

« Mise à jour du protocole d'hémorragie massive pédiatrique normalisé du RRoCS »

Kimmo Murto MD^{1,2}, Suzanne Beno MD^{3,4}, Mark McVey MD^{4,5}, Wendy Owens ART, B Comm⁶ et Lani Lieberman BA, MD^{7,8}

¹Professeur agrégé, Université d'Ottawa, Département d'anesthésiologie et médecine de la douleur; ²Institut de recherche du Centre hospitalier pour enfants de l'Est de l'Ontario; ³Professeure agrégée, Université de Toronto, Département de pédiatrie, division de la médecine d'urgence; ⁴Hôpital pour enfants malades de Toronto; ⁵Professeur adjoint, Université de Toronto, Département d'anesthésiologie et médecine de la douleur; ⁶Directrice de programme, Réseau régional ontarien de coordination du sang; ⁷Professure adjointe, Université de Toronto, Département de médecine de laboratoire et de pathologie; ⁸Réseau universitaire de santé : Hôpital général de Toronto

Chez l'enfant, l'hémorragie massive est la principale cause de décès évitable en situation de trauma; au bloc opératoire, c'est la principale cause d'arrêt cardiaque¹⁻⁴. Six (6) naissances vivantes sur 10 000 entraînent une demande de produit sanguin d'urgence pour un nouveau-né en hémorragie massive *in utero* ou pendant l'accouchement en raison de décollement placentaire ou de *placenta previa* et un taux de mortalité de 35 %⁵. Comme chez l'adulte, les taux respectifs de transfusion d'une ou de plusieurs unités de globules rouges (GR) chez des patients hospitalisés se situent autour de 15 et de 3 %⁶⁻⁸. Les soins prodigués aux enfants en situation d'hémorragie massive varient beaucoup, en partie à cause de l'accès limité à des protocoles d'hémorragie massive (PHM) fondés sur des données probantes, en particulier dans les établissements communautaires⁹. Ces soins doivent s'améliorer. C'est pourquoi le RRoCS parraine la publication à l'échelle de la province de protocoles d'hémorragie massive (PHM) chez l'adulte et l'enfant ainsi que de trousse d'outils connexes; ce lancement devrait avoir lieu en 2021. Les PHM en pédiatrie ont permis une meilleure utilisation des ressources du système, notamment l'arrivée plus rapide des produits sanguins au chevet du patient et une exposition moindre à des produits sanguins en situation de trauma. Contrairement à ce qui se passe chez les adultes, toutefois, les preuves d'avantages pour les enfants en situation de trauma ou en contexte chirurgical restent difficiles à obtenir¹⁰⁻¹⁴.

L'objectif de cet article, le premier d'une série de deux, est de souligner brièvement les principales mises à jour contenues dans le PHM pédiatrique standardisé parrainé par le RRoCS, qui sera bientôt publié. Le second article traitera de la « proposition de valeur » associée à la mise en œuvre d'un PHM pédiatrique, particulièrement en milieu communautaire. Le lecteur est invité à lire la trousse d'outils accompagnant le PHM qui aborde la prise en charge des enfants (≤ 12 ans et < 40 kg) afin d'acquérir une compréhension approfondie du contexte et des références associées à ces documents et à d'autres recommandations clés.

Principales mises à jour du PHM pédiatrique

La mise en place d'un PHM pédiatrique standardisé à l'échelle de la province constitue la première étape de la disparition des variations indésirables dans les soins, en vue d'améliorer les résultats pour les patients dans tous les hôpitaux de l'Ontario. Les meilleures pratiques en matière de PHM pédiatrique ont été déterminées par un groupe de travail interdisciplinaire parrainé par le RRoCS et par le comité directeur du PHM dans les établissements de soins communautaires et tertiaires de l'Ontario. Les conseils de traitement sont basés sur des données d'observation en pédiatrie ou extrapolés à partir de la littérature pour adultes, car les données prospectives sont limitées¹⁵. Les principales recommandations du groupe de travail pédiatrique sont les suivantes :

Redéfinir les déclencheurs d'un protocole d'hémorragie massive chez les enfants : La majorité des PHM sont activés à la discrétion du médecin en fonction de divers facteurs. La définition d'hémorragie massive la plus largement acceptée et fondée sur des données probantes (40 mL/kg de produits sanguins administrés en 24 heures)¹⁶ a été remplacée par une administration estimée/réelle de 40 mL/kg de globules rouges (GR) en trois heures, car c'est pendant cette période que la plupart des décès surviennent^{17,18}. En combinaison avec d'autres facteurs, cette définition a été suggérée pour faciliter l'activation précoce d'un PHM pédiatrique et prévenir une perte substantielle de volume sanguin qui peut être difficile à détecter chez les enfants¹⁹; en effet, l'hypotension est un prédicteur tardif et indépendant de décès en cas de trauma^{20,21}.

Administrer les produits sanguins et les cristalloïdes selon le poids (kg) pour éviter la surcharge volémique : Les produits sanguins doivent être administrés aux enfants sur une base de mL/kg (globules rouges, plasma congelé et plaquettes à raison de 20, 10-20 et 10 mL/kg, respectivement) afin d'éviter une surcharge volémique accidentelle. Il faut limiter les cristalloïdes à 20 mL/kg avant de passer aux globules rouges pour limiter la coagulopathie de dilution et l'exacerbation de tout traumatisme crânio-cérébral (TCC) connexe, fréquent chez les enfants²²⁻²⁴.

Éviter l'administration prématurée de plasma congelé : il est recommandé que la première boîte de produits sanguins administrée aux enfants, comme aux adultes, ne contienne que des globules rouges lors de la réanimation initiale dictée par un ratio). La littérature adulte suggère que l'administration prématurée de plasma congelé (PC) augmente la morbidité (TACO, SDRA, dysfonctionnement de plusieurs organes et infections)^{25,26} et peut diluer les globules rouges, les plaquettes et le fibrinogène au détriment d'une coagulation efficace²⁷⁻³²; jusqu'à présent d'ailleurs, dans les milieux de combat, pour les enfants et les civils, on ne signale aucune différence quant aux résultats obtenus en se fiant aux rapports entre les GR et le PC^{15,33-36,37}. Le moment d'administration et la disponibilité des composants sanguins (voir tableaux 1 et 2) se prêtent à un rapport GR:PC de 2:1 chez les enfants, conformément aux recommandations pour les adultes, étant donné que le PC et les plaquettes peuvent exacerber la coagulopathie associée au traumatisme crânio-cérébral (TCC) chez les enfants et augmenter la mortalité³⁸⁻⁴².

Tableau 1. PHM – Séquence de livraison des glacières : milieu communautaire

S'il y a du PC, ajuster le ratio GR:PC à 2:1 (dose fondée sur le poids de 20 :10 mL/kg). Transfuser PLT (10ml/kg) si < 50 x 10⁹/L. Envisager PLT en contexte de traitement antiplaquettaire ou de trauma, si numération inconnue et administration de la glacière 3. CCP 25 UI/kg (arrondi à 500 UI près) max 2000 UI ou plasma congelé 10 mL/kg par dose. CF 50 mg/kg max 4 g (max 2 g si <30 kg)

Poids	Glacière 1	Glacière 2+
>40 kg	4 U GR*	4 GR, 2000 UI CCP et 4 g FBGN
31-40 kg	3U GR*	3 U GR, 2000 IUI CCP et 4 g FBGN
10-30 kg	2 U GR*	2 U GR, 2000 UI CCP et 2 g FBGN
<10 kg	1 U GR*	1 U GR, 2000 UI CCP et 2 g FBGN

*Administrer GR O négatif aux femmes, autrement O positif

Nota : U=unité, UI=unité internationale, GR=globules rouges, PC=plasma congelé, PLT=plaquettes, CCP= concentré de complexe prothrombique, FBGN=concentré de fibrinogène

© 2020 AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

Fonder l'administration de plaquettes sur des objectifs et non sur une formule : L'administration prophylactique de plaquettes pour réduire le risque d'hémorragie est controversée chez l'enfant^{33-35,43,44}. L'administration de plaquettes et de plasma peut exacerber le dérèglement fibrinolytique associé au TCC³⁸⁻⁴². On n'a pas signalé de bénéfice de mortalité lié aux plaquettes chez les enfants blessés au combat³⁶; d'autre part, la transfusion prophylactique de plaquettes chez les nouveau-nés atteints de thrombocytopenie grave a été associée à une augmentation des événements hémorragiques majeurs et de la mortalité⁴⁵. De plus, les plaquettes sont associées au risque le plus élevé d'effets indésirables de tous les produits sanguins allogéniques, la septicémie bactérienne étant la deuxième cause la plus fréquente de décès liés à une transfusion⁴⁶. Bien qu'une réanimation équilibrée au moyen de globules rouges, de plasma et de plaquettes (1:1:1) ait été recommandée indépendamment de la numération plaquettaire⁴⁷⁻⁴⁹, il faut administrer les plaquettes (10 mL/kg) sur la base d'un seuil cible de $50 \times 10^9/L$ et non dans le cadre de la réanimation initiale basée sur une formule. Dans les établissements de soins tertiaires, les plaquettes peuvent être envisagées lorsque le contenu de la glacière n°3 (voir tableaux 1 et 2) est administré à un patient traumatisé et que la numération plaquettaire est inconnue; toutefois, leur disponibilité et la possibilité d'effectuer un aliquotage ou une centrifugation afin d'éliminer le plasma incompatible pour les enfants plus jeunes peuvent être limitées dans un cadre communautaire. Enfin, les produits sanguins administrés pour imiter le sang total reconstitué sont obtenus par un rapport GR:PC:PLT de 20:10:3-5 mL/kg, respectivement⁴⁹, ce qui est conforme à notre recommandation de dose réduite de plaquettes par rapport à la formule souvent supérieure et déroutante de 1:1:1 recommandée.

Adopter des objectifs de réanimation similaires chez les enfants et les adultes : Les seuils cibles de réanimation pédiatrique pour l'hémoglobine (≥ 80 g/L), le RIN ($< 1,8$), le fibrinogène ($\geq 1,5$ g/L) et les plaquettes ($\geq 50 \times 10^9/L$) devraient être similaires à ceux des adultes chez la plupart des enfants de moins de 12 ans, étant donné les résultats des essais de transfusion libérale de globules rouges en milieu pédiatrique par rapport aux transfusions restreintes et les changements plus marqués dans le système de coagulation au cours des six premiers mois de vie⁵⁰⁻⁵⁶. Toutefois, certaines populations pédiatriques (par exemple les nouveau-nés, les enfants atteints de cardiopathie congénitale ou de dépression respiratoire grave) peuvent nécessiter des seuils plus élevés pour la transfusion de globules rouges. La technologie viscoélastique s'est révélée prometteuse dans les cas d'hémorragie massive en traumatologie pédiatrique, mais n'a pas encore permis d'améliorer les résultats de survie chez les enfants; son rôle dans la réanimation hémostatique reste incertain^{11,57-59}. Les patients pédiatriques de poids adulte (> 40 kg) et âgés de plus de 12 ans doivent être pris en charge en suivant l'algorithme établi pour les adultes.

Tableau 2. PHM - Séquence de livraison des glacières: milieu de soins tertiaires

Après la 1^{re} glacière, ajuster le rapport GR:CF à 1-2:1 (dose fondée sur le poids 10-20 : 10 mL/kg) au besoin JUSQU'À ce que labo puisse déterminer les doses. Transfuser PLT (10 ml/kg) si < 50 x 10⁹/L; Envisager PLT en contexte de traitement antiplaquettaire ou de trauma, si numération inconnue et administration de la glacière 3

Poids	Glacière 1	Glacière 2	Glacière 3	Glacière 4+
>40 kg	4 U GR*	4 U GR 4 U PC	4 U GR 2 U PC 4 g FBGN	4 U GR 2 U PC
31-40 kg	3U GR*	3 U GR 3 U PC	3 U GR 2 U PC 4 g FBGN	3 U GR 2 U PC
10-30 kg	2 U GR*	2 U GR 2 U PC	2 U GR 1 U PC 2 g FBGN	2 U CG 1 U PC
<10 kg	1 U GR*	1 U GR 1 U PC	1 U GR 1 U PC 2 g FBGN	1 U GR 1 U PC

*Administrer GR O négatif aux femmes, autrement O positif

Nota : U=unité, UI=unité internationale, GR=globules rouges, PC=plasma congelé, PLT=plaquettes, CCP= concentré de complexe prothrombique, FBGN=concentré de fibrinogène

© 2020 AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS

2

Éviter l'hypothermie : Compte tenu de la morbidité (c'est-à-dire risque accru de coagulopathie, d'arythmie, d'acidose et de transfusion) et de la mortalité associées à l'hypothermie chez les enfants en hémorragie, ils devraient bénéficier d'interventions visant à prévenir l'hypothermie (objectif >36 °C)⁶⁰⁻⁶³. Les enfants présentent par rapport aux adultes des différences physiologiques (par exemple, moins de graisse corporelle, un rapport surface/volume corporel plus élevé) qui augmentent leur susceptibilité à l'hypothermie et justifient le lancement précoce de multiples stratégies de réchauffement passif et actif simultanées ciblant à la fois l'enfant et l'environnement⁶⁴. Outre les stratégies de réchauffement habituelles, notamment les dispositifs pour adultes de réchauffement des fluides intraveineux, les enfants peuvent bénéficier de la mise en place d'un couvre-chef, de l'application d'une feuille de plastique transparent sur tout le corps, de couvertures à air convectif, de radiateurs à rayonnement aérien ou de coussins chimiques exothermiques de qualité hospitalière placés sous l'enfant. Il n'a PAS été démontré que l'hypothermie thérapeutique améliore les résultats chez les patients pédiatriques présentant un TCC.

Surveiller le potassium, la glycémie et le calcium chez les enfants : L'hyperkaliémie due à une transfusion de globules rouges est, après l'hypovolémie due à une perte de sang, la cause la plus fréquente d'arrêt cardiaque en contexte périopératoire pédiatrique⁴. Dans la mesure du possible, les globules rouges doivent avoir moins d'une semaine ou être lavés si le patient a moins d'un an ou pèse <10 kg lorsqu'une hémorragie massive est prévue⁶⁵. En plus des analyses de base, la glycémie devrait faire partie des épreuves de laboratoire minimums supplémentaires; il faut la mesurer au départ et la surveiller de près lors de l'activation d'un PHM pédiatrique. L'hypoglycémie et l'hyperglycémie peuvent toutes deux survenir chez les enfants victimes de traumatismes et sont particulièrement préoccupantes en présence d'un TCC grave^{66,67}; les concentrations de glucose cibles recommandées ne sont toutefois pas inférieures à 8,3-10 mmol/L (150-180 mg/dL)^{68,69}. L'hypocalcémie due à la liaison au citrate du PC administré est courante chez les enfants et doit être anticipée.

Se rappeler que l'administration d'acide tranexamique (TXA) chez le patient pédiatrique en traumatologie n'est pas une norme de pratique : Même s'il n'existe pas encore de preuves prospectives de bénéfice ou de dommage lié à l'utilisation d'anti-fibrinolytiques comme le TXA chez l'enfant (< 16 ans) ayant subi un traumatisme, il peut y avoir un bénéfice (par exemple une diminution de la perte de sang)

avec un faible risque de dommage (par exemple crises de type épileptique) lorsqu'il est administré dans les 3 heures suivant la blessure. Le TXA est actuellement évalué dans le cadre d'essais cliniques pédiatriques^{70,71}. Des données rétrospectives sur les enfants victimes de guerre indiquent que le TXA est indépendamment associé à une baisse de la mortalité, tandis que dans le cadre périopératoire électif (chirurgie cardiaque, réparation d'une craniosynostose et instrumentation rachidienne postérieure), une réduction des pertes de sang et des besoins de transfusion a été démontrée^{72,73,74}. Le TXA peut ne pas être indiqué chez l'enfant atteint de coagulopathie induite par un trauma et de TCC grave (score ≥ 3 sur l'échelle abrégée des traumatismes pour la tête), car il peut exacerber un état d'arrêt de la fibrinolyse et n'est donc pas recommandé pour le moment⁴⁰.

Entreprendre tôt le transport et la remise à un établissement de soins définitif : Les nourrissons et les enfants (< 13 ans) qui ont vécu un PHM ou qui risquent d'y être soumis devraient recevoir des soins spécialisés^{75,76}. La prise en charge de tels enfants dans un hôpital communautaire devrait déclencher une consultation précoce ou urgente auprès d'un service spécialisé guidée par un outil de transfert **SCAR** (situation, contexte, évaluation et recommandation).

Conclusion

Compte tenu de la variabilité inhérente aux PHM en pédiatrie, il est possible d'optimiser les résultats en normalisant les soins prodigués aux patients. C'est l'idéal dans un environnement souvent chaotique et lors des situations critiques qui se produisent à la fois dans les hôpitaux communautaires qui reçoivent peu de traumas et dans les hôpitaux de soins tertiaires très fréquentés. Le protocole doit tenir compte de l'immaturation de la morphologie corporelle de l'enfant et de sa petite taille, des différences mécanistes des traumas, des indications particulières qui déclenchent une transfusion plus élevée de globules rouges et de la prédisposition à l'hypothermie et à l'hyperkaliémie de l'enfant comparativement à l'adulte. Les données de substitution adulte suggèrent qu'en plus d'une amélioration des résultats pour les patients, on peut s'attendre à une réduction des complications et à des économies éventuelles⁷⁷, mais dans le cadre pédiatrique, certains problèmes restent non résolus. Des données pédiatriques spécifiques plus solides sont nécessaires pour déterminer les facteurs d'activation du PHM, ainsi que les ratios de produits sanguins et le moment approprié pour la transfusion de plasma et de plaquettes, en particulier dans le cas de TCC. En outre, alors que l'acide tranexamique est bénéfique dans le cadre périopératoire non urgent, son avantage dans le cadre de traumas pédiatriques reste à déterminer. Enfin, les stratégies appropriées de gestion des fluides, des agents vasoactifs et de la douleur, ainsi que les moyens de moduler la réponse inflammatoire systémique connexe pour améliorer les résultats pour le patient restent à étudier.

Remerciements

Nous tenons à remercier la D^{re} Jeannie Callum, coprésidente du comité directeur de l'Ontario en matière de protocoles d'hémorragie massive, et Stephanie Cope, coordinatrice régionale des projets du RRoCS, pour leur supervision et leur orientation du groupe de travail sur le PHM en pédiatrie.

Nous tenons à remercier aussi les autres membres de ce groupe de travail pour le temps, les efforts et l'expertise qu'ils ont consacrés à la réalisation de ce projet : Peter Hayes, infirmier, Lindsey Rae, infirmière et les docteurs Vicky Breaky, Elaine Leung, Teresa Skelton et Lois Shepard ainsi que le docteur Neil Merritt.

Merci à Johanna Spaans pour son aide à la rédaction de cet article.

Références :

- 1 Karam O, Tucci M. Massive Transfusion in Children. *Transfus. Med. Rev.* 2016;30(4):213–6.
- 2 Shroyer MC, Griffin RL, Mortellaro VE, Russell RT. Massive transfusion in pediatric trauma: analysis of the National Trauma Databank. *J Surg Res.* 2017;208:166–72.
- 3 Markham C, Hovmand P, Doctor A. Transfusion Decision Making in Pediatric Critical Illness. *Pediatr Clin North Am.* 2017;64(5):991–1015.
- 4 Bhananker SM, Ramamoorthy C, Geiduschek JM, Posner KL, Domino KB, Haberkern CM et coll. Anesthesia-related cardiac arrest in children: Update from the pediatric perioperative cardiac arrest registry. *Anesth Analg.* 2007;105(2):344–50.
- 5 Bahr TM, DuPont TL, Christensen TR, Rees T, O'Brien EA, Ilstrup SJ et coll. Evaluating emergency-release blood transfusion of newborn infants at the Intermountain Healthcare hospitals. *Transfusion.* 2019;59(10):3113–9.
- 6 Livingston MH, Singh S, Merritt NH. Massive transfusion in paediatric and adolescent trauma patients: Incidence, patient profile, and outcomes prior to a massive transfusion protocol. *Injury.* 2014;45(9):1301–6.
- 7 Dutton RP, Lefering R, Lynn M. Database predictors of transfusion and mortality. *J Trauma.* 2006;60(6 SUPPL.):S70-7.
- 8 Como JJ, Dutton RP, Scalea TM, Edelman BB, Hess JR. Blood transfusion rates in the care of acute trauma. *Transfusion.* 2004;44(6):809–13.
- 9 Chin V, Cope S, Yeh CH, Thompson T, Nascimento B, Pavenski K et coll. Massive hemorrhage protocol survey: Marked variability and absent in one-third of hospitals in Ontario, Canada. *Injury.* 2019;50(1):46–53.
- 10 Hendrickson JE, Shaz BH, Pereira G, Parker PM, Jessup P, Atwell F et coll. Implementation of a pediatric trauma massive transfusion protocol: One institution's experience. *Transfusion.* 2012;52(6):1228–36.
- 11 Nystrup KB, Stensballe J, Bøttger M, Johansson PI, Ostrowski SR. Transfusion therapy in paediatric trauma patients: A review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23(1):1–9.
- 12 Cannon JW, Neff LP, Pidcoke HF, Aden JK, Spinella PC, Johnson MA et coll. The evolution of pediatric transfusion practice during combat operations 2001-2013. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(6S Suppl 1):S69–76.
- 13 Chidester SJ, Williams N, Wang W, Groner JI. A pediatric massive transfusion protocol. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012;73(5):1273–7.
- 14 Hwu RS, Spinella PC, Keller MS, Baker D, Wallendorf M, Leonard JC. The effect of massive transfusion protocol implementation on pediatric trauma care. *Transfusion.* 2016;56(11):2712–9.
- 15 Kamyszek RW, Leraas HJ, Reed C, Ray CM, Nag UP, Poisson JL et coll. Massive transfusion in the pediatric population: A systematic review and summary of best-evidence practice strategies. *J*

- Trauma Acute Care Surg. 2019;86(4):744–54.
- 16 Neff LP, Cannon JW, Morrison JJ, Edwards MJ, Spinella PC, Borgman MA. Clearly defining pediatric massive transfusion: cutting through the fog and friction with combat data. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(1):22–9.
- 17 Stansbury LG HJ. Massive Bleeding in Children. *Massive Transfus.* Bethesda: AABB; 2019. p. 119–46.
- 18 Cattle PM, Cotton BA. Prediction of Massive Transfusion in Trauma. *Crit Care Clin.* 2017;33(1):71–84.
- 19 Dehmer JJ, Adamson WT. Massive transfusion and blood product use in the pediatric trauma patient. *Semin Pediatr Surg.* 2010;19(4):286–91.
- 20 Leeper CM, McKenna C, Gaines BA. Too little too late: Hypotension and blood transfusion in the trauma bay are independent predictors of death in injured children. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(4):674–8.
- 21 Avarello JT, Cantor RM. Pediatric Major Trauma: An Approach to Evaluation and Management. *Emerg Med Clin. North Am.* 2007;25(3):803–36.
- 22 Polites SF, Nygaard RM, Reddy PN, Zielinski MD, Richardson CJ, Elsbernd TA et coll. Multicenter study of crystalloid boluses and transfusion in pediatric trauma-When to go to blood? *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;85(1):108–12.
- 23 Gilley M, Beno S. Damage control resuscitation in pediatric trauma. *Curr Opin Pediatr.* 2018;30(3):338–43.
- 24 Samuel M Galvagno Jr, Jeffry T Nahmias DAY. Advanced Trauma Life Support® Update 2019: Management and Applications for Adults and Special Populations. *Anesth Clin.* 2019;37(1):13–32.
- 25 Inaba K, Branco BC, Rhee P, Blackbourne LH, Holcomb JB, Teixeira PGR et coll. Impact of Plasma Transfusion in Trauma Patients Who Do Not Require Massive Transfusion. *J Am Coll Surg.* 2010;210(6):957–65.
- 26 Johnson JL, Moore EE, Kashuk JL, Banerjee A, Cothren CC, Biffl WL et coll. Effect of blood products transfusion on the development of postinjury multiple organ failure. *Arch Surg.* 2010;145(10):973–7.
- 27 Khan S, Brohi K, Chana M, Raza I, Stanworth S, Gaarder C et coll. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;76(3):561–8.
- 28 Ponschab M, Schöchl H, Gabriel C, Süßner S, Cadamuro J, Haschke-Becher E et coll. Haemostatic profile of reconstituted blood in a proposed 1:1:1 ratio of packed red blood cells, platelet concentrate and four different plasma preparations. *Anaesthesia.* 2015;70(5):528–36.
- 29 Khan S, Davenport R, Raza I, Glasgow S, De’Ath HD, Johansson PI et coll. Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):239–47.
- 30 Tobin JM, Tanaka KA, Smith CE. Factor concentrates in trauma. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2015;28(2):217–26.

- 31 Adam EH, Fischer D. Plasma Transfusion Practice in Adult Surgical Patients: Systematic Review of the Literature. *Transfus Med Hemotherapy*. 2020;47(5):347–59.
- 32 Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: 5^e édition. *Crit Care*. 2019;23(1):1–74.
- 33 Nosanov L, Inaba K, Okoye O, Resnick S, Upperman J, Shulman I et coll. The impact of blood product ratios in massively transfused pediatric trauma patients. *Am J Surg*. 2013;206(5):655–60.
- 34 Maw G, Furyk C. Pediatric massive transfusion: A systematic review. *Pediatr Emerg Care*. 2018;34(8):594–8.
- 35 McQuilten ZK, Crighton G, Brunskill S, Morison JK, Richter TH, Waters N et coll. Optimal Dose, Timing and Ratio of Blood Products in Massive Transfusion: Results from a Systematic Review. *Transfus Med Rev*. 2018;32(1):6–15.
- 36 Cannon JW, Johnson MA, Caskey RC, Borgman MA, Neff LP. High ratio plasma resuscitation does not improve survival in pediatric trauma patients. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(2):211–7.
- 37 Pommerening MJ, Goodman MD, Holcomb JB, Wade CE, Fox EE, Del Junco DJ et coll. Clinical gestalt and the prediction of massive transfusion after trauma. *Injury*. 2015;46(5):807–13.
- 38 Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future. *J Thromb Haemost*. 2019;17(6):852–62.
- 39 Samuels JM, Moore EE, Silliman CC, Banerjee A, Cohen MJ, Ghasabyan A et coll. Severe traumatic brain injury is associated with a unique coagulopathy phenotype. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;86(4):686–93.
- 40 Leeper CM, Neal MD, Billiar TR, Sperry JL, Gaines BA. Overresuscitation with plasma is associated with sustained fibrinolysis shutdown and death in pediatric traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(1):12–7.
- 41 Vulliamy P, Gillespie S, Gall LS, Green L, Brohi K, Davenport RA. Platelet transfusions reduce fibrinolysis but do not restore platelet function during trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;83(3):388–97.
- 42 Henriksen HH, Grand AG, Viggers S, Baer LA, Solbeck S, Cotton BA et coll. Impact of blood products on platelet function in patients with traumatic injuries: a translation study. *J Surg Res*. 2017;214:154–61.
- 43 Cardenas JC, Zhang X, Fox EE, Cotton BA, Hess JR, Schreiber MA et coll. Platelet transfusions improve hemostasis and survival in a substudy of the prospective, randomized PROPPR trial. *Blood Adv*. 2018;2(14):1696–704.
- 44 Cannon JW, Khan MA, Raja AS, Cohen MJ, Como JJ, Cotton BA et coll. Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(3):605–17.
- 45 Curley A, Stanworth SJ, Willoughby K, Fustolo-Gunnink SF, Venkatesh V, Hudson C et coll. Randomized trial of platelet-transfusion thresholds in neonates. *N Engl J Med*. 2019;380(3):242–

51.

- 46 Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE et coll. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015;162(3):205–13.
- 47 Cannon JW. Hemorrhagic shock. *N Engl J Med*. 2018;378(4):370–9.
- 48 Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;3(CD002245).
- 49 Trappey AF, Thompson KM, Kuppermann N, Stephenson JT, Nuno MA, Hewes HA et coll. Development of transfusion guidelines for injured children using a Modified Delphi Consensus Process. *J Trauma Acute Care Surg*. 2019;87(4):935–43.
- 50 Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos E V., Heddle N, Blajchman MA et coll. The premature infants in need of transfusion (pint) study: A randomized, controlled trial of a restrictive (LOW) versus liberal (HIGH) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2006;149(3):301–7.
- 51 Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T et coll. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med*. 2007;356(16):1609–19.
- 52 Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C et coll. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(CD002042).
- 53 Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: Systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*. 2015;350(h1354):1–15.
- 54 Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: The young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost*. 2007;33(8):816–20.
- 55 Guzzetta NA, Miller BE. Principles of hemostasis in children: Models and maturation. *Paediatr Anaesth*. 2011;21(1):3–9.
- 56 Jaffray J, Young G. Developmental hemostasis. clinical implications from the fetus to the adolescent. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(6):1407–17.
- 57 Russell RT, Maizlin II, Vogel AM. Viscoelastic monitoring in pediatric trauma: a survey of pediatric trauma society members. *J Surg Res*. 2017;214:216–20.
- 58 Haas T, Spielmann N, Restin T, Seifert B, Henze G, Obwegeser J et coll. Higher fibrinogen concentrations for reduction of transfusion requirements during major paediatric surgery: A prospective randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2015;115(2):234–43.
- 59 Cunningham AJ, Condrón M, Schreiber MA, Azarow K, Hamilton NA, Downie K et coll. Rotational Thromboelastometry (ROTEM) Predicts Transfusion and Disability in Pediatric Trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;88(1):134-140.
- 60 Perlman R, Callum J, Laflamme C, Tien H, Nascimento B, Beckett A et coll. A recommended early goal-directed management guideline for the prevention of hypothermia-related transfusion, morbidity, and mortality in severely injured trauma patients. *Crit Care*. 2016;20(1):1–11.

- 61 McCarty TR, Abramo TJ, Maxson RT, Albert G, Rettiganti MR, Saylor ME et coll. Hypothermia as an Outcome Predictor Tool in Pediatric Trauma. *Pediatr Emerg Care*. 2018;00(00):1.
- 62 Waibel BH, Durham CA, Newell MA, Schlitzkus LL, Sagraves SG, Rotondo MF. Impact of hypothermia in the rural, pediatric trauma patient. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(2):199–204.
- 63 Sundberg J, Estrada C, Jenkins C, Ray J, Abramo T. Hypothermia is associated with poor outcome in pediatric trauma patients. *Am J Emerg Med*. 2011;29(9):1019–22.
- 64 McFadyen JG, Ramaiah R BS. Initial assessment and management of pediatric trauma patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2012;2(3):121–7.
- 65 Tyler D. Wake up safe® [Internet]. *Pediatr. Anesth. Qual. Improv. Initiat*. 2015. p. 1–2. Available from: http://wakeupsafe.org/wp-content/uploads/2018/10/Hyperkalemia_statement.pdf
- 66 Chiaretti A, Piastra M, Pulitanò S, Pietrini D, De Rosa G, Barbaro R et coll. Prognostic factors and outcome of children with severe head injury: An 8-year experience. *Childs Nerv Syst*. 2002;18(3–4):129–36.
- 67 Elkon B, Cambrin JR, Hirshberg E, Bratton SL. Hyperglycemia: An independent risk factor for poor outcome in children with traumatic brain injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(7):623–31.
- 68 Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, Totten AM, Adelson PD, Selden NR et coll. Guidelines for the Management of Pediatric Severe Traumatic Brain Injury, 3^e édition: Update of the Brain Trauma Foundation Guidelines. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(3S Suppl 1):S1–82.
- 69 Agus MS, Wypij D, Hirshberg EL, Srinivasan V, Faustino EV, Lockett PM et coll. Tight glycemic control in critically ill children. *N Engl J Med*. 2017;376(8):729–41.
- 70 CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y et coll. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9734):23–32.
- 71 Nishijima DK, Vanburen J, Hewes HA, Myers SR, Stanley RM, Adelson PD et coll. Traumatic injury clinical trial evaluating tranexamic acid in children (TIC-TOC): Study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):1–10.
- 72 Eckert MJ, Wertin TM, Tyner SD, Nelson DW, Izenberg S, Martin MJ. Tranexamic acid administration to pediatric trauma patients in a combat setting: The pediatric trauma and tranexamic acid study (PED-TRAX). *J Trauma Acute Care Surg*. 2014;77(6):852–8.
- 73 Goobie SM, Faraoni D. Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(3):343–52.
- 74 Goobie SM, Meier PM, Pereira LM, McGowan FX, Prescilla RP, Scharp LA et coll. Efficacy of tranexamic acid in pediatric craniostomy surgery: A double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2011;114(4):862–71.
- 75 Sathya C, Alali AS, Wales PW, Scales DC, Karanicolas PJ, Burd RS et coll. Mortality among injured children treated at different trauma center types. *JAMA Surg*. 2015;150(9):874–81.
- 76 Webman RB, Carter EA, Mittal S, Wang J, Sathya C, Nathens AB et coll. Association between trauma center type and mortality among injured adolescent patients. *JAMA Pediatr*.

2016;170(8):780–6.

- ⁷⁷ Cannesson M, Kain Z. Enhanced recovery after surgery versus perioperative surgical home: Is it all in the name? *Anesth Analg*. 2014;118(5):901–2.