2 score was 7 (IQR 5-10).

The center which included the largest number of patients contributed 11.1% of the results. Fifteen centers (15/101, 14.8%) did not transfuse plasma during their six study weeks.

Indications for plasma transfusion

The primary indication for plasma transfusion was critical bleeding in 22.3% of patients (95%CI 18.7-26.5), minor bleeding in 21.2% (95%CI 17.78-25.3), planned surgery or procedure in 11.7% (95%CI 9.1-15.7), and high risk of post-operative bleeding in 10.6% (95%CI 8.0-14.0). No bleeding or planned procedures were reported in 34.1% of patients (95%CI 29.8-38.6) (Fig.1). Among the latter, 68.3% (95%CI 60.4-75.1) were transfused to correct abnormal coagulation tests, 13.2% (95%CI 8.7-19.6) were considered at high risk of bleeding due to their medical condition, 12.6% (95%CI 8.2-18.8) were transfused to treat hypovolemia, and 6.0% (95%CI 3.2-10.9) were transfused to replace losses (ascites, chylothorax or antithrombin deficiency).

Forty-eight patients received plasma while on Extracorporeal Life Support (ECLS); 12 of these (25%) received plasma for critical bleeding. Six (13%) received plasma as part of an ongoing trial (NCT01903863).

Coagulation tests before plasma transfusion

Coagulation tests were performed prior to the first plasma transfusion in 96.4% of the patients. Prothrombin Time (PT) was measured in seconds and in percentage in 59.1% and 23.3% of the patients, respectively. INR and aPTT were measured in 74.0% and 90.3% of patients, respectively. The median time between sampling for coagulation tests and initiation of plasma transfusion was 3.5 hours (IQR 1.7-6.5).

The median results for INR and aPTT were 1.5 (IQR 1.3-2.0) and 48 (IQR 36-75), respectively. Thirty percent of patients transfused were not bleeding, had no planned procedure, and had an INR < 1.5.

Thromboelastography (TEG) was performed in seven centers (located in three countries: Denmark, United Kingdom and USA) on 13 (2.9%) patients. Rotational Thromboelastometry (ROTEM) was performed in four centers (located in Belgium, France, Italy, and Switzerland) on 7 (1.6%).

Plasma transfusions

At the time of the first plasma transfusion, Fresh-Frozen Plasma was given to 75% of the patients, whereas Solvent/Detergent Plasma and Frozen Plasma were given in 14% and 6%, respectively. Physicians were not aware of the type of plasma in 5% of transfusions. The median dose of plasma was 11 ml/kg (IQR 9.7-15.1). Plasma was transfused over a median time of 60 minutes (IQR 30-104). The median dose and median transfusion rate were not significantly higher for patients with critical bleeding ($p=0.10$).

Coagulation tests after plasma transfusion

Coagulation tests were performed after the first plasma transfusion in 89.4% of patients. The median time between the end of the plasma transfusion and sampling for coagulation tests was 4.0 hours (IQR 1.7-8.2).

The median results for INR and aPTT were 1.4 (IQR 1.2-1.7) and 41 (IQR 33-59), respectively. The median INR and aPTT changes are -0.2 (IQR -0.4 to 0, $n=281$, $p<0.001$) and -5 (IQR -17 to 2, $n=356$, $p<0.001$), respectively (Fig. 2).

After plasma transfusions, TEG and ROTEM were performed in 7 (1.6%) and 4 (0.9%) patients, respectively.

Changes in INR and aPPT values compared to baseline are shown in Figures 3A and 3B. The median INR change after transfusion was -0.1 (IQR -0.3 to 0) for 273 children (83%) with a baseline INR value < 2.5 and -1.1 (IQR -2.0 to -0.4) for 55 children (17%) with a baseline INR value ≥ 2.5 ($p<.0001$). The median aPTT change after transfusion was -2 (IQR -7 to -3) for 249 children (62%) with a baseline aPTT value < 60 sec and -22 (IQR -44 to -5) for 151 children (38%) with a baseline aPTT value ≥ 60 sec ($p<.0001$).

Effect of plasma dose

Figure 4 shows how the plasma dose transfused modified INR and aPTT values according to baseline. A dose-response relationship was observed only in children with a baseline INR ≥ 2.5 (Spearman's Rho coefficient -0.47, $p<0.001$).

Clinical outcome

Median length of mechanical ventilation was 5 days (IQR 1-16) and median PICU length of stay was 10 days (IQR 4-24) in our study population. Table 2 shows that there were no statistically significant variations according to the primary indication for plasma transfusion. PICU mortality was 26.9% (119/443, 95%CI 23-31).

Discussion

In this large international observational study, we examined the indications of plasma transfusions in critically ill children and their effects on coagulation tests. We found that 34% of patients who receive plasma were neither bleeding nor being prepared for a procedure, whereas only 22% receive plasma for critical bleeding.

Clinically significant decrease in INR and aPTT values were only noted for INR values > 2.5 or aPTT values > 60 sec. These findings underscore that when the INR is only mildly prolonged, the assay is not sensitive to the increase in coagulation factors resulting from transfusion. It must be recognized that coagulation tests may not be the most appropriate measure of plasma transfusion

efficacy, as they fail to predict bleeding [17]. Unfortunately, alternative laboratory measures to better ascertain this do not exist at the present time.

In 2004, Dzik et al reported that the most common purpose of plasma transfusion in adults was to «prepare» a patient with an elevated INR for invasive procedures [16]. In 2007, Lauzier et al also showed that plasma transfusions were often administered to critically ill adults who were not bleeding; 33.7% of plasma orders were for non-bleeding patients with no planned invasive procedures [18]. Our study shows very similar results; 34.1% of patients transfused with plasma were not bleeding and had no planned invasive procedures.

The effect of plasma transfusions on coagulation tests has been described in adults. In 121 patients with moderately abnormal coagulation tests ($\text{INR} < 1.85$), the post-transfusion INR value decreased to below 1.1 in only 0.8% of this mixed surgical and medical intensive care patient population [13]. In another study, Holland et al showed that plasma transfusion did not correct INR levels < 2.0 - 2.5 in 103 adult patients who received 174 transfusions [14]. These studies demonstrate the inability of the INR to document the effect of plasma infusions at INR values commonly encountered in critical care patients. Similar results have also been reported by Stanworth et al [15]. Our study shows that only severely abnormal coagulation tests are improved by plasma transfusions and that this association was non-linear. This is likely due to the exponential relationship between coagulation factor concentration and coagulation test results [25]. Our results suggest that a mild to moderate elevation of the INR in a non-bleeding patient is not a worthwhile target for intervention.

Despite improvements in the management of blood products, some modeling suggests that blood availability could become a major concern in the next 5-10 years due to increasing demand in certain patient populations [26] which in turn justifies the rationalization of blood product (including plasma) transfusions. More specifically, in order to ensure the best use of blood products and to reduce unnecessary transfusion, it is important to ascertain whether transfusing critically ill but non-bleeding patients with a baseline $\text{INR} < 2.5$ is appropriate. Indeed, it is possible that there are some benefits, which are not measured by coagulation tests. Furthermore, these cut-offs are based on observational data, and might not truly reflect the efficacy of plasma transfusions, which could only be tested in a randomized controlled trial. Nonetheless, it seems obvious that a more restrictive transfusion strategy could considerably reduce the unnecessary use of plasma, which would allow for more appropriate resource utilization where truly needed.

This is the largest prospective observational study on plasma transfusions in critically ill children, both in terms of number of patients and in terms of PICUs. Worldwide enrollment enhances external validity. This study also avoided selection bias, as all but one eligible patients were enrolled. Definitive conclusions cannot be drawn but meaningful hypotheses have been generated. Our findings reveal certain very striking observations that suggest overuse of plasma in certain clinical contexts. The data will allow us to design a future RCT to evaluate these hypotheses.

Some limitations must be recognized. The design of our study does not permit comparison between patients transfused and not transfused with plasma. This was not the purpose of our study as data collection was limited only to patients who received plasma (prevalent cases) and not to the much larger group of patients who did not receive plasma. The patients in our study were sicker than those in a general PICU population, as our median PELOD-2 score and mortality rate were 7 (IQR 5-10) and 26.6%, respectively, compared to 4 (2-7) and 6.0% in a large PICU population [23]. This may reflect the fact that plasma was given mainly to sicker patients. Although we enrolled virtually all patients admitted in the participating PICUs, there might have been a selection bias for centers themselves, as some sites with specific transfusion strategies might have been less keen to participate. The limited data collected did not include information on co-interventions, such as heparin, antithrombin, coagulation factor concentrates, vitamin K, or platelet administration. Finally, mortality was higher than anticipated in our patient cohort. It is therefore possible we underestimated the burden of rapidly fatal disease, as we did not measure ventilator-free days but only the length of mechanical ventilation.

This international observational study shows that non-bleeding patients represent more than half of the critically ill children receiving plasma transfusions. Commonly used coagulation tests are not sensitive to the effects of plasma transfusion for the majority of patients transfused. Studies assessing appropriate plasma transfusion strategies are urgently needed.

Acknowledgments

We would like to thank all of the PlasmaTV investigators for their tremendous work. We would also like to thank the Plateforme de Recherche Clinique of the Department of Pediatrics, Geneva University Hospital, for their help with this study. We are also grateful to Alan Timmouth, Daniel Levin, Douglas Willson, Kusum Menon and Neil Blumberg for their very helpful comments on the manuscript.

PlasmaTV investigators: **Australia** : Warwick Butt, Carmel Delzoppo, Kym Bain (Royal Childrens Hospital, Melbourne) ; Simon Erickson, Nathan Smalley (Princess Margaret Hospital for Children, Perth) ; Tavey Dorofaeff, Debbie Long (Royal Childrens Hospital, Brisbane) ; Nathan Smalley, Greg Wiseman (Townsville Hospital, Townsville). **Belgium** : Stéphan Clément de Cléty, Caroline Berghe (Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels) ; Annick de Jaeger (Princess Elisabeth Children's University Hospital, Ghent) ; Pierre Demaret, Marc Trippaerts (CHC-CHR, Liège) ; Ariane Willems, Shancy Rooze (Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Brussels) ; Jozef De Dooy (Antwerp University Hospital, Edegem). **Canada** : Elaine Gilfoyle, Lynette Wohlgemuth (Alberta Children's Hospital, Calgary, AB) ; Marisa Tucci, Mariana Dumitrascu (CHU Sainte-Justine, Montréal, QC) ; Davinia Withington, Julia Hickey (Montreal Children's Hospital, Montreal, QC) ; Karen Choong, Lois Sanders (McMaster Children's Hospital, Hamilton, ON) ; Gavin Morrison (IWK Health Centre, Halifax, NS) ; Janice Tijssen (Children's Hospital, London Health Sciences Centre, London, ON) ; David Wensley, Gordon Krahn (British Columbia Children's Hospital, Vancouver, BC) ; Marc-Andre Dugas, Louise Gosselin (Centre Mère Enfant Soleil, CHU de Québec, Québec, QC) ; Miriam Santschi (CHUS, Sherbrooke, QC). **Chile** : Bettina Von Dessauer, Nadia Ordenes (Hospital De Niños Roberto Del Río, Santiago). **Denmark** : Arash Afshari, Lasse Hoegh Andersen, Jens Christian Nilsson, Mathias Johansen, Anne-Mette Baek Jensen (Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen). **Ecuador** : Santiago Campos Mino, Michelle Grunauer (Hospital de los Valles, Universidad San Francisco de Quito, Quito). **France** : Nicolas Joram (Hôpital mère enfant, Nantes) ; Nicolas Roulet-Renoleau (Hôpital Gatién de Clocheville, CHU Tours, Tours) ; Etienne Javouhey, Fleur Cour-Andlauer, Aurélie Portefaix (Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon) ; Olivier Brissaud, Julie Guichoux (Hôpital des Enfants, Bordeaux) ; Valérie Payen (CHU Grenoble, Grenoble) ; Pierre-Louis Léger (Hôpital Armand-Trousseau, Paris) ; Mickael Afanetti (Hopitaux Pédiatriques CHU Lenval, Nice) ; Guillaume Mortamet (Hopital Necker, Paris) ; Matthieu Maria (Hôpital d'Enfants CHRU de Nancy, Nancy) ; Audrey Breining (Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg) ; Pierre Tissieres (Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris) ; Aimée Dorkenoo (CHRU Lille, Lille) ; Anna Deho (Hopital Robert Debré, Paris). **Germany** : Harry Steinherr (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover). **Greece** : Filippia Nikolaou (Athens Children Hospital P&A Kyriakou, Athens). **Italy** : Anna Camporesi (Children Hospital Vittore Buzzi, Milano) ; Federica Mario (Department of Women's and Children's Health, Padua). **Japan** : Tatsuya Kawasaki, Shinya Miura (Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka City). **New Zealand** : John Beca, Miriam Rea, Claire Sherring, Tracey Bushell (Starship Children's Hospital, Auckland). **Norway** : Gunnar Bentsen (Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo). **Portugal** : Alexandra Dinis (Hospital Pediátrico – CHUC, Coimbra) ; Gabriela Pereira (UCIP Hospital Dona Estefânia, Lisbon) ; Marisa Vieira (Hospital de Santa Maria, Lisbon) ; Marta Moniz (Hospital Prof. Dr Fernando Fonseca, Amadora). **Saudi Arabia** : Saleh Alshehri (King Saud Medical City, Riyadh) ; Manal Alasnag, Ahmad Rajab (King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah). **Slovakia** : Maria Pisarcikova (DFN Kosice, Kosice). **Spain** : Iolanda Jordan (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona) ; Joan Balcells (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) ; Antonio Perez-Ferrer, Jesús de Vicente Sánchez, Marta Vazquez Moyano (La Paz University Hospital, Madrid) ; Antonio Morales Martinez (Malaga Regional University Hospital, Malaga) ; Jesus Lopez-Herce, Maria Jose Solana (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) ; Jose Carlos Flores González (Puerta del Mar University Hospital, Cadiz) ; Maria Teresa Alonso (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) ; Manuel Nieto Faza (Hospital Universitario Cruces, Bilbao). **Switzerland** : Marie-Hélène Perez, Vivianne Amiet (CHUV, Lausanne) ; Carsten Doell (Kinderspital Zürich, Zürich) ; Alice Bordessoule (Geneva University

Hospital, Geneva). **The Netherlands** : Suzan Cochius-den Otter, Berber Kapitein (Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Rotterdam) ; Martin Kneyber (Beatrix Children's Hospital, Groningen). **United Kingdom** : Joe Brierley, Vanessa Rea, Stephen McKeever (Great Ormond Street, London) ; Andrea Kelleher (Royal Brompton Hospital, London) ; Barney Scholefield, Anke Top, Nicola Kelly, Satnam Virdee (Birmingham Children's Hospital, Birmingham) ; Peter Davis, Susan George (Bristol Royal Hospital for Children, Bristol) ; Kay C Hawkins, Philip Hudnott, Victoria Brown (Royal Manchester Children's Hospital, Manchester) ; Kim Sykes (University Hospital Southampton, Southampton) ; Richard Levin, Isobel MacLeod (Yorkhill Children's Hospital, Glasgow) ; Marie Horan, Petr Jirasek (Alder Hey Children's hospital, Liverpool) ; David Inwald, Amina Abdulla, Sophie Raghunanan (Imperial College Healthcare, London) ; Bob Taylor (Royal Belfast Hospital for Sick Children, Belfast) ; Alison Shefler, Hannah Sparkes (Oxford University Hospitals, Oxford). **USA** : Sheila Hanson, Katherine Woods, David Triscari, Kathy Murkowski (Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI) ; Caroline Ozment (Duke University, Durham, NC) ; Marie Steiner, Dan Nerheim, Amanda Galster (University of Minneapolis, Minneapolis, MN) ; Renee Higginson, LeeAnn Christie (Dell Children's Medical Center, Austin, TX) ; Phil Spinella, Daniel Martin, Liz Rourke (Washington University in St. Louis, Saint Louis, MO) ; Jennifer Muszynski, Lisa Steele, (Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH) ; Samuel Ajizian, Michael McCrory (Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC) ; Kevin O'Brien, Christopher Babbitt, Erin Felkel, Glenn Levine (Miller Children's Hospital Long Beach, Long Beach, CA) ; Edward J Truemper, Mabelle Zink (Children's Hospital and Medical Center, Omaha, NE) ; Marianne Nellis (NYPH - Weill Cornell Medical College, New York, NY) ; Neal J Thomas, Debbie Spear (Penn State Hershey Children's Hospital, Hershey, PA) ; Barry Markovitz, Jeff Terry, Rica Morzov (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA) ; Vicki Montgomery, Andrew Michael, Melissa Thomas (University of Louisville and Kosair Children's Hospital, Louisville, KY) ; Marcy Singleton, Dean Jarvis, Sholeen Nett (Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH) ; Douglas Willson, Michelle Hoot (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA) ; Melania Bembea, Alvin Yiu (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ; David McKinley, Elizabeth Scarlett, Jennifer Sankey, Minal Parikh (Geisinger, Danville, PA) ; E. Vincent S. Faustino (Yale School of Medicine, New Haven, CT) ; Kelly Michelson, Jay Rillinger, Laura Campbell (Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL) ; Shira Gertz (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ) ; Jill M. Cholette (University of Rochester, Rochester, NY) ; Asumthia Jeyapalan (Holtz Children's Hospital-Jackson Memorial Hospital, Miami, FL) ; Margaret Parker (Stony Brook University, Stony Brook, NY) ; Scot Bateman, Amanda Johnson (UMass Memorial Children's Medical Center, Worcester, MA).

References

1. United States Department of Health and Human Services. 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report; 2013.
2. Puetz J, Witmer C, Huang YS, Raffini L. Widespread use of fresh frozen plasma in US children's hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect. *J Pediatr* 2012; 160: 210-215 e211.
3. Djoudi R. [Transfusion of plasma: products-indications]. *Transfus Clin Biol* 2013; 20: 47-54.
4. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, Williamson LM. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126: 11-28.
5. Liunbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, Piccoli P, Rossetti G. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7: 132-150.
6. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber Ma, Gonzalez Ea, Pomper GJ, Perkins JG, Spinella PC, Williams KL, Park MS. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg* 2008; 248: 447-458.
7. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008; 36: 1114-1118.

8. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, Rimensberger PC, Tucci M. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 2013; 104: 342-349.
9. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2667-2671.
10. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, Hubmayr RD, Gajic O. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131: 1308-1314.
11. Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, Minei JP, Harbrecht BG, Moore EE, Cuschieri J, Maier RV, Billiar TR, Peitzman AB. Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009; 67: 221-227; discussion 228-230.
12. Church GD, Matthay MA, Liu K, Milet M, Flori HR. Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10: 297-302.
13. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH. Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46: 1279-1285.
14. Holland LL, Brooks JP. Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 133-139.
15. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, Laffan M, New H, Murphy MF, Allard S. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011; 51: 62-70.
16. Dzik W, Rao A. Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion* 2004; 44: 1393-1394.
17. Segal JB, Dzik WH. Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45: 1413-1425.
18. Lauzier F, Cook D, Griffith L, Upton J, Crowther M. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35: 1655-1659.
19. Karam O, Tucci M, Lacroix J, Rimensberger PC. International survey on plasma transfusion practices in critically ill children. *Transfusion* 2014; 54: 1125-1132.
20. Karam O, Tucci M, Combescure C, Lacroix J, Rimensberger PC. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD010654.
21. Arnold DM, Donahoe L, Clarke FJ, Tkaczyk AJ, Heels-Ansdell D, Zytaruk N, Cook R, Webert KE, McDonald E, Cook DJ. Bleeding during critical illness: a prospective cohort study using a new measurement tool. *Clin Invest Med* 2007; 30: E93-102.
22. Labarinas S, Arni D, Karam O. Plasma in the PICU: why and when should we transfuse? *Annals of intensive care* 2013; 3: 1-1.
23. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Reanimation et d'Urgences Pédiatriques. PELOD-2: an update of the PEdiatric logistic organ dysfunction score. *Crit Care Med* 2013; 41: 1761-1773.
24. Leteurtre S, Duhamel A, Grandbastien B, Proulx F, Cotting J, Gottesman R, Joffe A, Wagner B, Hubert P, Martinot A, Lacroix J, Leclerc F. Daily estimation of the severity of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill children. *CMAJ* 2010; 182: 1181-1187.
25. Kor DJ, Stubbs JR, Gajic O. Perioperative coagulation management--fresh frozen plasma. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2010; 24: 51-64.
26. Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet* 2013; 381: 1866-1875.

Tables

Table 1: Demographic data according to primary indication for plasma transfusion

	Critical bleeding (n=99)	Minor bleeding (n=94)	Planned procedure (n=52)	High risk of post-operative bleeding (n=47)	No bleeding, no procedure (n=151)	p
Gender [male], n (%)	40 (40%)	39 (41%)	20 (38%)	15 (32%)	75 (50%)	0.21
Age [years], median (IQR)	4.0 (0.25-11.1)	1.7 (0.25-7.6)	2.0 (0.5-6.1)	0.5 (0.1-1.9)	0.5 (0.1-4.4)	<0.001
Weight [kg], median (IQR)	15.1 (4.7-35.0)	9.7 (4.5-20.0)	12.0 (6.0-27.8)	6.1 (3.6-11.9)	6.9 (3.5-17.5)	0.001
Reasons for PICU admission* (n, %)						
respiratory	35 (35%)	21 (22%)	18 (35%)	8 (17%)	61 (40%)	0.006
septic shock	5 (5%)	9 (10%)	11 (21%)	1 (2%)	39 (26%)	<0.001
hemorrhagic shock	26 (26%)	2 (2%)	4 (8%)	0 (0%)	4 (3%)	<0.001
other shock	9 (9%)	4 (4%)	4 (8%)	6 (13%)	11 (7%)	0.46
trauma	19 (19%)	3 (3%)	1 (2%)	0 (0%)	6 (4%)	<0.001
traumatic brain injury	15 (15%)	1 (1%)	2 (4%)	0 (0%)	8 (5%)	<0.001
burn	0 (0%)	1 (1%)	1 (2%)	1 (2%)	2 (1%)	0.75
cardiac surgery (bypass)	30 (30%)	47 (50%)	1 (2%)	19 (40%)	36 (24%)	<0.001
cardiac surgery (no bypass)	0 (0%)	3 (3%)	1 (2%)	7 (15%)	6 (4%)	<0.001
cardiac non-surgical	7 (7%)	10 (11%)	7 (14%)	3 (6%)	23 (15%)	0.24
emergency surgery	29 (29%)	2 (2%)	6 (12%)	9 (19%)	13 (9%)	<0.001
elective surgery	16 (16%)	47 (50%)	3 (6%)	22 (47%)	19 (13%)	<0.001
seizure	5 (5%)	2 (2%)	4 (8%)	1 (2%)	11 (7%)	0.32
encephalopathy	6 (6%)	5 (5%)	3 (6%)	0 (0%)	9 (6%)	0.57
meningitis	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	0 (0%)	5 (3%)	0.29
renal failure	8 (8%)	10 (11%)	10 (19%)	1 (2%)	16 (11%)	0.07
hepatic failure	10 (10%)	5 (5%)	11 (21%)	1 (2%)	18 (12%)	0.01
post-operative liver transplantation	2 (2%)	0 (0%)	2 (4%)	4 (9%)	3 (2%)	0.04
other reason [†]	11 (11%)	2 (2%)	8 (15%)	9 (19%)	17 (11%)	0.24
Severity at inclusion (plasma transfusion) (median, IQR)						
PELOD-2 score	8 (6-11)	7 (5-8)	7 (4-11)	7 (5-9)	7 (5-10)	0.05
Worst lactate	3.2 (1.6-5.3)	2.4 (1.7-4.1)	2.2 (1.2-4.9)	2.7 (1.9-5.4)	2.1 (1.4-5.1)	0.54
Support (n, %)						
Mechanical ventilation	87 (88%)	82 (87%)	38 (73%)	42 (89%)	122 (81%)	.08
ECLS	12 (12%)	7 (7%)	1 (2%)	11 (23%)	17 (11%)	0.1
CRRT	5 (5%)	7 (7%)	6 (12%)	5 (11%)	12 (8%)	0.63
MARS	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Intermittent dialysis	1 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (1%)	0.92

*Some patients had more than one reason for admission.

[†]The main other reasons for admission were oncologic-hematologic disease (19 patients), neurosurgery (5 patients), and metabolic disorders (4 patients).

CRRT: Continuous Renal Replacement Therapy; ECLS: Extracorporeal Life Support; MARS: Molecular Adsorbent Recirculating System; PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score [23]; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

Table 2: Patient outcomes according to primary indication for plasma transfusion

	Critical bleeding (n=99)	Minor bleeding (n=94)	Planned procedure (n=52)	High risk of post- operative bleeding (n=47)	No bleeding, no procedure (n=151)	p
PELOD-2 score						
Day 2* (n=402)	8 (5-10)	6 (5-8)	8 (4-11)	8 (5-9)	8 (5-10)	0.37
Day 5* (n=296)	7 (5-9)	6 (3-9)	8 (4-10)	7 (4-10)	8 (4-10)	0.43
Day 8* (n=227)	6 (4-9)	5 (3-9)	8 (4-10)	7 (5-9)	6 (3-9)	0.69
Day 12* (n=162)	6 (3-7)	6 (2-9)	7 (3-10)	6 (3-8)	7 (3-9)	0.79
Duration of mechanical ventilation (days)	5 (1-15)	2 (1-8)	9 (2-25)	7 (3-13)	6 (2-17)	0.20
PICU length of stay (days)	11 (3-23)	7 (3-14)	18 (5-32)	11 (6-25)	12 (4-26)	0.46
Mortality, n (%)	34 (35%)	14 (16%)	16 (32%)	9 (19%)	46 (31%)	0.01

Results are provided as median and interquartile range (IQR), except for mortality.

* Days after the first plasma transfusion.

PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score [23]; PICU: Pediatric Intensive Care Unit.

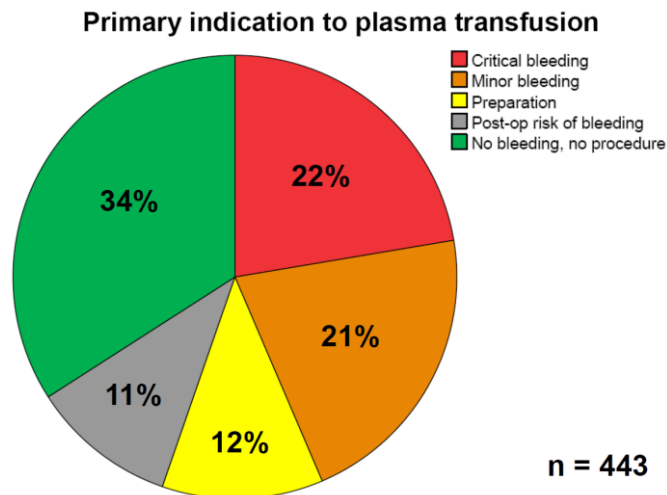


Figure 1: Proportion of the different primary indications to plasma transfusion. The indications were categorized as *critical bleeding* (massive bleeding, bleeding in specific sites, or bleeding requiring a surgical intervention or drainage, in red), *minor bleeding* (in orange), *preparation for surgery or procedures* (in yellow), *at high risk of post-operative bleeding* (in gray), and *no bleeding, no planned procedure* (in green).

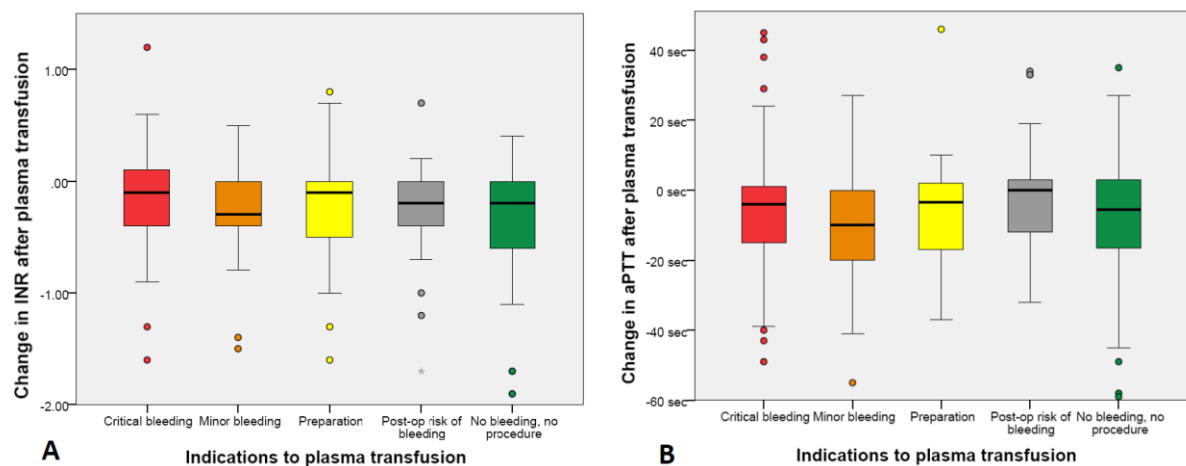


Figure 2: Changes in International Normalized Ratio (INR, panel A) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT, panel B) after plasma transfusion, according to the indications for transfusion: *critical bleeding* (in red), *minor bleeding* (in orange), *preparation for surgery or procedures* (in yellow), *at high risk of post-operative bleeding* (in gray), and *no bleeding, no planned procedure* (in green). The median INR change was -0.2 (IQR -0.4 to 0, n=281 pairs of tests) and the median aPTT change was -5 (IQR -17 to 2). Mild outliers ($< 1.5 \times \text{IQR}$) and extreme outliers ($> 1.5 \times \text{IQR}$) are marked with a circle (O) and asterisk (*) on the boxplot.

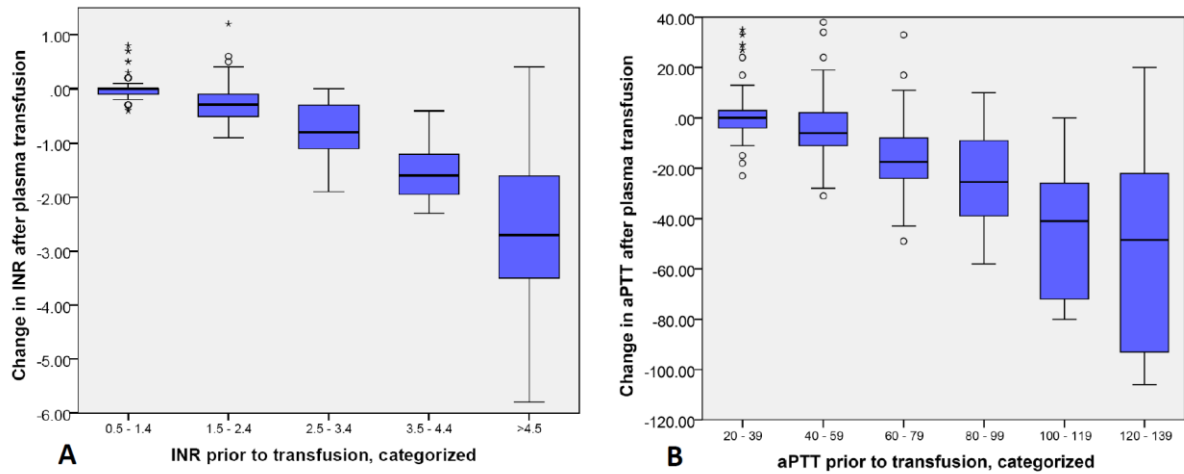


Figure 3: Boxplot of the changes in International Normalized Ratio (INR, panel A) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT, panel B) after plasma transfusion, according to the coagulation test prior to transfusion (n=281 and n=360 pairs of INR and aPTT, respectively). Mild outliers ($< 1.5 \times \text{IQR}$) and extreme outliers ($> 1.5 \times \text{IQR}$) are marked with a circle (O) and asterisk (*) on the boxplot.

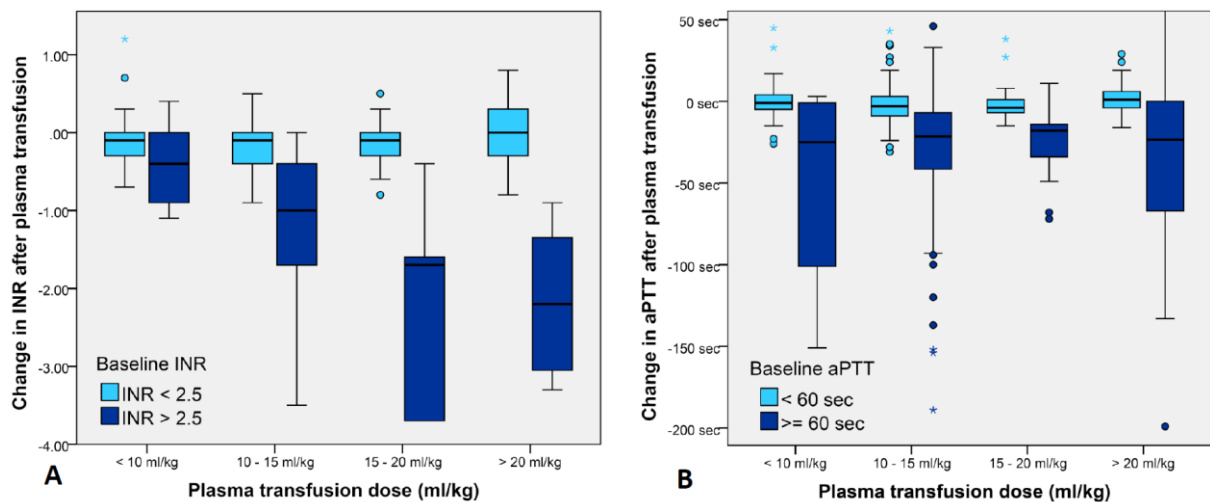


Figure 4: Boxplot of the changes in International Normalized Ratio (INR, panel A) and activated Partial Thromboplastin Time (aPTT, panel B) after plasma transfusion, according to the dose of plasma transfusion in ml/kg and according to the baseline coagulation test (n=281 and n=360 pairs of INR and aPTT, respectively). Mild outliers ($< 1.5 \times \text{IQR}$) and extreme outliers ($> 1.5 \times \text{IQR}$) are marked with a circle (O) and asterisk (*) on the boxplot.

b. Annexe 2

Outcomes Related to the Use of Frozen Plasma or Pooled Solvent/Detergent Treated Plasma in Critically Ill Children

Maraya Camazine¹, Oliver Karam^{2,3}, Ryan Colvin¹, Stéphane Leteurtre^{3,4}, Pierre Demaret^{3,5}, Simon Stanworth⁶, Jennifer Muszynski⁷, Marisa Tucci⁸, Philip Spinella¹, and the PlasmaTV investigators⁹

¹Pediatric Intensive Care Unit, St. Louis Children's Hospital, St. Louis, MO, USA

²Pediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

³EA 2694, Public Health: Epidemiology and Quality of Care, University of Lille-Nord-de-France, Lille, France;

⁴Pediatric Intensive Care Unit, CHU Lille, Lille, France

⁵Pediatric Intensive Care Unit, CHC Liège, Liège, Belgium

⁶NHS Blood and Transplant, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

⁷Division of Critical Care Medicine, Nationwide Children's Hospital, Columbus, Ohio, USA

⁸Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

⁹PlasmaTV investigators are listed in the acknowledgments

Abstract

Objective: To determine if the use of Fresh Frozen Plasma/Frozen Plasma 24 hours (FFP/FP24) compared to Solvent Detergent Plasma (SDP) is associated with INR reduction or intensive care unit (ICU) mortality in critically ill children.

Design: This is an *a priori* secondary analysis of a prospective observational study. Study groups were defined as those transfused with either FFP/FP24 or SDP. Outcomes were INR reduction and ICU mortality. Multivariable logistic regression was used to determine independent associations.

Setting: One hundred and one pediatric intensive care units in 21 countries.

Patients: All critically ill children admitted to a participating unit were included if they received at least one plasma unit during a 6-week period. All children were exclusively transfused with either FFP/FP24 or SDP.

Interventions: None.

Measurements and Main Results: There were 443 patients enrolled in the study. Twenty-four patients (5%) were excluded because no plasma type was recorded; the remaining 419 patients were analyzed. FFP/FP24 group included 357 patients and the SDP group 62 patients. The median (IQR) age and weight were 1 year (0.2-6.4) and 9.4 kg (4.0-21.1), respectively. There was no difference in reason for admission, severity of illness score, pre-transfusion INR, or lactate values; however, there was a difference in primary indication for plasma transfusion ($p < 0.001$). There was no difference in median (IQR) INR reduction, between FFP/FP24 and SDP study groups, -0.2 (-0.4-0.0) and -0.2 (-0.3-0.0), respectively, ($p = 0.80$). ICU mortality was lower in the SDP vs. FFP/FP24 groups, 14.5% vs. 29.1%, respectively, ($p = 0.02$). Upon adjusted analysis, SDP transfusion was independently associated with reduced ICU mortality, OR 0.40 (95% CI 0.16-0.99), ($p = 0.05$).

Conclusions: SDP use in critically ill children may be associated with improved survival. This hypothesis generating data supports a randomized controlled trial comparing SDP to FFP/FP24.

Introduction

Plasma products are transfused frequently. In 2013, 1,797,000 plasma units were transfused in the United States in adults and children by American Association of Blood Banks (AABB) member

hospitals. According to U.S. pediatric health information administrative databases, nearly 3% of all recorded pediatric admissions receive a plasma transfusion during their hospital stay (2). Unfortunately, plasma products are also often transfused unnecessarily in both children and adults (3, 4). This is important since there are risks associated with plasma use primarily in non-bleeding populations (5). Conversely there is recent evidence indicating early plasma transfusion reduces death from hemorrhage in adult trauma patients (6). Therefore, the risk/benefit ratio of plasma transfusion is dependent upon the patient illness. However, it is also possible that the risk/benefit ratio of plasma transfusion depends upon the type of plasma transfused, since the characteristics of plasma vary widely according to processing methods (7).

There are multiple collection/processing methods for plasma products. These include, but are not limited to: Fresh Frozen Plasma (FFP), Frozen Plasma 24 hours (FP24) and pooled Solvent/Detergent-treated Plasma (SDP). FFP is defined as plasma separated and frozen from single donor within 8 hours of collection and FP24 is defined as plasma collected, separated and frozen within 24 hours of collection. SDP is a pooled plasma product developed to improve the safety profile of plasma. SDP is collected from over 1,000 donors who have been screened for non-enveloped viruses. The plasma product is filtered to remove cells, cell fragments, and aggregates, thus removing intracellular pathogens. The product is also treated with tri-N-butyl-phosphate (TNBP) for pathogen and white blood cell inactivation. Additionally, the product undergoes a second round of sterile filtration, which removes bacteria and parasites. The plasma product is then packed and frozen in standardized units. There are no large multi-center high quality randomized controlled trials (RCTs) comparing efficacy or safety of FFP/FP24 to SDP products, especially in children. FFP and FP24 are most frequently administered in the U.S., while in Europe SDP is more commonly transfused. Pooled SDP has been licensed in Europe for decades and more recently licensed in the U.S. in 2013.

With the frequent use of plasma in children, it is important to determine if different plasma processing methods can improve efficacy and safety. Our primary objectives for this study were to determine 1) if plasma processing relates to efficacy, by evaluating change in INR post-plasma transfusion, and 2) if plasma processing is associated with ICU mortality.

Methods

This is an *a priori* planned secondary analysis of a prospective observational study aimed to determine if there was an independent association between the type of plasma transfused and INR reduction or intensive care unit (ICU) mortality in critically ill children. Data were extracted from the recently published PlasmaTV cohort (3). One hundred and one pediatric intensive care units in 21 countries participated in the study. All critically ill children admitted to a participating intensive care unit were included if they received at least one plasma unit during a 6-week period. In total, 13,192 children presented to site pediatric ICUs (PICUs) during the predefined weeks; of these children, 443 children received at least one plasma transfusion and enrolled in the study (3). 24 patients (5%) were excluded from our analysis because no plasma type was recorded; the remaining 419 patients were analyzed. The PlasmaTV study collected laboratory data that was ordered clinically. It did not require pre and post plasma transfusion laboratory analyses to be performed.

Clinical indications for plasma transfusion were categorized as follows: 1. *Critical bleeding*: massive bleeding (transfusion of all blood products > 80 ml/kg within 24 hours), bleeding in specific sites (intracranial, intraocular, retroperitoneal, intra-spinal, pericardial, nontraumatic intra-articular), or bleeding requiring a surgical intervention or drainage (e.g., hemothorax requiring drainage). 2. *Minor bleeding*: minor surgical bleeding (wound, drain, etc.) or minor nonsurgical bleeding (endotracheal tube secretions, nasogastric tube, urine, etc.). 3. *Planned surgery or procedures*: central venous catheter, pleural drain, etc. 4. *High risk of postoperative bleeding*: as defined by the intensivist. 5. *No bleeding, no planned procedure*: hypovolemia, abnormal coagulation tests, factor or component replacement, at high risk of bleeding due to nonsurgical reasons.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to report continuous and dichotomous variables. Continuous variables are reported as median and interquartile range. Dichotomous variables are reported as n (%). Unadjusted comparisons of continuous and categorical variables utilized Wilcoxon Rank Sum

Test and Fisher's exact test, respectively. To assess which variables were potential confounders for ICU mortality, variables were compared for patients that survived or did not survive in the ICU.

To establish independent associations between parameters recorded and mortality a multivariable logistic regression model was developed. The adjusted model was determined by forward and backward stepwise selection of baseline characteristics associated with mortality. Candidate variables must have had a $p \leq 0.20$ on unadjusted analyses, which included reason for PICU admission, indication for transfusion, pediatric logistic organ dysfunction (PELOD)-2 score, extra-corporeal life support (ECLS) and continuous renal replacement therapy (CRRT) during transfusion, lactate level, and total volume/kg of plasma during PICU stay, with plasma type forced in to the model. Lactate concentrations and total volume/kg of plasma transfused had non-normal distributions, and were hence log-transformed for use in regression analyses. INR prior to transfusion was not included in the multivariable model as this measure was not available for approximately 26% of the study population. Inclusion threshold for the stepwise processes was set to $p < 0.05$. Area under the receiver operator characteristic (ROC) curve for the adjusted model was calculated to assess the model's predictive ability. The Hosmer Lemeshow goodness of fit test was also performed to assess whether or not the observed event rates match expected event rates in subgroups of the model population. Multi-collinearity between variables was assessed and determined not to be of issue in this analysis. For comparison, unadjusted logistic regression models were generated for each candidate variable. All analyses were conducted using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

There were 443 critically ill children enrolled in the study. 24 patients (5%) were excluded because no plasma type was recorded and one patient (0.2%) was transfused with Mirasol-treated plasma; the remaining 419 patients were analyzed. Forty-two percent (177/419) of the patient population were males. The median (IQR) age and weight were 1.0 year (0.2-6.4) and 9.4 kg (4.0-21.1). Mortality rate in all patients was 27% (113/419). Thirty-nine percent (165/419) of patients were admitted for medical reasons only, 38% (158/419) were admitted for surgical reasons only and 23% (96/419) were admitted for a combination of medical and surgical reasons. All children received either FFP/FP24 ($n=357$) or SDP ($n=62$) exclusively. No patients received a mixture of FFP/FP24 and SDP.

When comparing the two study groups, there was no difference in gender, age, or reason for admission. There was a significant difference between the two groups for the primary indication for plasma transfusion ($p = < 0.001$): the FFP/FP24 group had more patients transfused for critical bleeding, no bleeding or planned procedure, compared to the SDP group, which had more patients transfused for minor bleeding (Table 1). More patients were transfused SDP for any type of bleeding (critical and minor) than were transfused FFP/FP24, (59.7%) vs. (40.6%), respectively, ($p=0.009$). There was no difference in illness severity parameters between the two groups such as PELOD-2 scores, pre-transfusion INR or highest lactate on day of transfusion (Table 1). The difference in total volume of plasma transfused in the FFP/FP24 group compared to the SDP group approached significance ($p=0.07$). While there was no difference in INR reduction between both study groups, there was reduced mortality in the SDP group compared to the FFP/FP24 group, 14.5% (9/62) versus 29.1% (104/357) respectively ($p=0.02$) (Table 1).

Variables associated with ICU mortality were reason for admission, primary indication for plasma transfusion, PELOD-2 score at transfusion, INR prior to transfusion, highest lactate on day of transfusion, type of plasma type transfused, total volume of plasma (ml/kg), ECLS use, and CRRT use (Table 2).

When comparing the two study groups, we also analyzed ICU mortality for each transfusion indication (Table 3). For each plasma transfusion indication evaluated, the ICU mortality rate was lower in the SDP group, though these values did not reach statistical significance. There was no one plasma indication that was significant for a reduction in ICU mortality with SDP, although there was a numerical reduction in ICU mortality in each group when SDP was transfused.

Table 4 indicates the variables associated with ICU mortality by univariate regression analysis. In this unadjusted model, use of SDP was associated with reduced ICU mortality, OR 0.41 (95% CI 0.20-0.87), ($p=0.02$).

Multivariable logistic regression showed a two-fold decrease in mortality after adjustment for confounding variables that was marginally significant (odds ratio 0.40; 95%CI 0.16-0.99, $p=0.05$) (Table 5). As expected, severity of illness as measured by the PELOD-2 score or need for CRRT were both independently associated with increased ICU mortality. The volume/kg of either plasma product was also independently associated with increased ICU mortality. Due to non-significance during the stepwise process, upon adjusted analysis, plasma transfusion indication was removed from the model. The Hosmer-Lemeshow goodness of fit test ($P=0.40$) demonstrates that the data fit the logistic distribution. The adjusted model shows good predictive ability, with an area under the ROC=0.85.

Discussion

This prospective observational study is the first analysis examining the association between plasma processing methods and outcomes in critically ill children. Our analysis indicates that while no difference in INR reduction was observed, upon adjustment, SDP transfusion was independently associated with a two-fold reduction in ICU mortality compared to FFP/FP24 products.

The literature regarding the effect of plasma on outcomes in pediatric patients is scant. One pediatric study examining FFP and FP24 use reported a 41% incidence of new or progressive multiple organ dysfunction syndrome in patients transfused with FFP/FP24 compared to an 8% incidence for those not transfused at all ($p < 0.001$). There was a 17% incidence of nosocomial infections in the FFP/FP24 group compared to 3.7% incidence in patients not transfused ($p = 0.04$). There was no significant difference in 28 day mortality; however, there was a significant difference in the length of intensive care unit stay (8).

In adults plasma transfusion with FFP/FP24 in predominantly non-bleeding or non massive bleeding cohorts has independently been associated with increased morbidity (5) and mortality in trauma patients (9, 10), patients with gastrointestinal bleeding (11), and critically ill patients (12). FFP/FP24 transfusion has also been associated with increased incidence of ARDS (13), transfusion related acute lung injury (TRALI) (14), transfusion-associated circulatory overload (TACO) (15), nosocomial infections (16) and multiple organ failure in non-massively bleeding patients (17). Conversely, in a secondary analysis of a large RCT, increased plasma use relative to RBCs with FFP/FP24 in massively bleeding adult trauma patients reduces death from hemorrhage and the time to hemostasis (6, 18).

Although similar types of analyses have not been performed with SDP, European data in general indicates that it has an increased safety profile compared to FFP/FP24 products. In one observational study patients who were transfused a Pooled SD product had an 83% reduction in adverse reactions and no cases of TRALI compared to those receiving FFP (19). Another analysis evaluating the risk associated with FFP and Octaplas®, a SDP product, showed that in countries where Octaplas® is transfused there were no reported cases of TRALI compared to 22 cases reported where FFP is transfused (20). A recent small randomized controlled trial compared SDP and FFP in orthotopic liver transplant patients in whom TEG was used to direct the indication for plasma transfusion. In this study there was a reduction in the amount of plasma needed to correct coagulopathy in patients receiving Octaplas® compared to those receiving FFP (21). Other data indicates that in adults SDP is equally as effective at correcting coagulopathy when compared to FFP in adult patients undergoing open-heart surgery (18).

Our results indicate no difference in efficacy between study groups for INR reduction. Possible reasons for this could be that INR reduction itself may not be the most accurate measure reflecting

coagulation or there could simply be no difference in efficacy between the groups. Future studies comparing SDP and FFP/FP24 products should incorporate other measures that reflect thrombin formation such as viscoelastic measures and thrombin generation assays to further evaluate plasma efficacy. Thrombin generation potential between samples from FFP and SDP units has been demonstrated to be different in *in vitro* experiments, especially when FFP remained thawed for up to 5 days (7). In this report total thrombin generation of thawed plasma is reduced at day 5 compared to day 0, and there were more platelet and RBC microparticles in FFP compared to SDP. Since our analysis and previously published studies that evaluated the association between FFP/FP24 and outcomes have not reported the storage duration of “thawed plasma” it is not possible to assess if this has contributed to the results reported. It is important for future studies to record the storage duration of thawed plasma since a recent AABB survey indicates that approximately 30% - 53% of all plasma transfused is thawed and then stored between 1-5 days before transfusion in the US (1, 22). One hypothesis is that the reduced thrombin generation and increased platelet and RBC derived microparticles affects the efficacy and safety of FFP/FP24 products, especially when thawed and stored, compared to SDP (7). This hypothesis requires analysis in prospective human studies.

Although there was no difference in INR reduction, our results suggest there may be an association with reduced ICU mortality with SDP compared to the FFP/FP24 group. The reduction in ICU mortality, according to the type of plasma transfused was diffusely distributed among the indications for plasma transfusion, suggesting that the association was not limited to a specific indication (Table 3). The potential reduction in ICU mortality could again be due to the improved safety profile of SD plasma, specifically the pooling process, which dilutes anti HLA and HNA antibodies and the extraction phase and filtering, which removes microparticles and biologically reactive mediators. In order to further evaluate the potential effects on efficacy and safety of SDP vs. FFP/FP24, randomized controlled trials are needed that include mechanistic ancillary studies.

The independent association of increased volume/kg of either FFP/FP24 or SDP transfused with poor outcomes in our analysis is consistent with previous reports with FFP in pediatric patients (8). It is unknown if there is a dose effect of plasma on worse outcomes in certain clinical scenarios or if these findings represent confounding by indication.

Limitations of this prospective study include its lack of randomization and risk of selection bias. The differences in the indication for plasma between study groups could be a source of bias, but plasma indication was removed from the model for ICU mortality due to non-significance, and critical bleeding, which was more common as an indication for transfusion in the FFP/FP2 group, was not associated with ICU mortality on univariate analysis (Table 4). The inability to adjust for RBC or platelet volumes transfused, as well as for center effect are also limitations. The lack of cause of death for patients in the analysis also reduced our ability to interpret our results. The low number of patients who received SDP may have also reduced the power of our analysis. In addition, we cannot exclude that patients received a different type of plasma before the study period started, therefore while the plasma types were exclusive to one group or another during the study we cannot confirm it was prior to the initiation of data collection for the PlasmaTV study. However, this was an *a priori* planned prospective study, from 21 countries and with large patient cohort with a strong multivariable logistic regression model that is hypothesis generating in nature.

Conclusions

In this large international prospective cohort study of critically ill children, SDP had a similar effect on INR reduction when compared to FFP/FP24 products, and was marginally significant for a reduction in ICU mortality. Our results support the development of prospective trials to further analyze the efficacy and safety of SDP transfusions compared to FFP or FP 24 in critically ill children.

PlasmaTV investigators: Australia : Warwick Butt, Carmel Delzoppo, Kym Bain (Royal Childrens Hospital, Melbourne) ; Simon Erickson, Nathan Smalley (Princess Margaret Hospital for Children,

Perth ; Tavey Dorofaeff , Debbie Long (Royal Childrens Hospital, Brisbane) ; Nathan Smalley, Greg Wiseman (Townsville Hospital, Townsville). **Belgium** : Stéphan Clément de Cléty, Caroline Berghe (Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels) ; Annick de Jaeger (Princess Elisabeth Children's University Hospital, Ghent) ; Pierre Demaret, Marc Trippaerts (CHC-CHR, Liège) ; Ariane Willems, Shancy Rooze (Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Brussels) ; Jozef De Dooy (Antwerp University Hospital, Edegem). **Canada** : Elaine Gilfoyle, Lynette Wohlgemuth (Alberta Children's Hospital, Calgary, AB) ; Marisa Tucci, Mariana Dumitrascu (CHU Sainte-Justine, Montréal, QC) ; Davinia Withington, Julia Hickey (Montreal Children's Hospital, Montreal, QC) ; Karen Choong, Lois Sanders (McMaster Children's Hospital, Hamilton, ON) ; Gavin Morrison (IWK Health Centre, Halifax, NS) ; Janice Tijssen (Children's Hospital, London Health Sciences Centre, London, ON) ; David Wensley, Gordon Krahn (British Columbia Children's Hospital, Vancouver, BC) ; Marc-Andre Dugas, Louise Gosselin (Centre Mère Enfant Soleil, CHU de Québec, Québec, QC) ; Miriam Santschi (CHUS, Sherbrooke, QC). **Chile** : Bettina Von Dessauer, Nadia Ordenes (Hospital De Niños Roberto Del Río, Santiago). **Denmark** : Arash Afshari, Lasse Hoegh Andersen, Jens Christian Nilsson, Mathias Johansen, Anne-Mette Baek Jensen (Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen). **Ecuador** : Santiago Campos Mino, Michelle Grunauer (Hospital de los Valles, Universidad San Francisco de Quito, Quito). **France** : Nicolas Joram (Hôpital mère enfant, Nantes) ; Nicolas Rouillet-Renoleau (Hôpital Gatien de Clocheville, CHU Tours, Tours) ; Etienne Javouhey, Fleur Cour-Andlauer, Aurélie Portefaix (Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon) ; Olivier Brissaud, Julie Guichoux (Hôpital des Enfants, Bordeaux) ; Valérie Payen (CHU Grenoble, Grenoble) ; Pierre-Louis Léger (Hôpital Armand-Trousseau, Paris) ; Mickael Afanetti (Hopitaux Pédiatriques CHU Lenval, Nice) ; Guillaume Mortamet (Hopital Necker, Paris) ; Matthieu Maria (Hôpital d'Enfants CHRU de Nancy, Nancy) ; Audrey Breining (Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg) ; Pierre Tissieres (Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris) ; Aimée Dorkenoo (CHRU Lille, Lille) ; Anna Deho (Hopital Robert Debré, Paris). **Germany** : Harry Steinherr (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover). **Greece** : Filippia Nikolaou (Athens Children Hospital P&A Kyriakou, Athens). **Italy** : Anna Camporesi (Children Hospital Vittore Buzzi, Milano) ; Federica Mario (Department of Women's and Children's Health, Padua). **Japan** : Tatsuya Kawasaki, Shinya Miura (Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka City). **New Zealand** : John Beca, Miriam Rea, Claire Sherring, Tracey Bushell (Starship Children's Hospital, Auckland). **Norway** : Gunnar Bentsen (Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo). **Portugal** : Alexandra Dinis (Hospital Pediátrico – CHUC, Coimbra) ; Gabriela Pereira (UCIP Hospital Dona Estefânia, Lisbon) ; Marisa Vieira (Hospital de Santa Maria, Lisbon) ; Marta Moniz (Hospital Prof. Dr Fernando Fonseca, Amadora). **Saudi Arabia** : Saleh Alshehri (King Saud Medical City , Riyadh) ; Manal Alasnag, Ahmad Rajab (King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah). **Slovakia** : Maria Pisarcikova (DFN Kosice, Kosice). **Spain** : Iolanda Jordan (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona) ; Joan Balcells (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) ; Antonio Perez-Ferrer, Jesús de Vicente Sánchez, Marta Vazquez Moyano (La Paz University Hospital, Madrid) ; Antonio Morales Martinez (Malaga Regional University Hospital, Malaga) ; Jesus Lopez-Herce, Maria Jose Solana (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) ; Jose Carlos Flores González (Puerta del Mar University Hospital, Cadiz) ; Maria Teresa Alonso (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) ; Manuel Nieto Faza (Hospital Universitario Cruces, Bilbao). **Switzerland** : Marie-Hélène Perez, Vivianne Amiet (CHUV, Lausanne) ; Carsten Doell (Kinderspital Zürich, Zürich) ; Alice Bordessoule (Geneva University Hospital, Geneva). **The Netherlands** : Suzan Cochius-den Otter, Berber Kapitein (Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Rotterdam) ; Martin Kneyber (Beatrix Children's Hospital, Groningen). **United Kingdom** : Joe Brierley, Vanessa Rea, Stephen McKeever (Great Ormond Street, London) ; Andrea Kelleher (Royal Brompton Hospital, London) ; Barney Scholefield, Anke Top, Nicola Kelly, Satnam Virdee (Birmingham Children's Hospital, Birmingham) ; Peter Davis, Susan George (Bristol Royal Hospital for Children, Bristol) ; Kay C Hawkins, Philip Hudnott, Victoria Brown (Royal Manchester Children's Hospital, Manchester) ; Kim Sykes (University Hospital Southampton, Southampton) ; Richard Levin, Isobel MacLeod (Yorkhill Childrens Hospital, Glasgow) ; Marie Horan, Petr Jirasek (Alder Hey Children's hospital, Liverpool) ; David Inwald, Amina Abdulla, Sophie Raghunanan (Imperial College Healthcare, London) ; Bob Taylor (Royal Belfast Hospital for Sick Children, Belfast) ; Alison Shefler, Hannah Sparkes (Oxford University Hospitals, Oxford). **USA** : Sheila Hanson, Katherine Woods, David Triscari, Kathy Murkowski (Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI) ; Caroline Ozment (Duke University, Durham, NC) ; Marie Steiner, Dan Nerheim, Amanda Galster (University of Minneapolis, Minneapolis, MN) ; Renee Higgerson, LeeAnn Christie (Dell Children's Medical Center, Austin, TX) ; Phil Spinella, Daniel Martin, Liz Rourke (Washington University in St. Louis, Saint Louis, MO) ; Jennifer Muszynski, Lisa Steele, (Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH) ; Samuel Ajizian, Michael McCrory (Wake Forest

School of Medicine, Winston-Salem, NC) ; Kevin O'Brien, Christopher Babbitt, Erin Felkel, Glenn Levine (Miller Children's Hospital Long Beach, Long Beach, CA) ; Edward J Truemper, Machele Zink (Children's Hospital and Medical Center, Omaha, NE) ; Marianne Nellis (NYPH - Weill Cornell Medical College, New York, NY) ; Neal J Thomas, Debbie Spear (Penn State Hershey Children's Hospital, Hershey, PA) ; Barry Markovitz, Jeff Terry, Rica Morzov (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA) ; Vicki Montgomery, Andrew Michael, Melissa Thomas (University of Louisville and Kosair Children's Hospital, Louisville, KY) ; Marcy Singleton, Dean Jarvis, Sholeen Nett (Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH) ; Douglas Willson, Michelle Hoot (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA) ; Melania Bembea, Alvin Yiu (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ; David McKinley, Elizabeth Scarlett, Jennifer Sankey, Minal Parikh (Geisinger, Danville, PA) ; E. Vincent S. Faustino (Yale School of Medicine, New Haven, CT) ; Kelly Michelson, Jay Rilinger, Laura Campbell (Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL) ; Shira Gertz (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ) ; Jill M. Cholette (University of Rochester, Rochester, NY) ; Asumthia Jeyapalan (Holtz Children's Hospital-Jackson Memorial Hospital, Miami, FL) ; Margaret Parker (Stony Brook University, Stony Brook, NY) ; Scot Bateman, Amanda Johnson (UMass Memorial Children's Medical Center, Worcester, MA).

References

1. Whitaker Barbee I RS, Harris Andrea The 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey Report 2013: 21-8.
2. Puetz J, Witmer C, Huang YS, et al. Widespread use of fresh frozen plasma in US children's hospitals despite limited evidence demonstrating a beneficial effect. *J Pediatr* 2012;160: 210-5 e1.
3. Karam O, Demaret P, Shefler A, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191: 1395-402.
4. Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al. The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion* 2011;51: 62-70.
5. Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion* 2012;52 Suppl 1: 65S-79S.
6. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313: 471-82.
7. Spinella PC, Frazier E, Pidcoke HF, et al. All plasma products are not created equal: Characterizing differences between plasma products. *J Trauma Acute Care Surg* 2015;78: S18-25.
8. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang* 2013;104: 342-9.
9. Inaba K, Branco BC, Rhee P, et al. Impact of plasma transfusion in trauma patients who do not require massive transfusion. *J Am Coll Surg* 2010;210: 957-65.
10. Bochicchio GV, Napolitano L, Joshi M, et al. Outcome analysis of blood product transfusion in trauma patients: a prospective, risk-adjusted study. *World J Surg* 2008;32: 2185-9.
11. Subramaniam K, Spilsbury K, Ayonrinde OT, et al. Red blood cell transfusion is associated with further bleeding and fresh-frozen plasma with mortality in nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Transfusion* 2016;56: 816-26.
12. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007;131: 1308-14.
13. Park PK, Cannon JW, Ye W, et al. Transfusion strategies and development of acute respiratory distress syndrome in combat casualty care. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75: S238-46.
14. Muller MC, de Haan RJ, Vroom MB, et al. Evaluation of a multi-center randomised clinical trial on prophylactic transfusion of fresh frozen plasma: implications for future trials. *Transfus Med* 2014;24: 292-6.

15. Piccin A, Cronin M, Brady R, et al. Transfusion-associated circulatory overload in Ireland: a review of cases reported to the National Haemovigilance Office 2000 to 2010. *Transfusion* 2015;55: 1223-30.
16. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, et al. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med* 2008;36: 1114-8.
17. Johnson JL, Moore EE, Kashuk JL, et al. Effect of blood products transfusion on the development of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg* 2010;145: 973-7.
18. Haubelt H, Blome M, Kiessling AH, et al. Effects of solvent/detergent-treated plasma and fresh-frozen plasma on haemostasis and fibrinolysis in complex coagulopathy following open-heart surgery. *Vox Sang* 2002;82: 9-14.
19. Krusius T AM-K, Nikkinen L. . Introduction of octaplas - in clinical use decreased the rate of severe adverse reactions. *Vox Sang*. 2009;96 Supplement1:33.
20. Flesland O. A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med* 2007;33 Suppl 1: S17-21.
21. Bindi ML, Miccoli M, Marietta M, et al. Solvent detergent vs. fresh frozen plasma in cirrhotic patients undergoing liver transplant surgery: a prospective randomized control study. *Vox Sang* 2013;105: 137-43.
22. Whitaker BI, Hinkins, Susan. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. 2011.

Tables

Table 1. Relationship between type of plasma and population characteristics

	FFP/FP24 (N = 357)	SDP (N = 62)	P*
Gender, N (%)			0.78
Male	152 (42.6)	25 (40.3)	
Female	205 (57.4)	37 (59.7)	
Age, years, median (IQR)	1.1 (0.2, 6.4)	0.8 (0.3, 6.3)	0.80
Reason for admission, N (%)			0.88
Medical only	142 (39.8)	23 (37.1)	
Surgical only	133 (37.3)	25 (40.3)	
Combination of medical and surgical	82 (23.0)	14 (22.6)	
Primary indication for plasma transfusion, N (%)			<0.001
No bleeding, no procedure	128 (35.9)	17 (27.4)	
Critical bleeding	81 (22.7)	10 (16.1)	
Minor bleeding	64 (17.9)	27 (43.6)	
Preparation/Planned procedure	44 (12.3)	6 (10.0)	
High risk of postop bleeding	40 (11.2)	2 (3.2)	
PELOD-2 score at transfusion, median (IQR)	7 (5, 10)	7 (5, 9)	0.26
INR prior to transfusion, median (IQR)†	1.6 (1.3, 2.0)	1.5 (1.2, 1.9)	0.89
Change in INR, post-tx minus pre-tx, median (IQR)	-0.2 (-0.4, 0)	-0.2 (-0.3, 0)	0.80
Highest lactate on day of transfusion, median (IQR)	2.6 (1.5, 5.0)	2.3 (1.6, 4.3)	0.72
ECLS during transfusion, N (%)	36 (10.1)	4 (6.5)	0.49
CRRT during transfusion, N (%)	28 (7.8)	6 (9.7)	0.62
MARS during transfusion, N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Intermittent hemodialysis	4 (1.1)	1 (1.6)	0.55
Total volume of plasma (mL/Kg), median (IQR)	21.4 (11.1, 55.4)	15.0 (10.0, 40.9)	0.07
Mortality, N (%)	104 (29.1)	9 (14.5)	0.02

Abbreviations: IQR, interquartile range; PELOD, pediatric logistic organ dysfunction; INR, international normalized ratio; tx, transfusion; ECLS, extracorporeal life support; CRRT, continuous renal replacement therapy; MARS, molecular absorbent recirculating system

*P values based on Fisher's exact test for nominal variables and Wilcoxon Rank Sum test for measured variables.

†Comparison limited to 309 patients with day 1 INR measured

‡Comparison limited to 270 patients with pre and post transfusion INR measured

§Comparison limited to 368 patients with lactate on day of transfusion measured

||Comparison limited to 415 patients with total volume of plasma recorded

Table 2. Relationship between intensive care unit mortality and population characteristics

	Not Deceased (N = 306)	Deceased (N = 113)	P*
Gender, N (%)			0.66
Male	127 (41.5)	50 (44.3)	
Female	179 (58.5)	63 (55.8)	
Age, years, median (IQR)	1.3 (0.3, 6.5)	0.8 (0.1, 5.4)	0.16
Reason for admission, N (%)			<0.001
Medical only	106 (34.6)	59 (52.2)	
Surgical only	134 (43.8)	24 (21.2)	
Combination of medical and surgical	66 (21.6)	30 (26.6)	
Primary indication for plasma transfusion, N (%)			0.02
No bleeding, no procedure	100 (32.7)	45 (39.8)	
Critical bleeding	59 (19.3)	32 (28.3)	
Minor bleeding	77 (25.2)	14 (12.4)	
Preparation/Planned procedure	36 (11.8)	14 (12.4)	
High risk of postop bleeding	34 (11.1)	8 (7.1)	
PELOD-2 score at transfusion, median (IQR)	7 (5, 9)	11 (8, 15)	<0.001
INR prior to transfusion, median (IQR)†	1.5 (1.3, 1.9)	1.7 (1.4-2.8)	0.003
Change in INR, post-tx minus pre-tx, median (IQR)	-0.2 (-0.4, 0.0)	-0.2 (-0.6-0.0)	0.90
Highest lactate on day of transfusion, median (IQR)	2.1 (1.4, 3.9)	4.3 (1.9-9.1)	<0.001
Plasma type, N (%)			0.02
FFP/FP24	253 (82.7)	104 (92.0)	
SDP	53 (17.3)	9 (8.0)	
ECLS during transfusion, N (%)	20 (6.5)	20 (17.7)	0.001
CRRT during transfusion, N (%)	14 (4.6)	20 (17.7)	<0.0001
MARS during transfusion, N (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Intermittent hemodialysis	4 (1.3)	1 (0.9)	1
Total volume of plasma (mL/Kg), median (IQR)	17.3 (10.2, 41.2)	35.9 (16.4, 105.4)	<0.001

Abbreviations: IQR, interquartile range; PELOD, pediatric logistic organ dysfunction; INR, international normalized ratio; tx, transfusion; ECLS, extracorporeal life support; CRRT, continuous renal replacement therapy; MARS, molecular absorbent recirculating system

*P values based on Fisher's exact test for nominal variables and Wilcoxon Rank Sum test for measured variables

†Comparison limited to 309 patients with day 1 INR measured

‡Comparison limited to 270 patients with pre and post transfusion INR measured

§Comparison limited to 368 patients with lactate on day of transfusion measured

||Comparison limited to 415 patients with total volume of plasma recorded

Table 3. ICU mortality rates according to type of plasma transfused and indication

	FFP/FP24 (N = 357)	SDP (N = 62)	P*
Primary indication for plasma transfusion			
No bleeding, no procedure	32%	23.5%	0.58
Critical bleeding	37%	20%	0.48
Minor bleeding	18.8%	7.4%	0.22
Preparation/Planned procedure	30%	16.7%	0.66
High risk of postop bleeding	20%	0.0%	1.00

*P values based on Fisher's exact test for nominal variables

Table 4. Unadjusted logistic regression models of independent variables and intensive care unit mortality

Candidate independent variables	OR (95% CI)	P value
Reason for admission		0.0002
Surgical only	<i>ref</i>	
Medical only	3.11 (1.81-5.33)	<0.0001
Combination of medical and surgical	2.54 (1.38-4.68)	0.003
Primary indication for plasma transfusion		0.02
No bleeding, no procedure	<i>ref</i>	
Critical bleeding	1.21 (0.69-2.10)	0.51
Minor bleeding	0.40 (0.21-0.79)	0.008
Preparation/Planned procedure	0.86 (0.43-1.76)	0.69
High risk of postop bleeding	0.52 (0.22-1.22)	0.13
PELOD-2 score at transfusion	1.31 (1.22-1.40)	<0.0001
INR prior to transfusion	1.39 (1.15-1.68)	0.0006
Highest log lactate on day of transfusion	2.27 (1.71-3.01)	<0.0001
Plasma type		
FFP/FP24	<i>ref</i>	
SDP	0.41 (0.20-0.87)	0.02
ECLS during transfusion, Y vs N	3.08 (1.59-5.97)	0.0009
CRRT during transfusion, Y vs N	4.49 (2.18-9.23)	<0.0001
Log total volume of plasma (mL/Kg)	1.52 (1.27-1.82)	<0.0001

Abbreviations: PELOD, pediatric logistic organ dysfunction; INR, international normalized ratio; ECLS, extracorporeal life support; CRRT, continuous renal replacement therapy

†Comparison limited to 309 patients with day 1 INR measured

§Comparison limited to 368 patients with lactate on day of transfusion measured

||Comparison limited to 415 patients with total volume of plasma recorded

Table 5. Multiple logistic regression model of independent variables and intensive care unit mortality

Candidate independent variables	OR (95% CI)	P
Reason for admission		0.01
Surgical only	<i>ref</i>	
Medical only	2.76 (1.39-5.46)	0.004
Combination of medical and surgical	2.09 (0.94-4.65)	0.07
Day 1 PELOD-2 score	1.24 (1.14-1.35)	<0.0001
Highest log lactate on day of transfusion	1.45 (1.00-2.10)	0.05
Plasma type		0.05
FFP/FP24	<i>ref</i>	
SDP	0.40 (0.16-0.99)	0.05
CRRT during transfusion, Y vs N	2.50 (1.08-5.79)	0.03
Log total volume of plasma (mL/Kg)	1.59 (1.26-2.00)	<0.0001

Abbreviations: PELOD, pediatric logistic organ dysfunction; FFP, fresh frozen plasma; FP24, plasma frozen within 24 hours; SDP, solvent detergent plasma; CRRT, continuous renal replacement therapy

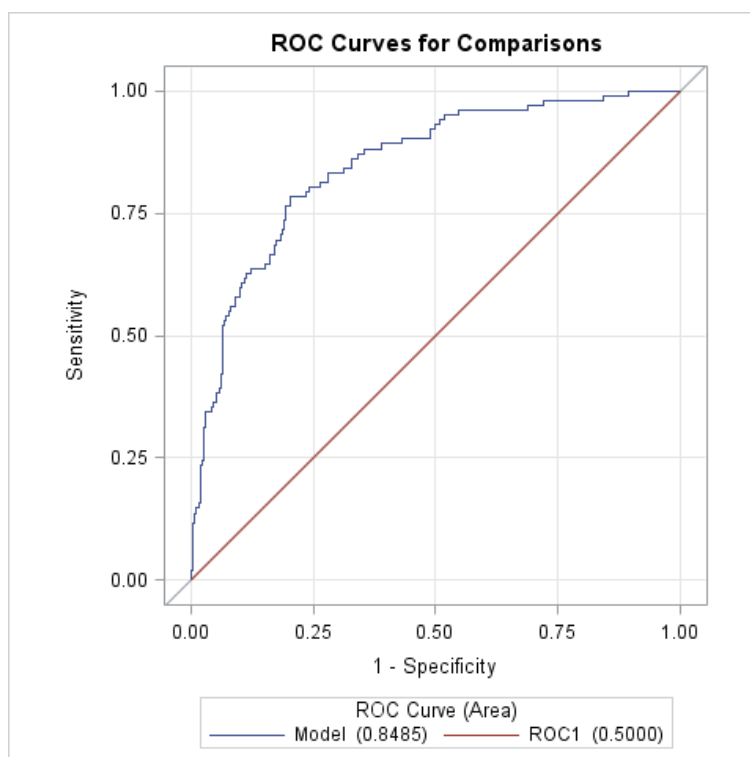


Figure 1: ROC curve of the final multivariable model. The area under the curve was 0.85 (95% CI, 0.80-0.89). Model: Reason for PICU admission, Day 1 PELOD-2 score, highest log lactate on day of transfusion, plasma type transfused, CRRT during transfusion, Log total volume of plasma/kg.

c. Annexe 3

Factors influencing plasma transfusion practices in paediatric intensive care units around the world

Oliver Karam, MD, MSc^{1,2}, Pierre Demaret, MD, MSc^{2,3}, Alain Duhamel, PhD^{2,4}, Alison Shefler, MD⁵, Philip C Spinella, MD⁶, Marisa Tucci, MD⁷, Stéphane Leteurtre, MD, PhD^{2,8}, Simon J Stanworth, MD⁹, for the PlasmaTV investigators¹⁰

¹Pediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland

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

³Pediatric Intensive Care Unit, CHC Liège, Liège, Belgium

⁴Department of Biostatistics, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁵Pediatric Intensive Care Unit, Oxford University Hospitals, Oxford, UK

⁶Division of Critical Care, Department of Pediatrics, Washington University in St Louis, St. Louis, MO, USA

⁷Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada

⁸Pediatric Intensive Care Unit, CHU Lille, F-59000 Lille, France

⁹NHS Blood and Transplant, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK

¹⁰PlasmaTV investigators are listed in the acknowledgments

Abstract

Background and Objectives: Plasma transfusions are a frequent treatment worldwide, but many studies have reported a wide variation in the indications to transfuse. Recently, an international pediatric study also showed wide variation in frequency in the use of plasma transfusions: 25% of the centres transfused plasma to > 5% of their patients, whereas another 25% transfused plasma to < 1% of their patients. The objective of this study was to explore the factors associated with different plasma transfusions practices in these centers.

Materials and Methods: Online survey sent to the local investigators of the 101 participating centres, in February 2016. Four areas were explored: beliefs regarding plasma transfusion, patients' case-mix in each unit, unit's characteristics, and local blood product transfusion policies and processes.

Results: The response rate was 82% (83/101). 43% of the respondents believed that plasma transfusions can arrest bleeding, whereas 27% believe that plasma transfusion can prevent bleeding. Centres with the highest plasma transfusion rate were more likely to think that hypovolemia and mildly abnormal coagulation tests are appropriate indications for plasma transfusions ($p=0.02$ and $p=0.04$, respectively). Case-mix, centre characteristics, or local transfusion services were not identified as significant relevant factors.

Conclusion: Factors influencing plasma transfusion practices reflect beliefs about indications and the efficacy of transfusion in the prevention and management of bleeding as well as effects on coagulation tests. Educational and other initiatives to target these beliefs should be the focus of research.

Abstract

Background and Objectives: Plasma transfusions are a frequent treatment worldwide, but many studies have reported a wide variation in the indications to transfuse. Recently, an international pediatric study also showed wide variation in frequency in the use of plasma transfusions: 25% of the centres transfused plasma to > 5% of their patients, whereas another 25% transfused plasma to < 1%

of their patients. The objective of this study was to explore the factors associated with different plasma transfusions practices in these centers.

Materials and Methods: Online survey sent to the local investigators of the 101 participating centres, in February 2016. Four areas were explored: beliefs regarding plasma transfusion, patients' case-mix in each unit, unit's characteristics, and local blood product transfusion policies and processes.

Results: The response rate was 82% (83/101). 43% of the respondents believed that plasma transfusions can arrest bleeding, whereas 27% believe that plasma transfusion can prevent bleeding. Centres with the highest plasma transfusion rate were more likely to think that hypovolemia and mildly abnormal coagulation tests are appropriate indications for plasma transfusions ($p=0.02$ and $p=0.04$, respectively). Case-mix, centre characteristics, or local transfusion services were not identified as significant relevant factors.

Conclusion: Factors influencing plasma transfusion practices reflect beliefs about indications and the efficacy of transfusion in the prevention and management of bleeding as well as effects on coagulation tests. Educational and other initiatives to target these beliefs should be the focus of research.

Key words: Blood Component Transfusion; Plasma; Child; Critical Illness.

Introduction

Plasma transfusions continue to be commonly prescribed worldwide, in both adults and children, often in the emergency department, in the operating room, and in critical care units [1, 2]. But there is recognition that little quality evidence-based data exists to guide clinicians with regard to appropriate indications for plasma transfusion [3].

This lack of evidence seems to have led to a wide variation in plasma transfusions practices. A national epidemiological study in UK adult critical care reported a wide range in plasma indications as well as an important variation in plasma dose [4]. A scenario-based survey of 187 pediatric critical care physicians also showed a wide variation in the indications to plasma transfusions [5]. There is also an important variation in plasma transfusion practices among different countries, as plasma represents 17.5% of all transfusions in the United States of America [6], but only 12.5% in France [7] and 12.3% in Switzerland [8]. Furthermore, over the last 5 years, the consumption has been stable in the United States of America (from 17.4% in 2008 to 17.5% in 2013), whereas it has slightly increased in France (from 11.4% in 2008 to 12.5% in 2013) and has decreased in Switzerland (from 16.2% in 2008 to 12.3% in 2013). We recently conducted an observational study on plasma transfusions in 101 centres from 21 countries [9]. We reported significant heterogeneity in plasma use: whereas a 25% of the centres transfused plasma to > 5% of their patients, another 25% transfused plasma to < 1% of their patients. Therefore, there seems to be a wide variation in the utilisation of plasma transfusions, but there is no information on the reasons for this observation.

Consequently, the objective of this study was to explore a range of factors and beliefs associated with plasma transfusion for critically ill children at all centres, and to compare the results for the different practices of plasma transfusion between those centres with the highest and the lowest rate of plasma transfusions.

Material and Methods

Study Design: This survey used an online questionnaire.

Study Population: The questionnaire was mailed to 101 paediatric critical care physicians from 21 countries, practicing in academic (PICUs) and who had participated in a large international point-prevalence study on plasma transfusions [9]. The latter study's objectives were to identify patient characteristics and to characterize indications leading to plasma transfusions in critically ill children as well as to assess the effect of plasma transfusions on coagulation tests. This point-prevalence study showed that 34% of transfused patients were not bleeding and had no planned procedure. Additionally, in most patients, coagulation tests were not sensitive to increased coagulation factor content resulting from plasma transfusion.

Development of Questionnaire: Determinants potentially affecting transfusion practices were first identified through consultation with eight experts in paediatric critical care, haematology, and transfusion practice, and all members of the study steering committee. Four different areas were recognized and addressed in the survey: a) beliefs regarding the efficacy of plasma transfusion (ability to prevent or stop bleeding, ability to improve abnormal coagulation tests, risks relating to nosocomial infections and acute lung injury, etc.); b) patient case-mix at each unit (proportion of surgical, cardiac or trauma patients, proportion of trauma patients, proportion of patients on extracorporeal support,

predicted and observed mortality, etc.); c) characteristics of each unit (number of beds, number of critical care physicians, open versus closed unit model (prescriptions done by primary physicians versus only by critical care physicians), in-house critical care physician attendance at night, etc.); and d) support from the local transfusion service (involvement of a blood banker or haematologist in reviewing the decision to transfuse, computerized ordering process requiring the physician to justify the transfusion, etc.).

We decided to define mild, moderate and severe coagulopathy as an international normalized ratio (INR) below 1.5, between 1.5 and 2.5, and above 2.5, respectively, and/or activated partial thromboplastin time (aPTT) below 60, between 60 and 80, and above 80, respectively.

Formatting and Pretesting of Questionnaire: The survey instrument was developed in English by two authors (OK and SS) and was formatted using a website (www.surveymonkey.com). We first ensured the clarity of the questionnaire, its relevance, its completeness, and its accuracy by testing it on five co-authors who were not directly involved in the phrasing of the questions (PD, AS, PCS, MT, and SL). Some modifications were suggested and changes were made. The survey is available as an online supplemental file.

Administration of the Questionnaire: The survey administration was carried out according to the principles of Dillman [10] and the recommendation of Burns [11]. The first email was sent in February 2016, and two reminder mails were sent 2 and 4 weeks later.

Statistical Analysis: Binary and multiple choice results are presented as proportions. Results from the 7-point Lickert scale were categorized into “disagree” or “decreases the likelihood” (1 and 2), “intermediate opinion” (3, 4, and 5), and “agree” or “increases the likelihood” (6 and 7). Continuous results are presented as median and interquartile range (IQR).

The participating centres were categorized as having high, intermediate, and low rates of plasma transfusion according to the proportion of transfused patients in the observational study, i.e. > 75th percentile, between the 25th and 75th percentile, and < the 25th percentile, respectively. Differences between the centres with high and low rates of plasma transfusion were evaluated using the Mann-Whitney test. Differences between the centres from Europe, North America, and rest of the world were evaluated using the Kruskal-Wallis test.

Differences were considered statistically significant when a two-sided α level was < 0.05. No adjustments were made for multiple comparisons, as the different questions are not independent and as this would increase the risk of type II errors. All statistical analyses were performed with SPSS version 22 for Mac (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

The participation rate was 82% (83/101). Respondents were from 21 countries: 57% from Europe, 34% from North America, and 9% from the rest of the world (Australia, Chile, Japan, New Zealand, and Saudi Arabia). The median size of the participating PICUs was 13 beds (IQR 10-23). The median number of admissions per year was 700 (IQR 400-1025). The median mortality rate was 4 (IQR 2-5). 36% of the centres did not offer ECMO, 29% had < 10 ECMO runs per year, and 35% had > 10 ECMO runs per year. 68% of the centres treated patients with liver failure and/or liver transplants. However, the median number of these liver patients with liver failure and/or liver transplants was only 4 per year (IQR 2-10).

Overall beliefs on the benefits and harm of plasma transfusions

Whilst only 27% of the respondents agreed that plasma transfusions can *prevent* bleeding, 43% agreed that they can *stop* bleeding. 29% agreed that they can improve moderately abnormal coagulation tests (Figure 1). 95% of the respondents agreed that plasma transfusions should not be used as volume expanders.

37% of the respondents thought that plasma transfusions are associated with increased risk of adverse reactions, such as increased risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS), circulatory overload, and nosocomial infection.

Indications for plasma transfusion

When coagulation tests are only mildly abnormal (INR < 1.5 and aPTT < 40), even significant bleeding (3ml/kg through a thoracocentesis drain) would not prompt plasma transfusion for 62% of the respondents, and a 29% would wait until the INR is > 2.5 to transfuse plasma (Table 1).

When coagulation tests are severely abnormal (INR > 2.5 and/or aPTT > 80), significant bleeding would prompt plasma transfusion for 71% of the respondents, but only 17% would transfuse plasma if the bleeding was minor.

Moderate and critical bleeding, as well as an INR > 2.5, were reported to increase the likelihood of plasma transfusion, whereas an INR < 1.5 and a previous reaction to plasma transfusion were reported to decrease the likelihood of plasma transfusion (Figure 2). Hypovolemia, mild bleeding, thrombocytopenia, anaemia, and hypoxemia were reported not to affect the likelihood of plasma transfusion.

Beliefs on predictive value of coagulation tests

Altogether, 30% of the respondents believed that coagulation tests could reliably predict bleeding, although there were differences among the stated predictability of different tests: 37% of the respondents believed that INR could predict bleeding, 34 % thromboelastographic (TEG) or thromboelastometric (ROTEM) tests, 29 % aPTT, 27% Prothrombin Time (PT), and 22% fibrinogen ($p=0.01$, Figure 3).

Respondents who believed that INR predicted bleeding were more likely to think that plasma transfusions can prevent bleeding ($p=0.01$), plasma transfusions can stop bleeding ($p=0.02$), plasma transfusions can improve mildly abnormal coagulation tests ($p=0.001$), plasma transfusions are an appropriate treatment for patients at risk of post-op bleeding and with mild coagulopathy ($p=0.02$), and that plasma transfusions do not induce acute respiratory failure ($p<0.001$). However, there was no association between beliefs on predictive value of coagulation tests and physicians' or centres' demographics.

Local transfusion service and policies

48% of the centres allowed only their physicians trained in critical care to prescribe plasma transfusions. However, other centres also allowed anaesthesiologists (31%), surgeons (29%), cardiac surgeons (28%), and haematologists (24%) to directly prescribe plasma transfusion for patients in the PICU. 60% of the centres required junior physicians (residents or fellows) to seek supervision by board-certified critical care physicians in order to prescribe plasma transfusion.

Only 12% of the centres had a written protocol to guide plasma transfusions among which 50% did not update their protocol within a two-year period. 90% of the protocols used INR as an indicator to plasma transfusion, 30% used PT, 60% used aPTT, and 40% also used TEG or ROTEM.

66% of the centres had to justify plasma prescription to the Blood Bank or Transfusion Services, while ordering the plasma unit. However, these individuals rarely seemed to challenge a request for plasma which was reported in < 6% of the centres.

75% of the centres did not carry out any retrospective review regarding the use of plasma transfusions in their centre. Of those centres that undertook regular audit, 50% had this review at least every three months. Blood bank staff or transfusion services were involved in 71% of the reviews, haematologists in 42%, critical care physicians in 33%, quality officers in 19%, and anaesthesiologists in 5%.

Comparison between centres with higher and lower rates of plasma transfusions

Hypovolemia and mildly abnormal coagulation tests were more frequently believed to be appropriate indications to plasma transfusions in centres with a higher rate of plasma transfusions (24% versus 14%, $p=0.02$ and 5% versus 0%, $p=0.04$, respectively). These centres were more frequently situated in Europe (30% versus 19%, $p=0.04$).

There were no other statistically significant differences between centres with high and low rates of plasma transfusions, in terms of case-mix (proportion of cardiac surgery, extracorporeal life support, etc.), PICU characteristics (number of beds, number of admissions per year, etc.), or plasma transfusion policies (Table 2). However, the centres with lower plasma transfusion rates tended to have less positive views on plasma transfusions (lower ability to stop bleeding, higher risk of transfusion associated nosocomial infections and acute respiratory failure), and more doubts that coagulation tests could predict bleeding. Furthermore, the centres with lower plasma transfusion rates tended to be larger and have fewer cardiac surgery admissions. Finally, there was a trend suggesting that PICUs with senior physicians attending during the night-time and supervision of prescriptions by junior physicians have lower plasma transfusion rates.

Barriers to changing plasma transfusion practices

A majority of the respondents reported that the lack of high quality data to motivate practice change was the most important barrier to changing plasma transfusion practices (Table 3).

Discussion

The results of this survey highlight several issues pertaining to plasma transfusion practices and emphasize the very divergent views on the benefits and harms of plasma transfusion.

Our survey showed that many respondents believe that plasma transfusions can both prevent and stop bleeding as well as correct mildly abnormal coagulation tests. However, there are only a few large randomized controlled trials, in very specific clinical settings, that have evaluated the effectiveness of plasma to prevent or stop bleeding. In the first trial, the Northern Neonatal Nursing Initiative (NNNI) Trial Group randomised 776 neonates to plasma or to volume expanders (gelofusin or dextrose-saline) and did not show any differences in the prevention of intra-ventricular haemorrhage [12]. More recently, the PROPPR trial recruited adults with severe trauma and major bleeding, and did not identify that mortality was affected by higher doses of plasma and platelet transfusions [13]. Etemadrezai et al randomized 90 adults with severe closed head injury to receive plasma transfusions versus normal saline and of note reported that new intracerebral hematomas in follow-up CT scans were more common in the plasma transfusion group versus the normal saline group [14]. Recently, Müller et al randomized critically ill adults with INR between 1.5 and 3.0 and who required a procedure to receive prophylactic plasma transfusion versus normal saline [15]. The rate of bleeding events was similar in both groups, supporting the view that plasma transfusion does not prevent bleeding events, although the study failed to recruit to target. In general, data from both adult and paediatric populations indicate that plasma transfusions fail to correct mildly abnormal coagulation tests (INR < 2.5) [9, 16, 17]. Therefore, most of the perceived benefits of plasma transfusions are not based on solid evidence.

In our study, 30% of the respondents believe that routinely used coagulation tests can predict bleeding. These physicians were more like to also believe that plasma transfusions could prevent or stop bleeding. However, many studies show that abnormal coagulation tests are not associated with increased risk of bleeding in association with various procedures (angiography, bronchoscopy, direct and transjugular liver biopsy, and thoracocentesis) [18]. A recent randomized controlled trial, conducted in critically ill adults with INR between 1.5 and 3 undergoing invasive procedures, has shown that coagulation tests and individual coagulation factor levels were similar in patients regardless of whether bleeding occurred [19]. Given that 41% of the respondents identified the lack of accurate tests to predict bleeding as a major barrier to improving plasma transfusion practices, one avenue of research should evaluate the development of new and reliable strategies to improve the identification of patients at risk of bleeding as a priority.

Our survey indicates that only 37% of the respondents believe that plasma transfusions are associated with adverse effects, and that by implication plasma transfusion is a very safe intervention. However, observational data in both adults and children indicate that plasma transfusions are associated with more nosocomial infections [20], more respiratory failure [21-23], more multiple organ dysfunction [20, 23], increased PICU length of stay [20], and higher mortality [24]. These associations could be due to indication bias and may not actually reflect increased risk with plasma transfusion. Hemovigilance studies also show that plasma transfusions are frequently associated with transfusion related acute lung injury (TRALI), an eight-fold increased risk compared to that associated with red cell transfusion [25].

Overall the survey was not able to identify factors associated with high versus low plasma transfusion rates although this may have been influenced by demographic factors. Centres transfusing more frequently tend to be located in Europe, and were more often inclined to believe that hypovolemia and mildly abnormal coagulation tests were appropriate indications for plasma transfusion. Although the patient case-mix and PICU characteristics were not significantly different between centres with high and low plasma transfusion rates, there were trends that suggested that larger PICUs with senior physicians attending during the night-time and supervision of prescriptions by junior physicians might be important elements that favour more restrictive plasma transfusion. However, this might also suggest that other factors not captured by this survey could be relevant; these might include multidisciplinary training on blood transfusion issues or unofficial policies affecting local practice. It is also possible that there is an association between the PICU characteristics (number of beds, in-house senior physicians) are different in Europe and in North America. Due to the small sample size, this was not evaluated in a multiple regression model.

Certain limitations associated with the conduct of this survey must be recognized. Firstly, the small sample size and the substantial heterogeneity of the replies received may explain the fact that there were few statistically significant differences between centres with high and low transfusion rates. Secondly, a selection bias may have occurred given that the participating centres represented a small proportion of the PICUs existing worldwide who were willing to participate in the original observational study. Therefore, it is not known if the answers obtained from those sites who participated can be generalized to other centres.

Our results suggest that there are very divergent views on the benefits and harms of plasma transfusions. The next step should focus on educational and training objectives that would lead to more evidence based practice in paediatric critical care. These interventions should certainly be scientifically evaluated.

In conclusion, this survey assessed the beliefs of paediatric critical care physicians on plasma transfusions. The most striking observation resulting from this survey is the great diversity of opinion existing among paediatric physicians with regard to the potential benefits and risks of plasma. This clearly highlights the importance of implementing educational initiatives and the need for stronger evidence from future randomized controlled trials.

Acknowledgments

We would like to thank all of the PlasmaTV investigators.

PlasmaTV investigators: **Australia:** Warwick Butt, Carmel Elope, Kym Bain (Royal Children's Hospital, Melbourne); Simon Erickson, Nathan Smalley (Princess Margaret Hospital for Children, Perth); Tavey Dorofaeff, Debbie Long (Royal Children's Hospital, Brisbane); Nathan Smalley, Greg Wiseman (Townsville Hospital, Townsville). **Belgium:** Stéphan Clément de Cléty, Caroline Berghe (Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels) ; Annick de Jaeger (Princess Elisabeth Children's University Hospital, Ghent) ; Pierre Demaret, Marc Trippaerts (CHC-CHR.Liège) ; Ariane Willems, ShancyRooze (Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Brussels) ; Jozef De Dooy (Antwerp University Hospital, Edegem). **Canada:** Elaine Gilfoyle, Lynette Wohlgemuth (Alberta Children's Hospital, Calgary, AB) ; Marisa Tucci, Mariana Dumitrascu (CHU Sainte-Justine, Montréal, QC) ; Davinia Withington, Julia Hickey (Montreal Children's Hospital, Montreal, QC) ; Karen Choong, Lois Sanders (McMaster Children's Hospital, Hamilton, ON) ; Gavin Morrison (IWK Health Centre, Halifax, NS) ; Janice Tijssen (Children's Hospital, London Health Sciences Centre, London, ON) ; David Wensley, Gordon Krahn (British Columbia Children's Hospital, Vancouver, BC) ; Marc-Andre Dugas, Louise Gosselin (Centre Mère Enfant Soleil, CHU de Québec, Québec, QC) ; Miriam Santschi (CHUS, Sherbrooke, QC). **Chile:** Bettina Von Dessauer, Nadia Ordenes (Hospital De Niños Roberto Del Río, Santiago). **Denmark:** Arash Afshari, Lasse Hoegh Andersen, Jens Christian Nilsson, Mathias Johansen, Anne-Mette Baek Jensen (Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen). **Ecuador:** Santiago Campos Mino, Michelle Grunauer (Hospital de los Valles, Universidad San Francisco de Quito, Quito). **France:** Nicolas Joram (Hôpital mère enfant, Nantes) ; Nicolas Rouillet-Renoleau (Hôpital Gatién de Clocheville, CHU Tours, Tours) ; Etienne Javouhey, Fleur Cour-Andlauer, Aurélie Portefaix (Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon) ; Olivier Brissaud, Julie Guichoux (Hôpital des Enfants, Bordeaux) ; Valérie Payen (CHU Grenoble, Grenoble) ; Pierre-Louis Léger (Hôpital Armand-Trousseau, Paris) ; Mickael Afanetti (Hopitaux Pédiatriques CHU Lenval, Nice) ; Guillaume Mortamet (Hopital Necker, Paris) ; Matthieu Maria (Hôpital d'Enfants CHRU de Nancy, Nancy) ; Audrey Breining (Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg) ; Pierre Tissieres (Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris) ; Aimée Dorkenoo (CHRU Lille, Lille) ; Anna Deho (Hopital Robert Debré, Paris). **Germany:** Harry Steinherr (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover). **Greece:** Filippia Nikolaou (Athens Children Hospital P&A Kyriakou, Athens). **Italy:** Anna Camporesi (Children Hospital Vittore Buzzi, Milano) ; Federica Mario (Department of Women's and Children's Health, Padua). **Japan:** Tatsuya Kawasaki, Shinya Miura (Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka City). **New Zealand:** John Beca, Miriam Rea, Claire Sherring, Tracey Bushell (Starship Children's Hospital, Auckland). **Norway:** Gunnar Bentsen (Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo). **Portugal:** Alexandra Dinis (Hospital Pediátrico – CHUC, Coimbra) ; Gabriela Pereira (UCIP Hospital Dona Estefânia, Lisbon) ; Marisa Vieira (Hospital de Santa Maria, Lisbon) ; Marta Moniz (Hospital Prof. Dr Fernando Fonseca, Amadora). **Saudi Arabia:** Saleh Alshehri (King Saud Medical City, Riyadh) ; Manal Alasnag, Ahmad Rajab (King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah). **Slovakia:** Maria Pisarcikova (DFN Kosice, Kosice). **Spain:** Iolanda Jordan (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona) ; Joan Balcells (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) ; Antonio Perez-Ferrer, Jesús de Vicente Sánchez,

Marta Vazquez Moyano (La Paz University Hospital, Madrid) ; Antonio Morales Martinez (Malaga Regional University Hospital, Malaga) ; Jesus Lopez-Herce, Maria Jose Solana (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) ; Jose Carlos Flores González (Puerta del Mar University Hospital, Cadiz) ; Maria Teresa Alonso (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) ; Manuel Nieto Faza (Hospital Universitario Cruces, Bilbao). **Switzerland:** Marie-Hélène Perez, Vivianne Amiet (CHUV, Lausanne) ; Carsten Doell (Kinderspital Zürich, Zürich) ; Alice Bordessoule (Geneva University Hospital, Geneva). **The Netherlands:** Suzan Cochijs-den Otter, Berber Kapitein (Erasmus MC – Sophia Children's Hospital, Rotterdam) ; Martin Kneyber (Beatrix Children's Hospital, Groningen). **United Kingdom:** Joe Brierley, Vanessa Rea, Stephen McKeever (Great Ormond Street, London) ; Andrea Kelleher (Royal Brompton Hospital, London) ; Barney Scholefield, Anke Top, Nicola Kelly, SatnamVirdee (Birmingham Children's Hospital, Birmingham) ; Peter Davis, Susan George (Bristol Royal Hospital for Children, Bristol) ; Kay C Hawkins, Katie McCall, Victoria Brown (Royal Manchester Children's Hospital, Manchester) ; Kim Sykes (University Hospital Southampton, Southampton) ; Richard Levin, Isobel MacLeod (Yorkhill Children's Hospital, Glasgow) ; Marie Horan, Petr Jirasek (Alder Hey Children's hospital, Liverpool) ; David Inwald, Amina Abdulla, Sophie Raghunanan (Imperial College Healthcare, London) ; Bob Taylor (Royal Belfast Hospital for Sick Children, Belfast) ; Alison Shefler, Hannah Sparkes (Oxford University Hospitals, Oxford). **USA:** Sheila Hanson, Katherine Woods, David Triscari, Kathy Murkowski (Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI) ; Caroline Ozment (Duke University, Durham, NC) ; Marie Steiner, Dan Nerheim, Amanda Galster (University of Minneapolis, Minneapolis, MN) ; Renee Higerson, LeeAnn Christie (Dell Children's Medical Center, Austin, TX) ; Phil Spinella, Daniel Martin, Liz Rourke (Washington University in St. Louis, Saint Louis, MO) ; Jennifer Muszynski, Lisa Steele, (Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH) ; Samuel Ajizian, Michael C McCrory (Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC) ; Kevin O'Brien, Christopher Babbitt, Erin Felkel, Glenn Levine (Miller Children's Hospital Long Beach, Long Beach, CA) ; Edward J Truemper, Machele Zink (Children's Hospital and Medical Center, Omaha, NE) ; Marianne Nellis (NYPH - Weill Cornell Medical College, New York, NY) ; Neal J Thomas, Debbie Spear (Penn State Hershey Children's Hospital, Hershey, PA) ; Barry Markovitz, Jeff Terry, Rica Morzov (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA) ; Vicki Montgomery, Andrew Michael, Melissa Thomas (University of Louisville and Kosair Children's Hospital, Louisville, KY) ; Marcy Singleton, Dean Jarvis, Sholeen Nett (Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH) ; Douglas Willson, Michelle Hoot (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA) ; Melania Bembea, Alvin Yiu (Johns Hopkins University, Baltimore, MD) ; David McKinley, Elizabeth Scarlett, Jennifer Sankey, Minal Parikh (Geisinger, Danville, PA) ; E. Vincent S. Faustino (Yale School of Medicine, New Haven, CT) ; Kelly Michelson, Jay Rilinger, Laura Campbell (Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL) ; Shira Gertz (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ) ; Jill M. Cholette (University of Rochester, Rochester, NY) ; Asumthia Jeyapalan (Holtz Children's Hospital-Jackson Memorial Hospital, Miami, FL) ; Margaret Parker (Stony Brook University, Stony Brook, NY) ; Scot Bateman, Amanda Johnson (UMass Memorial Children's Medical Center, Worcester, MA).

References

- [1] Puetz J, Witmer C, Huang Y-SV, et al.: Widespread Use of Fresh Frozen Plasma in US Children's Hospitals Despite Limited Evidence Demonstrating a Beneficial Effect. *J Pediatr* 2012; 160:210-215
- [2] Report of the US Department of Health and Human Services. The 2009 National Blood Collection and Utilization Survey Report. In: US Department of Health and Human Services: Office of the Assistant Secretary for Health editor. Washington, DC: 2011.
- [3] Karam O, Tucci M, Combescure C, et al.: Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD010654
- [4] Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al.: A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
- [5] Karam O, Tucci M, Lacroix J, et al.: International survey on plasma transfusion practices in critically ill children. *Transfusion* 2014; 54:1125-32
- [6] American Association of Blood Bankers. The 2013 AABB Blood Collection, Utilization, and Patient Blood Management Survey Report. 2014.
- [7] Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport d'activité hémovigilance 2013. Paris, France: 2014.
- [8] Swissmedic. Hémovigilance Rapport annuel 2013. Bern, Switzerland: 2014.
- [9] Karam O, Demaret P, Shefler A, et al.: Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191:1395-402
- [10] Dillman DA: Mail and Telephone Surveys: The Total Design Method, Place Publishe: John Wiley & Sons; 1978
- [11] Burns KEA, Duffett M, Kho ME, et al.: A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. *CMAJ* 2008; 179:245-252
- [12] Randomised trial of prophylactic early fresh-frozen plasma or gelatin or glucose in preterm babies: outcome at 2 years. Northern Neonatal Nursing Initiative Trial Group. *Lancet* 1996; 348:229-32
- [13] Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al.: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:471-82
- [14] Etemadrezaie H, Baharvahdat H, Shariati Z, et al.: The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:166-171
- [15] Muller MC, Arbous MS, Spoelstra-de Man AM, et al.: Transfusion of fresh-frozen plasma in critically ill patients with a coagulopathy before invasive procedures: a randomized clinical trial. *Transfusion* 2015; 55:26-35
- [16] Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279-1285
- [17] Holland LL, Brooks JP: Toward rational fresh frozen plasma transfusion: The effect of plasma transfusion on coagulation test results. *Am J Clin Pathol* 2006; 126:133-139
- [18] Segal JB, Dzik WH: Paucity of studies to support that abnormal coagulation test results predict bleeding in the setting of invasive procedures: an evidence-based review. *Transfusion* 2005; 45:1413-1425
- [19] Muller MC, Straat M, Meijers JC, et al.: Fresh frozen plasma transfusion fails to influence the hemostatic balance in critically ill patients with a coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2015; 13:989-997
- [20] Karam O, Lacroix J, Robitaille N, et al.: Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox sang* 2013; 104:342-9
- [21] Dara SI, Rana R, Afessa B, et al.: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med* 2005; 33:2667-2671
- [22] Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al.: Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest* 2007; 131:1308-1314
- [23] Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al.: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. *J Trauma* 2009; 67:221-227
- [24] Church G, Matthay Ma, Liu K, et al.: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediat Crit Care Med* 2009; 10:297-302
- [25] Bolton-Maggs P, Cohen H, on behalf of the SHOT Steering Group. Annual SHOT report 2011. 2012.

Tables

Table 1: Indications for plasma transfusion according to clinical situation, in critically ill children with an INR between 1.5 and 2.5 and/or an aPTT between 60 and 80 sec.

	Plasma transfusion is		
	Not indicated	Intermediate opinion	Indicated
Clinically significant bleeding	2%	27%	71%
Minor bleeding	31%	52%	17%
Before a procedure	23%	45%	32%
At risk of bleeding after surgery	19%	54%	27%
At risk of bleeding due to medical condition	29%	51%	20%

INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

Table 2: Variables according to rate of plasma transfusion.

Variable	Low rate (n=21)	Intermediate rate (n=41)	High rate (n=21)	p value^a
<i>Respondents' beliefs (proportion of agreement with the statement)</i>				
Plasma transfusions can prevent bleeding.	19%	29%	28%	0.83
Plasma transfusions can stop bleeding.	24%	49%	52%	0.08
Plasma transfusions can improve moderately abnormal coagulation tests.	38%	22%	33%	0.99
Plasma transfusion should be used as volume expansion.	0%	0%	0%	0.57
Plasma is appropriate for a patient with mildly abnormal coagulation tests who is mildly bleeding.	0%	5%	5%	0.04
Plasma is appropriate for a patient with severely abnormal coagulation tests with clinically significant bleeding.	81%	93%	100%	0.06
Hypovolemia increases the likelihood of plasma transfusion.	14%	25%	24%	0.02
Plasma transfusions are associated with increased risk of nosocomial infections.	19%	36%	43%	0.50
Plasma transfusions are associated with increased risk of acute respiratory failure.	19%	39%	52%	0.17
Plasma transfusions are associated with increased risk of circulatory overload.	14%	41%	17%	0.15
PT can predict bleeding.	24%	29%	24%	0.45
INR can predict bleeding.	24%	36%	52%	0.57
aPTT can predict bleeding.	14%	34%	33%	0.40
Fibrinogen level can predict bleeding.	24%	24%	14%	0.56
ROTEM or TEG can predict bleeding.	10%	49%	24%	0.58
<i>PICU characteristics</i>				
Median number of PICU beds	14	18	12	0.14
Median number of PICU admissions per year	700	775	600	0.42
Median proportion of admissions for post-op general surgery	20%	20%	20%	0.55
Median proportion of admissions for post-op cardiac surgery	15%	20%	30%	0.30
Median proportion of admissions for post-op neurosurgery	20%	20%	20%	0.26
Median proportion of admissions for trauma	20%	20%	10%	0.44
Median ECMO runs per year	3	7	5	0.90
Median number of liver patients per year	2	3	2	0.38
<i>Prescription process and policies</i>				
Junior physicians can prescribe plasma transfusions without supervision.	30%	28%	42%	0.25
In-house board-certified critical care physician at night.	60%	55%	33%	0.11
Blood bank or transfusion services challenge some plasma prescription.	35%	42%	33%	0.77

Plasma transfusion rates were categorized as low (< 1% of the PICU patients receiving plasma transfusions), intermediate (between 1% and 5%), and high (> 5%).

^a Mann-Whitney test to compare units with lower versus higher plasma transfusion rates.

PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; ROTEM, rotational thromboelastometry; TEG, thromboelastography; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; PICU, paediatric intensive care unit.

Table 3: Barriers to changing plasma transfusion practices.			
	Very important	Intermediate opinion	Unimportant
Lack of high quality data to motivate practice change	59%	27%	14%
Absence of reliable tests to predict bleeding	41%	45%	12%
Absence of international recommendations	41%	36%	23%
Colleagues' opinions	27%	42%	31%
Plasma transfusions are beneficial and do not cause harm	16%	33%	51%
Protocols are not easily updated	11%	25%	64%

Figures

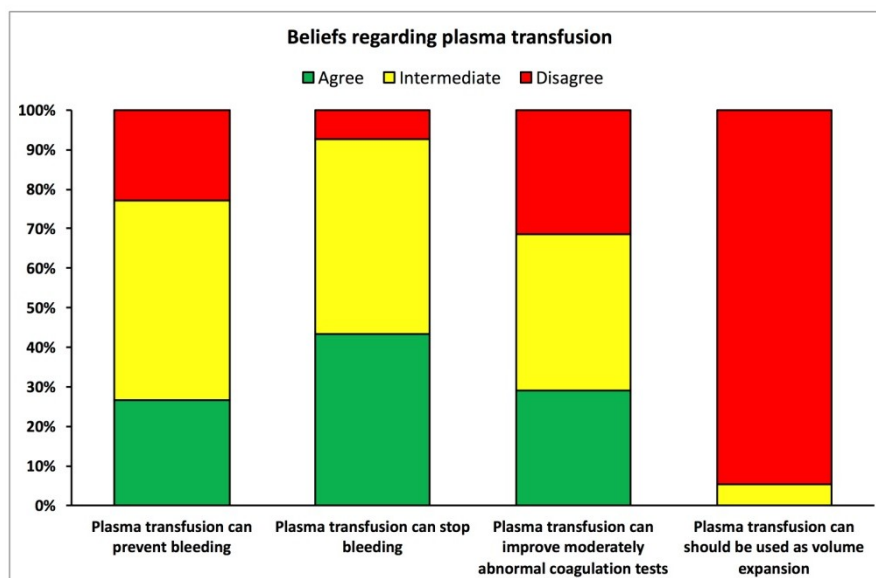


Figure 1: Beliefs regarding plasma transfusion.

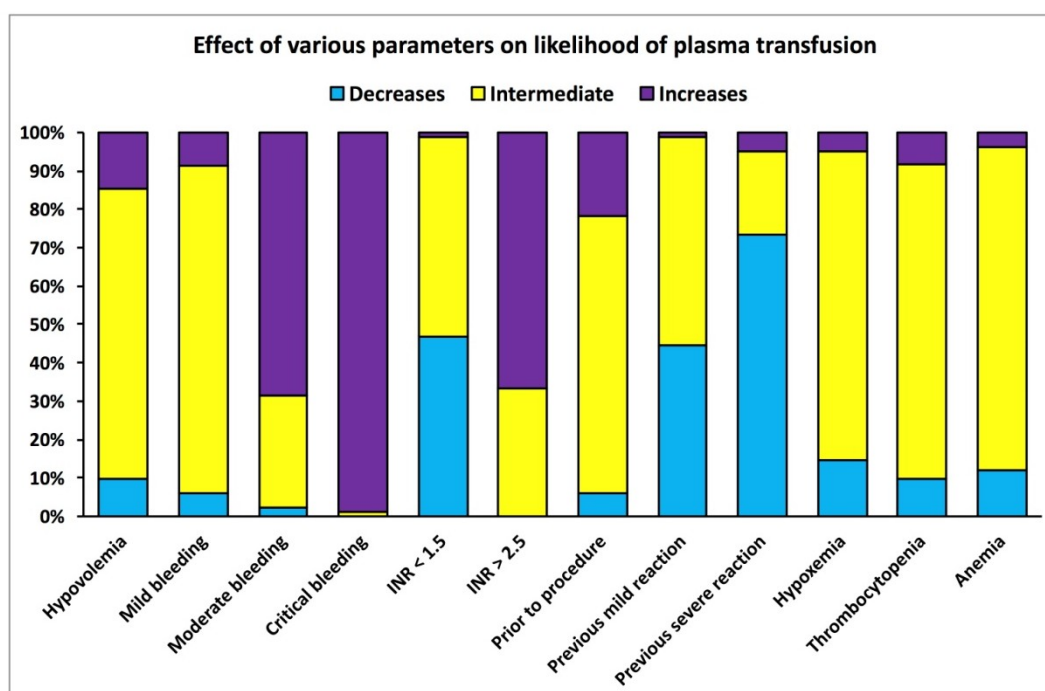


Figure 2: Likelihood of different indications to increase or decrease plasma transfusion.
INR, international normalized ratio.

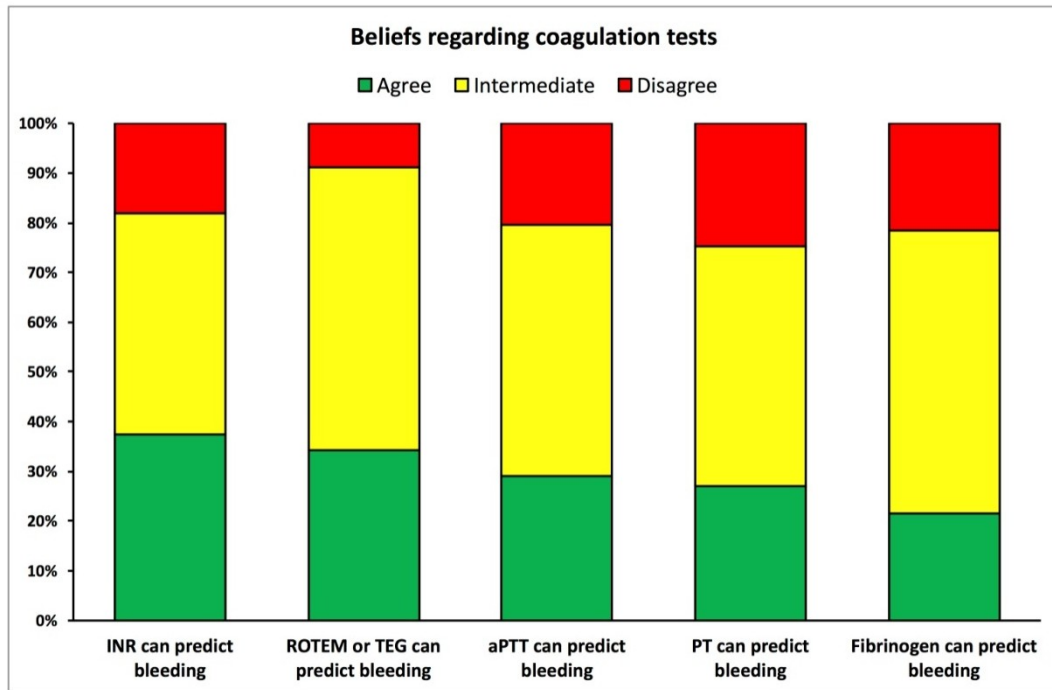


Figure 3: Beliefs regarding the ability of coagulation tests to predict bleeding.

PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; ROTEM, rotational thromboelastometry; TEG, thromboelastography.

d. Annexe 4

Performance of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score in critically ill children requiring plasma transfusions

Oliver Karam^{1,2}, Pierre Demaret^{2,3}, Alain Duhamel^{2,4}, Alison Shefler⁵, Philip C Spinella⁶, Simon J Stanworth⁷, Marisa Tucci⁸, Stéphane Leteurtre^{2,9}, for the PlasmaTV investigators¹⁰

¹Pediatric Intensive Care Unit, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland, oliver.karam@hcuge.ch

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

³Pediatric Intensive Care Unit, CHC Liège, Liège, Belgium, demaret.pierre@gmail.com

⁴CHU Lille, Department of Biostatistics, F-59000 Lille, France, Alain.Duhamel@univ-lille2.fr

⁵Pediatric Intensive Care Unit, Oxford University Hospitals, Oxford, UK, Alison.Shefler@ouh.nhs.uk

⁶Division of Critical Care, Department of Pediatrics, Washington University in St Louis, St. Louis, MO, USA, Spinella_P@kids.wustl.edu

⁷NHS Blood and Transplant, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK, simon.stanworth@nhsbt.nhs.uk

⁸Pediatric Intensive Care Unit, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada, marisa.tucci@gmail.com

⁹CHU Lille, Pediatric Intensive Care Unit, F-59000 Lille, France, stephane.leteurtre@chru-lille.fr

¹⁰PlasmaTV investigators are listed in the acknowledgments

Abstract

Background: Organ dysfunction scores, based on physiological parameters, have been created to describe organ failure. In a general Pediatric Intensive Care Unit (PICU) population, the Pediatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) score had both a good discrimination and calibration, allowing to describe the clinical outcome of critically ill children throughout their stay. This score is increasingly used in clinical trials in specific subpopulation. Our objective was to assess the performance of the PELOD-2 score in a subpopulation of critically ill children requiring plasma transfusions.

Methods: Ancillary study of a prospective observational study on plasma transfusions over a 6-week period, in 101 PICUs in 21 countries. All critically ill children who received at least one plasma transfusion during the observation period were included. PELOD-2 scores were measured on days 1, 2, 5, 8 and 12 after plasma transfusion. Performance of the score was assessed by the determination of the discrimination (Area Under the ROC Curve: AUC), the calibration (Hosmer-Lemeshow test).

Results: 443 patients were enrolled in the study (median age and weight: 1 year and 9.1 kg, respectively). Observed mortality rate was 26.9 % (119/443). For PELOD-2 on day 1, the AUC was 0.76 (95%CI 0.71-0.81) and the Hosmer-Lemeshow test was $p = 0.76$. The serial evaluation of the changes in the daily PELOD-2 scores from day 1, demonstrated a significant association with death, adjusted for the PELOD-2 score on day 1.

Conclusions: In a subpopulation of critically ill children requiring plasma transfusion, the PELOD-2 score has a lower but acceptable discrimination than in an entire population. This score should therefore be used cautiously in this specific subpopulation.

Keywords: plasma transfusion; critical care; children; outcome; multiple organ failure; score

Background

Mortality is a frequent outcome in clinical trials in critically ill adults (1-5). However, as mortality is lower in pediatric intensive care unit (PICU) patients (6-8), other outcome measures have been

developed. Multiple Organ Dysfunction syndrome (MODS), frequently observed in PICU is a good candidate marker of severity of illness because MODS is the main cause of death in adult ICU (9) and in PICU patients (7). MODS scores can be used to assess the presence and severity of organ dysfunction on admission and throughout the stay (9).

In a general PICU population, the PEdiatric Logistic Organ Dysfunction-2 (PELOD-2) and the daily PELOD-2 scores had both a good discrimination and calibration, allowing to describe the clinical outcome of critically ill children throughout their stay (8, 10).

Little is known regarding plasma use in children. Our recent international observational study shows that non-bleeding patients represent more than half of the critically ill children receiving plasma transfusions (11). This marked heterogeneity in plasma transfusion patterns might be due to the absence of randomized controlled trials (RCTs) that could guide plasma transfusion strategies (12).

The first version of the PELOD score (7) has been used over the last few years as an outcome measure in studies in specific subpopulations, such as sepsis (13), hematopoietic stem cell transplant (14), acute respiratory dysfunction syndrome (15), extracorporeal life support (16), drowning (17), or seizure (18). However, some authors have voiced their concern regarding using organ dysfunction scores in specific subpopulations (9).

Our hypothesis was that the PELOD-2 score would have the same performance in the subpopulation of patients receiving at least one plasma transfusion, validating its use as a surrogate outcome in a future RCT.

Our objective was to assess the performance of the PELOD-2 score in a subset of critically ill children requiring plasma transfusions (19) during their PICU stay.

Methods

Study sites and population

This is an ancillary study of a large point-prevalence study conducted in 101 PICUs in 21 countries. The complete methods have already been published elsewhere (19).

In brief, six one-week periods were randomly predefined over six consecutive months (April to September 2014) for each study site. All critically ill children aged 3 days to 16 years old admitted to a participating PICU on one of the study days were considered eligible. Any eligible patient for whom at least one plasma transfusion was administered on any study day was included unless one of the exclusion criteria (i.e. plasmapheresis and gestational age less than 37 weeks at the time of PICU admission) was present. If a patient was readmitted within 24 hours of PICU discharge, this was considered part of the same admission.

Variable of interest

The primary variable of interest of this analysis is the daily PELOD-2 scores (8, 10). This score evaluates five organ functions using ten items: neurologic (Glasgow coma score and pupillary reaction), cardiovascular (lactatemia, mean arterial pressure), renal (creatinine), respiratory ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, PaCO_2 , invasive ventilation), and hematologic (white blood cell count and platelets). Data were collected on days 1 (i.e. the day of first transfusion), 2, 5, 8, and 12. These time points were previously identified as the first optimal time points to estimate the daily PELOD-2 scores (8, 10).

As for previously published severity and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) scores, the most abnormal value of each variable observed during each of these time points was considered to calculate the PELOD-2 score. No laboratory tests were performed solely to meet the needs of this research; as recommended, a non-collected value was considered normal (8).

We also collected demographic data and PICU mortality, our primary outcome, which was censored 28 days after the end of the enrolment period.

Ethics approval

Ethics committees or boards at all 101 sites approved this study.

Statistical analysis

Descriptive statistics are reported as mean $\pm$ standard deviation (SD), median and interquartile range (IQR), or proportions with their 95%CI.

The association between PELOD-2 score and death was assessed by comparing the PELOD-2 score between survivors and non-survivors with a Mann-Whitney test. We also tested this association, adjusting for the baseline risk (PELOD-2 score at day 1) and the daily change of PELOD-2 score using a logistic regression model (10).

Discrimination refers to the ability of the score to separate non-survivors from survivors across the whole group (20). We calculated the Area Under the receiver operating characteristic Curve (AUC) of the PELOD-2 scores with its 95%CI, for each time-point. It is usually considered that an AUC of 1, 0.90 to 0.99, 0.80 to 0.89, 0.70 to 0.79, 0.60 to 0.69, and <0.60 are considered to be perfect, excellent, very good, good, moderate, and poor, respectively (21).

The *calibration* was assessed by directly comparing the observed and customized predicted mortality across subcategories of risk. We employed the Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, where a p value >0.05 indicates acceptable calibration (21).

All tests were 2-sided, with an alpha level of 0.05. All statistical analyses were performed with SPSS version 20 for Mac (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results

Population

Over the 30 study days, 13,192 patients were admitted and hence eligible and 443 (3.4%) critically ill children receiving at least one plasma transfusion were included. The center which included the largest number of patients contributed to 11.1% (49/443) of the results. 253 patients were from Europe, 134 from North America, and 56 from other continents.

The median age and weight were 1 year (IQR 0.2-6.4) and 9.1 kg (IQR 4.0-21.0), respectively. Forty-three percent were males. The main reasons for admission to PICU were respiratory (32%), cardiac surgery with bypass (30%), elective surgery (24%), septic shock (15%), emergency surgery (13%), cardiac non-surgical (11%), renal failure (10%), and hepatic failure (10%). Forty-eight patients (11%) were on extracorporeal life support and 35 patients (8%) were on continuous renal replacement therapy. The full demographic description is available elsewhere [73].

The primary indication for plasma transfusion was critical bleeding in 22% of patients, minor bleeding in 21%, planned surgery or procedure in 12%, and high risk of post-operative bleeding in 11%. No bleeding or planned procedures were reported in 34% of patients.

Median length of mechanical ventilation was 5 days (IQR 1-16) and median PICU length of stay was 10 days (IQR 4-24). The median time to death was 6 days (IQR 1;17).

PELOD-2 score

PELOD-2 score was collected in all patients on day 1, and in all surviving patients still in the PICU at post-transfusion days 2, 5, 8, and 12. There were no missing data.

Median PELOD-2 scores were statistically different between survivors and nonsurvivors: 7 (5;9) versus 10 (7;15) on transfusion day 1 ($p < 0.001$), as well as on the other days (Table 1 and Figure 1).

The PELOD-2 score on day 1 was a significant prognostic factor: the odds ratio for death was 1.30 (95%CI 1.22-1.39) for each PELOD-2 point. Similarly, the serial evaluation of the changes in the daily PELOD-2 scores from day 1, adjusted for baseline value (PELOD-2 at day 1), demonstrated a significant association with death, for each of the observation days (Table 2).

Discrimination

The AUC was 0.76 (95%CI 0.71-0.81, Figure 2) for day 1, and 0.78, 0.74, 0.74, and 0.77, for days 2, 5, 8, and 12, respectively (Table 3). Adding the INR to the PELOD-2 score resulted in an AUC of 0.77 (95%CI 0.71-0.83). The AUC on day 1 according to plasma transfusion indication and according to the reason for admission are presented in Table 4 and 5, respectively.

Calibration

The Hosmer-Lemeshow Chi-square value was 5.02 ($p = 0.76$) for PELOD-2 score on day 1. The results for the other time-points, according to plasma transfusion indication, and according to the reason for admission are given in Table 3, 4, and 5, respectively.

Adding the INR to the PELOD-2 score resulted in Hosmer-Lemeshow Chi-square value was 10.6 ($p = 0.23$).

Discussion

Our results indicate that in a subpopulation of critically ill children requiring plasma transfusions, the PELOD-2 score have an acceptable performance. These results of performance of the PELOD-2 scores are observed with both the performance according to the indications to plasma transfusion (Table 4) and according to the five days of the PELOD-2 scores (Tables 2 and 3).

The PELOD-2 score seems to have a lower, although acceptable discrimination power compared to a general PICU population, where it had an excellent discrimination power, based on an AUC of 0.93. As the PELOD-2 score has been advocated to be “used as a surrogate outcome measure in randomized clinical trials” (7, 8), many recent trials have used these scores to assess patients (13-18). As these studies enrolled only specific PICU subpopulations, their results should be interpreted cautiously, in light of our findings. Similar caveats have been made for adult organ dysfunction scores regarding their use in specific subpopulations (9).

The lower discrimination of the PELOD-2 score in a subset of critically ill children transfused with plasma might be explained by different observations. First, our population was sicker than the initial PELOD-2 study, with a mortality rate of 26.9% versus 6.0%. The PICU length of stay was also longer (10 vs. 2 days), as the case-mix was different: in our population compared to the PELOD-2 population, the reasons for admission were less frequently respiratory (32% vs. 47%, $p < 0.001$) and more frequently cardiovascular (64% vs. 19%, $p < 0.001$) or hepatic (10% vs. 1%, $p < 0.001$) (8). Moreover, in the study of Pollack et al. (10,078 patients from U.S. PICUs), the mortality rate was 2.7%, with a median age of 3.7 years and a median hospital length of stay of 4.9 days (PICU length of stay was not provided) (22). The fact that all patients received plasma transfusions might also explain this lower discrimination, as observational studies have suggested that plasma transfusions were independently associated with increased risk of morbidity and mortality (9, 23-25), but not coagulopathy nor plasma transfusions are items of the PELOD-2 score. Third, except for mechanical ventilation, PELOD-2 score does not take into account the support that can be offered for each organ, such as vasoactive drugs, continuous renal replacement therapies, or extracorporeal life support (ECLS). Given that the mortality rate associated with ECLS is close to 50% (26, 27), one could hypothesize that a lower discrimination may be due at least partly to the fact that PELOD-2 score does not take this variable into account. Similarly, the PELOD-2 score does not incorporate coagulopathy, which might be associated with increased risk of bleeding or disseminated intravascular coagulopathy, which are also known to be associated with increased mortality (28).

As observed in the validation study, severity of illness is a major component to evaluate the performance of the daily PELOD-2 scores (10). Therefore, in this study, the serial evaluation of the change in the daily PELOD-2 score has to be adjusted to the baseline value (PELOD-2 score on day 1). Our results indicate that changes in the PELOD-2 score over time are also associated with changes in the probability of death. These are important findings, as they validate the use of sequential measuring of the PELOD-2 score to assess clinical outcome. These results also highlight the relationship between organ failure and death.

Some limitations must be recognized. First, our results are only applicable to critically ill children requiring plasma transfusions and not to other PICU subpopulations. Second, our study days were not days after admission but days after plasma transfusion. It is of note, however, that the median length of PICU stay before the first plasma transfusion was 1 day. Third, although scores have classically been evaluated by their association to mortality, they might still adequately describe the clinical situation related to organ failure, as it has solid physiological basis and is clinically meaningful. Therefore, the ability of the PELOD-2 score to describe organ failure and its change

over time might be more important than its ability to predict death. Fourth, additional variables to the PELOD-2 score could have been evaluated. Unfortunately, some interesting variables, such as platelet count, were not available in our database. However, adding the INR to the PELOD-2 score did not improve its performance.”

Conclusions

In a subpopulation of critically ill children requiring plasma transfusion, the PELOD-2 score has a lower but acceptable discrimination than in an entire population. Although using this score as an outcome in a RCT seems reasonable, it should be interpreted cautiously.

PlasmaTV investigators: **Australia** : Warwick Butt, Carmel Delzoppo, Kym Bain (Royal Childrens Hospital, Melbourne) ; Simon Erickson, Nathan Smalley (Princess Margaret Hospital for Children, Perth) ; Tavey Dorofaeff, Debbie Long (Royal Childrens Hospital, Brisbane) ; Nathan Smalley, Greg Wiseman (Townsville Hospital, Townsville). **Belgium** : Stéphan Clément de Cléty, Caroline Berghe (Cliniques universitaires Saint-Luc, Brussels) ; Annick de Jaeger (Princess Elisabeth Children's University Hospital, Ghent) ; Pierre Demaret, Marc Trippaerts (CHC-CHR, Liège) ; Ariane Willems, Shancy Rooze (Hôpital universitaire des enfants Reine Fabiola, Brussels) ; Jozef De Dooy (Antwerp University Hospital, Edegem). **Canada** : Elaine Gilfoyle, Lynette Wohlgemuth (Alberta Children's Hospital, Calgary, AB) ; Marisa Tucci, Mariana Dumitrascu (CHU Sainte-Justine, Montréal, QC) ; Davinia Withington, Julia Hickey (Montreal Children's Hospital, Montreal, QC) ; Karen Choong, Lois Sanders (McMaster Children's Hospital, Hamilton, ON) ; Gavin Morrison (IWK Health Centre, Halifax, NS) ; Janice Tijssen (Children's Hospital, London Health Sciences Centre, London, ON) ; David Wensley, Gordon Krahn (British Columbia Children's Hospital, Vancouver, BC) ; Marc-Andre Dugas, Louise Gosselin (Centre Mère Enfant Soleil, CHU de Québec, Québec, QC) ; Miriam Santschi (CHUS, Sherbrooke, QC). **Chile** : Bettina Von Dessauer, Nadia Ordenes (Hospital De Niños Roberto Del Río, Santiago). **Denmark** : Arash Afshari, Lasse Hoegh Andersen, Jens Christian Nilsson, Mathias Johansen, Anne-Mette Baek Jensen (Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen). **Ecuador** : Santiago Campos Mino, Michelle Grunauer (Hospital de los Valles, Universidad San Francisco de Quito, Quito). **France** : Nicolas Joram (Hôpital mère enfant, Nantes) ; Nicolas Rouillet-Renoleau (Hôpital Gatien de Clocheville, CHU Tours, Tours) ; Etienne Javouhey, Fleur Cour-Andlauer, Aurélie Portefaix (Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon, Lyon) ; Olivier Brissaud, Julie Guichoux (Hôpital des Enfants, Bordeaux) ; Valérie Payen (CHU Grenoble, Grenoble) ; Pierre-Louis Léger (Hôpital Armand-Trousseau, Paris) ; Mickael Afanetti (Hopitaux Pédiatriques CHU Lenval, Nice) ; Guillaume Mortamet (Hopital Necker, Paris) ; Matthieu Maria (Hôpital d'Enfants CHRU de Nancy, Nancy) ; Audrey Breining (Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg) ; Pierre Tissieres (Hôpital Kremlin-Bicêtre, Paris) ; Aimée Dorkenoo (CHRU Lille, Lille) ; Anna Deho (Hopital Robert Debré, Paris). **Germany** : Harry Steinherr (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover). **Greece** : Filippia Nikolaou (Athens Children Hospital P&A Kyriakou, Athens). **Italy** : Anna Camporesi (Children Hospital Vittore Buzzi, Milano) ; Federica Mario (Department of Women's and Children's Health, Padua). **Japan** : Tatsuya Kawasaki, Shinya Miura (Shizuoka Children's Hospital, Shizuoka City). **New Zealand** : John Beca, Miriam Rea, Claire Sherring, Tracey Bushell (Starship Children's Hospital, Auckland). **Norway** : Gunnar Bentsen (Oslo University Hospital – Rikshospitalet, Oslo). **Portugal** : Alexandra Dinis (Hospital Pediátrico – CHUC, Coimbra) ; Gabriela Pereira (UCIP Hospital Dona Estefânia, Lisbon) ; Marisa Vieira (Hospital de Santa Maria, Lisbon) ; Marta Moniz (Hospital Prof. Dr Fernando Fonseca, Amadora). **Saudi Arabia** : Saleh Alshehri (King Saud Medical City, Riyadh) ; Manal Alasnag, Ahmad Rajab (King Fahd Armed Forces Hospital, Jeddah). **Slovakia** : Maria Pisarcikova (DFN Kosice, Kosice). **Spain** : Iolanda Jordan (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona) ; Joan Balcells (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona) ; Antonio Perez-Ferrer, Jesús de Vicente Sánchez, Marta Vazquez Moyano (La Paz University Hospital, Madrid) ; Antonio Morales Martinez (Malaga Regional University Hospital, Malaga) ; Jesus Lopez-Herce, Maria Jose Solana (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid) ; Jose Carlos Flores González (Puerta del Mar University Hospital, Cadiz) ; Maria Teresa Alonso (Hospital Virgen del Rocío, Sevilla) ; Manuel Nieto Faza (Hospital Universitario Cruces, Bilbao). **Switzerland** : Marie-Hélène Perez, Vivianne Amiet (CHUV, Lausanne) ; Carsten Doell (Kinderspital Zürich, Zürich) ; Alice Bordessoule (Geneva University Hospital, Geneva). **The Netherlands** : Suzan Cochius-den Otter, Berber Kapitein (Erasmus MC - Sophia Children's Hospital, Rotterdam) ; Martin Kneyber (Beatrix Children's Hospital, Groningen). **United Kingdom** : Joe Brierley, Vanessa Rea, Stephen McKeever (Great Ormond Street,

London); Andrea Kelleher (Royal Brompton Hospital, London); Barney Scholefield, Anke Top, Nicola Kelly, Satnam Virdee (Birmingham Children's Hospital, Birmingham); Peter Davis, Susan George (Bristol Royal Hospital for Children, Bristol); Kay C Hawkins, Philip Hudnott, Victoria Brown (Royal Manchester Children's Hospital, Manchester); Kim Sykes (University Hospital Southampton, Southampton); Richard Levin, Isobel MacLeod (Yorkhill Children's Hospital, Glasgow); Marie Horan, Petr Jirasek (Alder Hey Children's hospital, Liverpool); David Inwald, Amina Abdulla, Sophie Raghunanan (Imperial College Healthcare, London); Bob Taylor (Royal Belfast Hospital for Sick Children, Belfast); Alison Shefler, Hannah Sparkes (Oxford University Hospitals, Oxford).

USA: Sheila Hanson, Katherine Woods, David Triscari, Kathy Murkowski (Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, WI); Caroline Ozment (Duke University, Durham, NC); Marie Steiner, Dan Nerheim, Amanda Galster (University of Minneapolis, Minneapolis, MN); Renee Higgerson, LeeAnn Christie (Dell Children's Medical Center, Austin, TX); Phil Spinella, Daniel Martin, Liz Rourke (Washington University in St. Louis, Saint Louis, MO); Jennifer Muszynski, Lisa Steele, (Nationwide Children's Hospital, Columbus, OH); Samuel Ajizian, Michael McCrory (Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, NC); Kevin O'Brien, Christopher Babbitt, Erin Felkel, Glenn Levine (Miller Children's Hospital Long Beach, Long Beach, CA); Edward J Truemper, Mabelle Zink (Children's Hospital and Medical Center, Omaha, NE); Marianne Nellis (NYPH - Weill Cornell Medical College, New York, NY); Neal J Thomas, Debbie Spear (Penn State Hershey Children's Hospital, Hershey, PA); Barry Markovitz, Jeff Terry, Rica Morzov (Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA); Vicki Montgomery, Andrew Michael, Melissa Thomas (University of Louisville and Kosair Children's Hospital, Louisville, KY); Marcy Singleton, Dean Jarvis, Sholeen Nett (Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH); Douglas Willson, Michelle Hoot (Virginia Commonwealth University, Richmond, VA); Melania Bembea, Alvin Yiu (Johns Hopkins University, Baltimore, MD); David McKinley, Elizabeth Scarlett, Jennifer Sankey, Minal Parikh (Geisinger, Danville, PA); E. Vincent S. Faustino (Yale School of Medicine, New Haven, CT); Kelly Michelson, Jay Rilinger, Laura Campbell (Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Chicago, IL); Shira Gertz (Hackensack University Medical Center, Hackensack, NJ); Jill M. Cholette (University of Rochester, Rochester, NY); Asumthia Jeyapalan (Holtz Children's Hospital-Jackson Memorial Hospital, Miami, FL); Margaret Parker (Stony Brook University, Stony Brook, NY); Scot Bateman, Amanda Johnson (UMass Memorial Children's Medical Center, Worcester, MA).

References

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
2. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):795-805.
3. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(9):806-13.
4. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1583-93.
5. Lacroix J, Hebert PC, Fergusson DA, Tinmouth A, Cook DJ, Marshall JC, et al. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2015;372(15):1410-8.
6. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med.* 1996;24(5):743-52.
7. 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.
8. Leteurtre S, Duhamel A, Salleron J, Grandbastien B, Lacroix J, Leclerc F, et al. PELOD-2: An Update of the Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score. *Crit Care Med.* 2013;41(7):1761-73.
9. Vincent JL, Bruzzi de Carvalho F. Severity of illness. *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(1):31-8.

10. Leteurtre S, Duhamel A, Deken V, Lacroix J, Leclerc F, Groupe Francophone de Reanimation et Urgences Pédiatriques. Daily estimation of the severity of organ dysfunctions in critically ill children by using the PELOD-2 score. *Crit Care*. 2015;19(1):324.
11. Karam O, Demaret P, Shefler A, Leteurtre S, Spinella PC, Stanworth SJ, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1395-402.
12. Karam O, Tucci M, Combescure C, Lacroix J, Rimensberger PC. Plasma transfusion strategies for critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(12):CD010654.
13. Raj S, Killinger JS, Gonzalez JA, Lopez L. Myocardial dysfunction in pediatric septic shock. *J Pediatr*. 2014;164(1):72-7 e2.
14. Duncan CN, Lehmann LE, Cheifetz IM, Greathouse K, Haight AE, Hall MW, et al. Clinical outcomes of children receiving intensive cardiopulmonary support during hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(3):261-7.
15. Orwoll BE, Spicer AC, Zinter MS, Alkhouli MF, Khemani RG, Flori HR, et al. Elevated soluble thrombomodulin is associated with organ failure and mortality in children with acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective observational cohort study. *Crit Care*. 2015;19:435.
16. Rambaud J, Guellec I, Leger PL, Renolleau S, Guilbert J. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for neonatal and pediatric refractory septic shock. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):600-5.
17. Mtaweh H, Kochanek PM, Carcillo JA, Bell MJ, Fink EL. Patterns of multiorgan dysfunction after pediatric drowning. *Resuscitation*. 2015;90:91-6.
18. Payne ET, Zhao XY, Frndova H, McBain K, Sharma R, Hutchison JS, et al. Seizure burden is independently associated with short term outcome in critically ill children. *Brain*. 2014;137(Pt 5):1429-38.
19. Karam O, Demaret P, Shefler A, Leteurtre S, Spinella PC, Stanworth SJ, et al. Indications and Effects of Plasma Transfusions in Critically Ill Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1395-402.
20. Shann F. Are we doing a good job: PRISM, PIM and all that. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):105-7.
21. Keegan MT, Gajic O, Afessa B. Severity of illness scoring systems in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011;39(1):163-9.
22. Pollack MM, Holubkov R, Funai T, Dean JM, Berger JT, Wessel DL, et al. The Pediatric Risk of Mortality Score: Update 2015. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(1):2-9.
23. Karam O, Lacroix J, Robitaille N, Rimensberger PC, Tucci M. Association between plasma transfusions and clinical outcome in critically ill children: a prospective observational study. *Vox Sang*. 2013;104(4):342-9.
24. Khan H, Belsher J, Yilmaz M, Afessa B, Winters JL, Moore SB, et al. Fresh-frozen plasma and platelet transfusions are associated with development of acute lung injury in critically ill medical patients. *Chest*. 2007;131(5):1308-14.
25. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1114-8.
26. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(8):894-901.
27. Bokman CL, Tashiro J, Perez EA, Lasko DS, Sola JE. Determinants of survival and resource utilization for pediatric extracorporeal membrane oxygenation in the United States 1997-2009. *J Pediatr Surg*. 2015;50(5):809-14.
28. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med*. 1999;341(8):586-92.

Tables

Table 1: PELOD-2 score in survivors and nonsurvivors.

Day	Survivors		Nonsurvivors		p
	Mean	Median (IQR)	Mean	Median (IQR)	
Day 1	6.7	7 (5;9)	11.2	10 (7;15)	<0.001
Day 2	6.5	7 (4;9)	11.0	11 (8;13)	<0.001
Day 5	6.1	6 (3;9)	9.2	9 (8;11)	<0.001
Day 8	5.6	5 (3;8)	8.8	9 (7;11)	<0.001
Day 12	5.1	5 (2;7)	8.5	9 (6;11)	<0.001

PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score; IQR: interquartile range.

Table 2: Serial evaluation of the change in the daily PELOD-2 score from day 1, adjusted for baseline value (PELOD-2 score on day 1)

Variable	Odds ratio	95%CI	P value
PELOD-2 score on day 1	1.30	1.22-1.39	<0.0001
Change in PELOD-2 score			
Day 1 to day 2	1.33	1.21-1.47	<0.0001
Day 1 to day 5	1.26	1.15-1.39	<0.0001
Day 1 to day 8	1.28	1.15-1.43	<0.0001
Day 1 to day 12	1.38	1.20-1.58	<0.0001

Odds ratio (OR) for death is provided with a 95%CI. The cumulative OR of death can be calculated as follow: (OR of PELOD-2 score on day 1)^{PELOD-2 score on day 1} x (OR of change in score from day 1 to specific day)^{PELOD-2 score on specific day - PELOD-2 score on day 1}. For example, for a child whose score is 10 on day 1 and 6 on day 12 (change in score -4), the OR for death would be $1.30^{10} \times 1.38^{-4} = 3.80$.

PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score; OR: odds ratio.

Table 3: Performance of the PELOD-2 score according to study days.

	Day 1	Day 2	Day 5	Day 8	Day 12
Number of patients	443	411	295	231	165
Mortality rate	119 (27%)	98 (24%)	67 (23%)	51 (22%)	41 (25%)
PELOD-2 (median, IQR)	7 (5;10)	7 (5;10)	7 (4;9)	6 (3;9)	6 (3;9)
AUC (95%CI)	0.76 (0.71-0.81)	0.78 (0.73-0.84)	0.74 (0.67-0.81)	0.74 (0.66-0.82)	0.77 (0.68-0.85)
Hosmer-Lemeshow test	p = 0.76	p = 0.63	p = 0.09	p = 0.30	p = 0.77

PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score; IQR: interquartile range; AUC: area under receiver the operating characteristic curve.

Table 4: Performance of the PELOD-2 score on day 1, according to indications to plasma transfusion.

	Critical bleeding	Minor Bleeding	Preparation ^a	Post-op risk of bleeding	No bleeding
Number of patients	99	94	52	47	151
Mortality rate	34 (35%)	14 (16%)	16 (32%)	9 (19%)	46 (31%)
PELOD-2 (median, IQR)	8 (6-11)	7 (5-8)	7 (4-11)	7 (5-9)	7 (5-10)
AUC (95%CI)	0.81 (0.72-0.91)	0.83 (0.70-0.96)	0.60 (0.44-0.76)	0.88 (0.74-1.00)	0.71 (0.62-0.80)
Hosmer-Lemeshow test	p=0.42	p=0.34	p=0.26	p=0.54	p=0.58

^a Preparation refers to preparation for surgery or procedure.

PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score; IQR: interquartile range; AUC: area under receiver the operating characteristic curve.

Table 5: Performance of the PELOD-2 score on day 1, according to patients' reason for admission.					
	Respiratory	Cardiac surgery with bypass	Elective surgery	Septic shock	Renal failure
Number of patients ^a	143	133	107	65	45
Mortality rate	54 (38%)	19 (14%)	9 (8%)	21 (32%)	19 (42%)
PELOD-2 (median, IQR)	8 (6–11)	7 (5-9)	6 (5-8)	8 (6-12)	8 (6-10)
AUC (95%CI)	0.76 (0.68-0.85)	0.75 (0.62-0.88)	0.80 (0.62-0.97)	0.77 (0.66-0.89)	0.69 (0.53-0.85)
Hosmer-Lemeshow test	p=0.99	p=0.23	p=0.17	p=0.27	p=0.39

^a Patients could be categorized into more than one reason of admission.
PELOD-2 score: Pediatric Logistic Organ Dysfunction 2 score; IQR: interquartile range; AUC: area under receiver the operating characteristic curve.

Figures

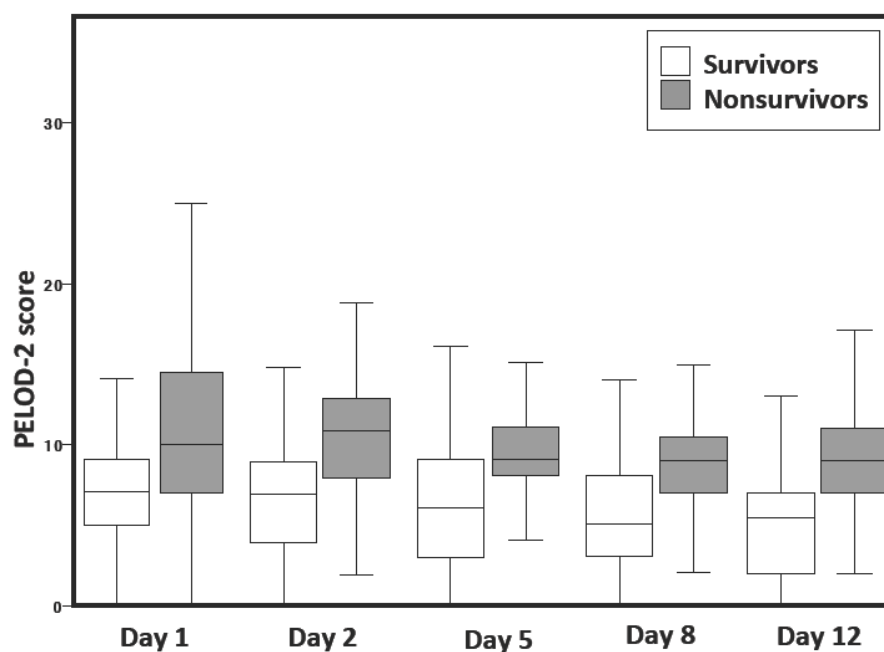


Figure 1: Boxplot of the PELOD-2 score on days 1, 2, 5, 8, and 12, among survivors (white) and nonsurvivors (black). On each study day, PELOD-2 scores were significantly different between survivors and nonsurvivors.

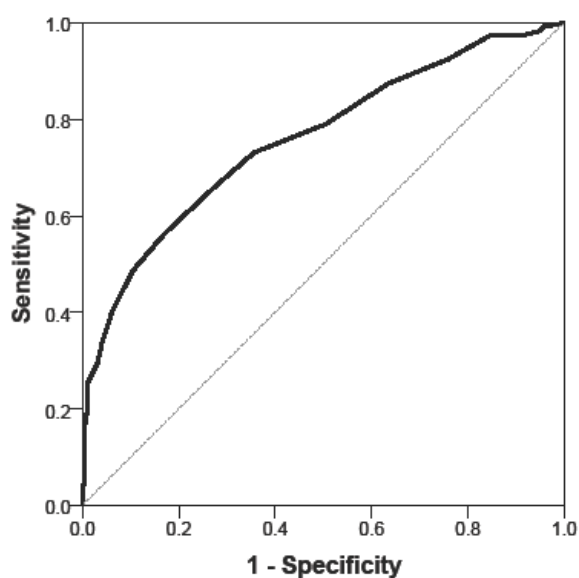


Figure 2: Receiver Operating Characteristic (ROC) curve of the PELOD2-score on day 1. The area under the curve was 0.76 (95%CI 0.71-0.81). The dashed line represents the reference line.