HAL
open science

Évaluation de l'intérêt de la transfusion plaquettaire dans les hématomes intracrâniens chez les patients traités par agents antiplaquettaires

Stéphane Combaz

▶ **To cite this version:**

Stéphane Combaz. Évaluation de l'intérêt de la transfusion plaquettaire dans les hématomes intracrâniens chez les patients traités par agents antiplaquettaires. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01506820

HAL Id: dumas-01506820

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01506820

Submitted on 12 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES – FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2017

Evaluation de l'intérêt de la transfusion plaquettaire dans les hématomes intracrâniens chez les patients traités par agents anti-plaquettaires

THESE PRESENTEE

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

COMBAZ STEPHANE

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 07 avril 2017

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. le Professeur ALBALADEJO Pierre

Membres du jury : M. le Professeur PAYEN Jean-François

M. le Docteur DETANTE Olivier

M. le Docteur COGNASSE Fabrice

M. le Docteur FRANCONY Gilles, directeur de thèse

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Liste des enseignants PU-PH et MCU-PH de l'UFR de médecine Grenoble Alpes

UFR de Médecine
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Jean Paul ROMANET**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE GOUËLLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie

PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

Remerciements

A mon jury de thèse :

A Mr le Pr Pierre ALBALADEJO,

vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, et je vous en suis reconnaissant. Je vous remercie pour vos enseignements tout au long de mon internat.

A Mr le Pr Jean-François PAYEN,

pour avoir accepté de participer à ce jury, pour votre encadrement durant mes années d'internat.

A Mr le Dr Olivier DETANTE,

pour avoir accepté de participer à ce jury, pour votre intérêt certain porté à ce sujet, et votre investissement dans ce projet. Pour m'avoir donné quelques clés dans la réalisation de ce travail, et pour avoir fait le lien avec le RENAU.

A Mr le Dr Fabrice COGNASSE,

pour avoir accepté de participer à ce jury (malgré la distance !), pour votre intérêt porté à mon sujet de thèse, pour votre investissement ces derniers mois dans ce travail. Je tenais à vous remercier particulièrement pour votre soutien, votre aide et vos encouragements dans la dernière ligne droite.

A Mr le Dr Gilles FRANCONY,

pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci d'avoir su me transmettre des valeurs humaines dans la pratique de la médecine. Merci pour ta modestie, ton humilité, ton professionnalisme, tes compétences, pour tout le savoir que tu as su me transmettre durant ces années, dans ta spécialité mais pas que. Je te remercie particulièrement pour ta gentillesse, ta simplicité, ton soutien et ton accompagnement. Tu restes un exemple pour moi, et j'espère ne jamais l'oublier dans ma carrière. Je te remercie pour ton aide dans ce travail. Enfin, s'impose un remerciement particulier pour ta défense perpétuelle des valeurs et des traditions de la Savoie, sans oublier l'hommage permanent au 13ème BCA… ! Amitiés.

A ma femme,

pour ton soutien permanent pendant toutes ces années, tes encouragements malgré toutes les contraintes qu'on put engendrer ces années d'études. Tu les as subies, ce n'est effectivement pas simple et j'en suis navré… Mais malgré cela, tu as toujours su me réconforter, me donner la force d'avancer et d'en arriver là où j'en suis aujourd'hui. Je t'en suis extrêmement reconnaissant. Merci pour ton aide dans la réalisation de ce travail de thèse, qui signe (enfin !) l'achèvement de ces études de médecine.

Nous avons traversé de nombreuses épreuves dans notre vie personnelle, mais notre amour et notre soutien mutuel nous a toujours permis d'avancer. Je suis fier aujourd'hui d'être ton mari, d'avoir fondé une jolie petite famille, d'avoir notre petit chez nous. Je passe sur les nombreux moments partagés qui ne sont que du bonheur, les différents voyages, les vacances, nos petits week-ends, nos délires, tes chansons improvisées, nos petits instants, notre complicité… Et tout particulièrement certains exceptionnels et très riches en émotion : notre mariage, la naissance de Maëlle, puis de Flavien. Je me languis de pouvoir en vivre plein d'autres. Tu me combles de bonheur au quotidien. Ton histoire personnelle me touche et tu ne peux pas te représenter à quel point je suis fier de toi, de ce que tu as accompli ces dernières années, de la femme que tu es devenue. Je t'admire, et je serai toujours à tes côtés pour t'aider dans les moments de doute. Ta gentillesse, ta douceur, ton empathie, ton écoute, ton sourire, ton envie d'aider tout le monde, font de toi une femme exceptionnelle. Tu me permets de m'évader complètement de mon univers professionnel, tu es ma source de bonheur et de bien-être. Je prendrai soin de toi comme tu sais prendre soin de moi. Je suis particulièrement fier que tu sois la maman de mes enfants, celle que j'imaginais, celle que tu es devenue, ils ont une chance inouïe de t'avoir, comme j'ai une chance inouïe d'avancer à tes cotés.

Je ne saurai jamais comment te remercier, comment t'exprimer tout ce dont tu m'as apporté depuis que l'on se connait. Je souhaite que ce bonheur persiste à jamais. Je souhaite que nous puissions continuer l'accomplissement de nos projets. Je souhaite te rendre heureuse, continuer de t'aimer. Nous avons de nombreux moments à vivre, qu'ils puissent être les plus beaux ! Je t'aime plus que tout…

A mes enfants,

Maëlle, ma bichette, pour ta joie de vivre permanente, de 7h à 20h non-stop ! Pour ta gaieté, pour ta gentillesse, ta douceur, ton attention permanente (et oui même à 2ans1/2… !). Pour ton sourire en continu, tes moments de rigolade, tes chants en continu qui commencent dès le réveil ! Ce n'est que du bonheur…

Flavien, mon bichon, pour ton calme, tes câlins, ton sourire au moindre regard, tes moments de fou rire, ta gentillesse. Je me languis de découvrir la suite…!

Malgré vos petits âges, vous avez fait partie de mes études, et vous avez dû me supporter à certaines périodes difficiles personnellement et dans mon internat. J'en suis navré… Vous avez su m'apporter l'envie d'avancer, la force nécessaire, et vous avez contribué pleinement à l'aboutissement de ce travail (malgré les difficultés de concentrations en votre présence…!).

Votre présence au quotidien me fait un bien fou, et me permet de m'évader de mon univers professionnel, vous me ressourcez. Vous me faites vivre que des beaux moments, et nous avons encore de nombreuses années à partager, et de nombreux moments à vivre. Je souhaite vous rendre heureux et que vous puissiez vous épanouir sereinement. Je suis fier de vous. Vous êtes également source de bonheur et de bien-être.

Je vous aime…

A mes grands-parents,

Mamie Renée et Papi Victor, pour votre intérêt permanent porté à mes études, pour votre soutien. Pour tous les bons moments partagés dans mon enfance à vos côtés, pour m'avoir donné le goût de la montagne. Les nombreuses ballades que nous avons faites ensemble resteront des très bons souvenirs. Pour tous les autres moments que nous continuons à partager maintenant avec ma petite famille. A toi mamie pour ton dynamisme exceptionnel, tu m'as toujours impressionné ! Je suis fier et très heureux de vous avoir à mes côtés pour ce grand moment, et dans ma vie personnelle. Merci pour tout.

A mamie Fifine, pour ton intérêt et ta fierté permanente porté à mon cursus médical. Pour tous les bons moments partagés dans mon enfance. Et pour tous ceux que nous continuons de vivre avec ma petite famille. Malgré tes soucis de santé difficiles au quotidien, je ne sais comment te remercier d'être présente pour ce jour, et lors d'autres évènements. Merci pour tout. A papi Antoine, j'aurai aimé que tu sois présent pour que tu puisses voir ce qu'est devenu ton petit-fils, « la lune ». Tes histoires racontées m'ont toujours marqué, sur la Corse notamment, malgré mon jeune âge à l'époque, je m'en souviens encore. Merci pour les moments vécus à tes côtés, trop courts certes, mais riches et inoubliables.

A mes parents, pour leur soutien dès le début de mes études, et les encouragements notamment en P1 ! Pour les moments que nous avons vécu dans mon enfance, pour m'avoir permis de vivre des choses que tout le monde ne peut vivre (merci la CCAS… !). A toi papa, pour m'avoir donné le goût de la montagne, du ski, des via-ferratas… Merci d'avoir toujours cru en moi.

A ma sœur, pour tous les moments de fou rire de notre enfance, qui perdurent et j'espère ne cesseront pas ! Pour notre complicité, pour ton soutien durant toutes ces années. Pour tous les bons moments partagés avec ta famille et la mienne, qui m'ont permis de penser à autres choses qu'à ces études… Merci pour tout

Au bof, pour tous les bons moments de rires, souvent alcoolisés… ! A ce grand moment dans l'atelier jusqu'à l'aube ! A cette complicité qui s'est créée au fil du temps. Merci pour ton soutien.

A mes nièces, Julia et Léonie, pour apporter du bonheur supplémentaire dans ma vie. J'ai hâte de partager plein d'autres moments avec vous.

A Delphine, ma belle-sœur, pour ton aide et ton soutien durant toutes ces années, pour tous les beaux moments partagés, pour ton implication envers ton neveu et ta nièce. Merci d'être présente.

A Yann, mon parrain, Sandra et leurs enfants, pour être présent dans des moments de vie particuliers. A toi Yann, pour ton humour permanent, ta simplicité, ton dynamisme. A toutes ces descentes en ski « tout schuss » ! Aux soirées machmalo et kinder pingui ! A tous ces fous rires. Merci pour tout, hâte de partager d'autres moments.

A Guylène, ma marraine, et Daniel, pour tous les instants partagés depuis l'enfance, aux nombreux jours de l'an, aux sorties montagnes, aux vacances passées avec vous et Jonathan, aux sorties ski sans interruption (10 min de pause pour le sandwich !). Merci pour votre accompagnement, l'intérêt que vous avez porté à mes études. Je suis heureux de vous avoir à mes côtés pour ce moment. Merci pour tout.

A la family Perot !

Vous m'avez vu « tout petit » (Harry Potter…), vous avez suivi ce début de périple qu'est la 1ère année, puis les 10 autres qui ont suivies. Et me voilà grandit (toujours plus jeune que vous… !).

A toi Ludo, mon meilleur ami, mon témoin de mariage, mon parrain chez les pompiers, qui a su me guider et me donner les bonnes clés en main pour poursuivre cette passion pendant 11 ans. Pour tous les nombreux moments partagés, chez les pompiers mais aussi en dehors. Pour tous les moments de fous rires, pour ton humour et ta joie de vivre permanente (c'est dans les gênes des Perot !), pour tes blagues, pour les nombreuses bringues. Pour cette via-ferrata qui m'a changé les idées même si on a fait que 50 m… Records à battre ! Je suis très heureux de pouvoir continuer à avancer en t'ayant comme ami. Je peux compter sur toi, et toi aussi tu peux compter sur moi, sois en assuré ! Merci pour tout ton investissement dans ma vie personnelle depuis que l'on se connait, merci d'être là dans les bons mais aussi les moments plus difficiles. Je me languis de vivre plein d'autres moments. Merci pour tout.

A toi Sandrine, pour ta gentillesse, ta joie de vivre permanente, ton sourire constant, pour tous les bons moments et fous rires partagés. Pour être présente dans notre vie. Pour tous les instants que nous allons encore vivre !

A ma filleule Léonie, je suis fier et très heureux de faire partie de ta vie en tant que parrain. Merci à tes parents de m'avoir choisi et donné l'opportunité de pouvoir t'accompagner. Merci pour tous les moments partagés depuis que tu es née. Pour ta joie de vivre (héritée de tes parents… !), ta gaité, ton sourire, ton dynamisme. Merci de m'avoir fait découvrir les princesses, beaucoup d'inconnue pour moi… J'ai encore du travail ! Merci de m'avoir fait connaitre plein de chansons et dessins animés, ça

me servira bientôt avec Maëlle (tu es son idole !). Je me languis de pouvoir partager plein d'autres moments avec toi. Sache que je serai là à n'importe quel moment de ta vie.

A toi Mäel (« garçon », dixit Maëlle « fille »), pour ton dynamisme et ta gentillesse, pour les moments déjà vécus ensemble, pour nous avoir donné un aperçu de ce que serait la période des 2 ans d'un garçon… On va sécuriser la maison ! Heureux de partager d'autres moments avec toi.

A Jérémy, mon meilleur ami, pour tous les moments inoubliables partagés, pour toutes ces bonnes bringues, pour nos virées dans le sud, pour les vacances passées à la CCAS, notre mariage… Et j'en passe ! Pour tous les moments passés chez les pompiers, tous les délires qu'on a pu avoir. Merci d'être là dans notre vie. Je sais que je pourrai toujours compter sur toi, j'espère que c'est réciproque ! C'est toujours un plaisir de se voir, j'ai hâte de partager d'autres moments avec toi et maintenant Mélanie. Merci pour tout

A Bruno, Virginie, et leurs enfants, pour votre simplicité, votre joie de vivre, votre gentillesse. A toi Bruno, pour tous ces bons moments vécus aux pompiers, pour ton humour débordant, pour avoir accepté de faire prêtre le temps d'une petite heure pour nous (re-)marier ! Merci pour tout !

A Anne et Julien, et leurs enfants, pour votre soutien, au combien inestimable, votre gentillesse, votre écoute, votre empathie, votre optimisme, votre altruisme, votre humilité… Vous êtes toujours prêt à aider dès qu'on en a besoin, on peut vraiment compter sur vous. J'espère que vous avez saisi que c'est bien évidemment réciproque. Merci pour votre accompagnement ces dernières années, dans les bons moments et les difficultés. Votre optimisme et simplicité nous ramènent à l'essentiel. C'est fou ce qu'on peut se sentir bien chez vous et avec vous ! Merci Anne de m'avoir fait découvrir de bons fromages… ! Un grand merci pour tout.

A Antho, indescriptible !!! Merci pour tout !!! Pour ta joie de vivre débordante, ton humour très fin, ton dynamisme incroyable qu'on qualifierait d'hyperactivité (où trouves-tu l'énergie ???). En dehors de tous ces traits de personnalité que beaucoup connaissent, je tiens à te remercier vraiment pour ton écoute, ton soutien permanent, et pour la confiance que tu m'accordes. Après m'avoir connu piou-piou aux pompiers, où l'on a passé d'ailleurs de très bons moments, tu m'as vu évoluer, tu m'as appris à

poser mon 1er cathéter en tant qu'externe (quelle blague !!), pour finir aujourd'hui ensemble dans un bloc ! Et le plus frustrant dans tout ça, c'est que tu as attaqué tes études IDE au même moment, puis celles d'IADE et… t'as fini avant moi… ! Merci pour tout, et j'espère pouvoir continuer à vivre d'aussi bons moments que ce que l'on a déjà vécu.

A Sophie, je suis très heureux de t'avoir à ma thèse. On s'est connu chez les pompiers, puis on a travaillé au SAMU ensemble, puis lors de ton retour en IADE à l'HCE, et enfin au bloc PU. Durant toutes ces années, je reste marqué par ta sympathie, ton humanité, ta modestie, ta gentillesse, ton empathie, ton souci de l'autre permanent, ton humour, ton professionnalisme, ton optimisme constant, et ceci dans toutes les situations. Je suis très heureux que tu sois présente dans ces moments de vie, comme tu as pu l'être à notre mariage. Merci pour tout, c'est un réel plaisir d'être à tes côtés.

A Sandrine, mon amie, ma témoin, pour ton soutien éternel depuis le début des études. Que de souvenirs en médecine, outre les soirées, avec les tutorats, puis les sous-conf en D4. Que de bons moments partagés sur nos vies personnelles, qui j'espère continueront ! Un clin d'œil spécial pour le Chazelet, où j'ai hâte de pouvoir y retourner. Merci pour ta gentillesse, ton écoute dans les bons moments et ceux plus difficiles, pour ta confiance permanente. Merci de t'investir dans notre vie comme tu le fais. Un grand merci pour tout.

A Emilie R., pour ta gentillesse, ton sourire, ton empathie, ton écoute, ton soutien. Pour les bons moments passés en ta compagnie. Merci pour tout.

A Claire et Manu, et Corentin, pour votre soutien et accompagnement, pour ces nombreux instants partagés, pour la découverte du Champsaur ! A toi Manu, mon ami, pour ton écoute incroyable, ton empathie, ton altruisme, ta modestie, pour avoir toujours été là lorsqu'on en avait besoin. Pour les sorties montagnes et raquettes. Pour nos encouragements mutuels en sous-conf. Merci à tous les deux de votre présence, un grand merci pour tout. A Corentin, hâte de te découvrir et de partager des choses !

A Sylvie, Didier et Bérénice, pour tout votre investissement auprès de nos enfants, pour votre sympathie et votre accueil.

Aux Berlioziens, Berlioziennes,

pour m'avoir accepté en tant que pièce rapportée… Pour tous les moments mémorables vécus à Berlioz, pour les fous rires, les soirées Uno avec des règles pas très conventionnelles (je n'ai toujours pas tout saisi…), pour m'avoir offert l'opportunité de faire la vaisselle dès les premiers repas (chi-fou-mi avec des règles également pas très conventionnelles…). Pour nos escapades : à Ornans, avec la découverte du médiéval, la victoire à la pétanque laissée aux filles, la terrasse qui s'écroule et le restaurant PMU avec vue sur poubelle, à Haguenau avec les marchés de Noël et la découverte du vin chaud et bretzel géant, et enfin à Paris. Pour votre implication à notre mariage. Merci à vous tous pour m'avoir fait réellement décroché de médecine (et qu'est-ce que ça fait du bien !)

A Clémence, pour ta gentillesse, ton accompagnement et soutien permanent, pour ton aide à tout moment, pour faire partie de notre vie comme tu le fais, pour l'investissement auprès de nos enfants. Pour avoir su nous faire aimer St Etienne (ou presque…), pour les nombreuses soirées jeu à Berlioz ou l'ancienne maison du Cheylas, pour ton dynamisme

A Loïc, pour ton humour incessant, ta joie de vivre, ton short de foot avec tatane, mais surtout pour la solidarité masculine obligatoire dans ce groupe si l'on veut survivre. A Justine, sa « pièce rapportée », pour sa gentillesse, sa rigueur permettant de remettre de l'ordre dans ce groupe (rangement de chaussette…), son impressionnante carrière dans l'armée (admirable !).

A Gaëtan pour ta gentillesse, pour ton aide à tout moment, pour ton implication permanente dans notre vie, un grand merci pour tout. Un petit clin d'œil pour ta chance avec les voitures… et la poire qui a fait mal à la tête… A Anne-Sophie, sa « pièce rapportée », pour les bons moments partagés.

A Yohan, le kiné, pour ton accompagnement et ton investissement dans notre vie. Pour ton humour, ta gentillesse, ta simplicité, tes talents culinaires, tes talents de danseur de salon que j'ai hâte de découvrir. Un merci particulier pour ton écoute envers Marion lorsque nous nous sommes mis en couple, tes conseils vestimentaires et maquillages, et de l'avoir poussée à me rejoindre aux dépens de la carrosserie de ta voiture… A Marine, sa « pièce rapportée », pour sa gentillesse, son sourire

constant, sa joie de vivre, son altruisme, toujours prête à aider. Pour toute l'implication de ces dernières années dans nos moments de vie.

A mes co-internes de promo,

Delphine, pour ta gentillesse, ton humanité, ton sourire, tes blagues très fines. Je suis le seul apparemment à te trouver normal… Pour tous les bons moments passés en stage ensemble, même si ce ne fut pas toujours simple… A ton homme, Paulo, pour sa gentillesse, son humour, sa simplicité. Pour tous les bons moments partagés avec vous 2 et Lou, hâte d'en partager d'autres.

Romain L. (Professeur Lewandowski…), pour ton humour très fin. Pour avoir eu un brin de lucidité en changeant d'ortho à AR, tout ça bien entendu grâce à ton 1er co-interne… Pour avoir su égayer les journées de stages, et ce sur plusieurs semestres ! Pour ton amitié sans faille, nos discussions à refaire le monde. Merci pour toutes ces années. Au plaisir de passer découvrir ta vie Dijonnaise en famille, et faire connaissance avec ta descendance (autour d'un bon verre de vin…) !

A Lara, pour ta joie de vivre constante, ton dynamisme, ton sourire, ton engouement pour tout. Pour ta gentillesse, ta simplicité, et tes petites attentions.

A Romain Z., pour ta simplicité, ton calme, ton humour, ton accompagnement à Chambé. A ta petite famille, hâte de vous revoir, Chambé c'est pas loin !

A Florence, ma future collègue, pour ta gentillesse, ta douceur, ta simplicité, ton écoute, ton sourire. C'est vraiment un plaisir de pouvoir travailler avec toi !

A Clémence, ma deuxième future collègue, pour ton dynamisme, ton sourire, ta gentillesse, ta joie de vivre. A ta jolie petite famille. C'est également un plaisir de pouvoir travailler ensemble !

A Béné, ma troisième future collègue, pour tes blagues constantes, ta gentillesse. Heureux de rejoindre l'équipe !

A Charlène, pour ton optimisme éternel, ta joie de vivre, pour les bons moments partagés et qui restent à partager ! A ta petite famille.

A Xavier, pour ton dynamisme permanent, ton amour pour Annecy. A ta petite famille.

A Thomas, pour les stages partagés, ton calme et ta sérénité.

A Manue, pour ton calme et ta gentillesse, ta passion pour la bière et les bars.

A Célia, pour ses compétences sportives incroyables !

A Pier Luigi, pour ton dynamisme parisien !

Aux vieux,

Yvonnick, TTB, Perrine, Ratatouille, Marion, Jules, Clotilde, Fanny, Clément, Caroline, Florian, Robin, Aurore, mimi-souce, PHM, Luc, Lucie, Amélie, Sylvain Isnardon (merci de m'avoir fait penché pour l'AR !), Sylvain Barbez, Thomas Descarpentries… Pour tout ce que vous avez pu m'apporter lors de ces années, en stage ou en garde.

Aux autres internes, qui ont été mes co-internes dans différents stages (Chloé, Julien, Murielle, Magali, Margaux, Pierre, Adeline) aux plus jeunes que j'ai eu l'occasion de croiser…

A Manon, et son hyperactivité débordante, son emploi du temps de ministre et sa passion pour la montagne, à très bientôt pour découvrir ta passion du chien de traineau.

A mes co-internes de RPC, Pr Godon, Crespy de Transport, et Damien Cadinot, pour ces 6 mois passés qui furent de très bons moments ! A toi Alex pour ton humour, ta simplicité, ta modestie, ta douceur et ton calme, merci pour tout.

A mes co-internes d'URCVT, Eloïse, Arnaud, Marjorie et Thibaud Bertrand, pour m'avoir supporté les 6 derniers mois de mon internat, pour m'avoir permis de prendre du temps pour avancer ce travail. Pour les bons moments passés ensemble. Au plaisir de vous recroiser prochainement ! Merci pour tout.

A l'équipe de Voiron, anesthésique, chirurgicale et de l'USC, pour leur accueil, leur gentillesse, leur humanité, et tout ce que vous avez pu m'apporter pour ma pratique. Au plaisir de vous recroiser !

A l'équipe d'anesthésie et de réanimation de Chambéry, pour leur accueil, leur sympathie, leur humanité, qui m'ont donné le gout de revenir ! A très vite sur Chambéry, ce sera un réel plaisir de travailler au sein de l'équipe.

A toute l'équipe de RNC, en particulier Gilles, Bashar, Marc, Samuel Gay, Charles et François, pour la confiance que vous avez su m'accorder, pour mes premiers pas en réanimation. Merci pour tout ce que vous avez su me transmettre pour ma future pratique ! Merci à l'équipe soignante pour votre soutien et pour les nombreuses gardes passées en votre compagnie ! Un merci particulier à Sandrine Damiani pour son aide dans ce travail.

A toute l'équipe de RPC, pour la confiance que vous avez su m'accorder, pour votre soutien et pour les nombreuses gardes passées en votre compagnie ! Merci pour tout ce que vous avez su me transmettre pour ma pratique ! Au plaisir de vous revoir !

A toute l'équipe du bloc cardiaque et d'URCVT, pour votre gentillesse, pour votre simplicité, pour la confiance que vous avez su m'accorder. Pour la bonne humeur qui règne dans ce service. Pour les gardes passées en votre compagnie, pour tout ce que vous avez su me transmettre pour ma pratique ! Au plaisir de vous recroiser !

A toute l'équipe du BU/DCA, Françoise, avec sa gentillesse et son calme imperturbable, Julien, TTB, Olivier, Marion, Karine, Pierre, merci pour tout ce que vous avez pu m'apprendre. Aux IADES, Isa, Virginie, Marie (et sa maniaquerie des commandes… !), Sophie, Régis, Yohan, Aline, Maylis, Amandine, Cédric. Merci pour la superbe ambiance qui y règne, pour avoir su m'accorder votre confiance lors de mon passage en stage et en garde.

A l'ex-équipe du réveil de l'HCE, Corinne, Emilienne, Coralie, Carole, pour votre gentillesse, votre accompagnement, pour les bons moments partagés.

A l'équipe de gynéco-obstétrique, pour avoir transmis leur passion qu'est l'obstétrique (pensée toute particulière à Christine Chirossel et ses petites combines tirées de nombreuses années d'expérience).

A l'équipe d'anesthésie pédiatrique, en particulier Olivier, Arnaud Vighetti (à l'époque), Noémie, Marielle, pour avoir su démystifier le monde de la pédiatrie. Merci pour tout.

Aux nombreux autres médecins anesthésistes que j'ai croisé durant ces 5 années, Franck, Martine, Bruno, Luis, Marie-Pierre, Yves, Emmanuel, Léon, Holger, Thierry, Johanne, Laure

Aux nombreux autres IADES que j'ai croisé durant ces 5 années, à Joëlle pour les nombreux débats qui ont occupés nos journées, à la petite Véro pour son humanité, sa douceur et sa gentillesse débordante, à Véro Albaladejo pour sa gentillesse et son humanité, à Etienne, aux Betty, à Florence, Laure, Thomas, Benoit, Seb, Guillaume, Max, Yoan, Jeanne, Michel, Sylvia, Lionel, Perrine, Cécile, Claire, Claudia, les Annabelle, Maria, Lydie, Lauranne, Gérard, Thierry, Désiré, Fabienne, Paz, Marielle, Nelly, Arnold... J'en oublie certainement !

Aux équipes du SAMU 38, médecins, IDE et ambulanciers, pour votre accueil et les gardes passées en votre compagnie.

Aux secrétaires du PAR, les Corinne, Stéphanie, Sandrine, et Jocelyne, la maman des internes du PAR, à qui je souhaite une très bonne retraite, profites-en bien

Aux ARCs, les Paulines, pour leurs conseils permanents, leur jovialité, leur sympathie, leur aide dans ce travail et dans la réalisation du mémoire. Un grand merci pour tout.

Aux neuroradiologues du CHU, en particulier Florence Tahon, pour tes conseils et tes encouragements, et à l'équipe pour m'avoir laissé à disposition vos consoles pour la relecture des scanners.

A Claire Morvan, pour son aide précieuse dans la réalisation des statistiques de ce travail, sans qui je serai encore dessus à l'heure actuelle… Merci pour le temps que tu m'as accordé pour répondre à mes (nombreuses) questions de statistique. Et un grand merci encore pour tout !

A l'équipe du RENAU, pour son aide dans la réalisation de ce travail.

Table des matières

Liste des enseignants PU-PH et MCU-PH de l'UFR de médecine Grenoble Alpes 2

Remerciements 6

Liste des abréviations 19

Résumé 20

Abstract 22

1. Introduction 24

2. Matériel et méthodes 25

2.1. Design de l'étude et recrutement des patients 25

2.2. Critères de jugement 25

2.3. Recueil de données 26

2.4. Analyse des imageries cérébrales 28

2.5. Analyses statistiques 29

2.6. Aspects éthiques 29

3. Résultats 30

3.1. Description de la population 30

3.2. Description du groupe transfusé 32

3.3. Analyse des scanners et IRM 33

3.4. Devenir des patients 37

4. Discussion 39

4.1. Impact de la transfusion de plaquettes sur l'évolution de la taille de l'HIC 39

4.2. Devenir 40

4.3. Paramètres transfusionnels 41

4.4. Phénomènes de résistance et point de vu pharmacologique 42

4.5. Limites de l'étude 44

5. Conclusion 45

Bibliographie 48

Serment d'Hippocrate 54

Liste des abréviations

AAP = agent anti-plaquettaire

AIS = Abreviated injury scale

AIT = Accident ischémique transitoire

AVC = Accident vasculaire cérébral

AVK = Anti-vitamine K

CGR = Culot de globules rouges

CPA = Concentré de plaquettes d'aphérèse

CRP = Protéine C réactive

DVE = Dérivation ventriculaire externe

EFS = Etablissement français du sang

EP = Embolie pulmonaire

GCS = Glasgow coma scale

GOS = Glasgow outcome scale

HBPM = Héparine de bas poids moléculaire

HED = Hématome extra-dural

HIC = hémorragie intracrânienne

HIV = Hémorragie intraventriculaire

HNF = Héparine non fractionnée

HSA = Hémorragie sous-arachnoïdienne

HSD = Hématome sous-dural

HTA = Hypertension artérielle

IGS II = Indice de gravité simplifié II

IMC = Indice de masse corporelle

INR = International normalized ratio

MCPS = Mélange de concentrés de plaquettes standards

OR = Odds ratio

PFC = Plasma frais congelé

PIC = Pression intracrânienne

PtiO2 = Pression tissulaire cérébrale en oxygène

RPC = Réanimation polyvalente chirurgicale

RNC = Réanimation neurochirurgicale

SCA = Syndrome coronarien aigu

TCA = Temps de céphaline activée

TP = Taux de prothrombine

TVP = Thrombose veineuse profonde

UNV = Unité de neurovasculaire

USI = Unité de soins intensifs

VPM = Volume plaquettaire moyen

Résumé

Contexte : La transfusion de plaquettes dans les hémorragies intracrâniennes (HIC) chez les patients traités par agents antiplaquettaires (AAP) est largement controversée à ce jour. L'objectif de cette étude est d'évaluer, chez les patients présentant une HIC spontanée ou traumatique sous AAP, l'effet de la transfusion de plaquettes sur l'évolution du volume de l'HIC, déterminant majeur de morbidité et mortalité.

Patients et méthode : Nous avons inclus rétrospectivement, sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2015, les patients adultes admis pour HIC spontanée ou traumatique, traités depuis au moins 7 jours par AAP (aspirine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), dont les lésions ont été objectivées par un scanner ou une IRM à l'admission et recontrôlées secondairement. Ces patients étaient hospitalisés dans les services de réanimation neurochirurgicale (RNC), réanimation polyvalente chirurgicale (RPC) et unité de neurovasculaire (UNV) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble-Alpes. Nous avons comparé deux groupes : transfusés (T) et non transfusés (NT). Le critère de jugement principal correspondait à l'évolution au-delà de 33% du volume de l'HIC ou de l'épaisseur d'un hématome extra-dural (HED) ou sous-dural (HSD). Les scanners des patients étaient relus par deux investigateurs et les volumes des HIC étaient estimés par la méthode AxBxC/2. Secondairement, nous avons évalué l'impact de la transfusion de plaquettes sur la mortalité hospitalière, le recours à une neurochirurgie, la durée de séjour en unité de soins intensifs (USI) et hospitalière, le devenir neurologique à un an (évalué par le score de Rankin modifié et le Glasgow Outcome Scale), et l'apparition d'évènements indésirables thrombotiques durant l'hospitalisation. Enfin, nous avons analysé certaines caractéristiques transfusionnelles pouvant influencer sur ces différents critères (délais transfusionnels, type de concentré plaquettaire transfusé, âge de la poche en jours).

Résultats : 93 patients ont été inclus, 43 dans le groupe T et 50 dans celui NT. La gravité clinique des patients était plus importante dans le groupe T, avec un score IGS II supérieur (p=0.001), et un score de Glasgow plus bas (p=0.003). Il s'agissait dans ce groupe d'HIC majoritairement traumatique (p=0.002). En analyse par régression logistique, la transfusion plaquettaire n'est pas associée à une

limitation de l'évolution du volume des lésions au-delà de 33% (OR = 2.26, IC95% [0.70 - 7.7] ; p = 0.178). En prenant en compte la gravité dans le modèle par régression logistique, la transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution des lésions lorsque le score IGS II est entre 52 et 63 (OR = 2,28, IC95% [0.31 - 15.73] ; p=0.4). Elle devient un facteur significatif lorsque ce score dépasse les 63 (OR à 6,62, IC95% [1.21-41.21] ; p=0,032). La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une diminution de la mortalité, des durées de séjour USI et hospitaliers, et à un meilleur devenir neurologique des patients. Le recours à la neurochirurgie est resté semblable dans les deux groupes. Il n'existait par ailleurs pas plus d'évènements thrombotiques dans le groupe T. Nous n'avons observé aucun impact du type de produit transfusé et de l'âge des poches sur le devenir des patients et la mortalité.

Conclusion : La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution de la taille de l'HIC, et à une amélioration du devenir neurologique des patients. De multiples facteurs, intriqués les uns aux autres, pourraient atténuer l'effet hémostatique recherché et le bénéfice transfusionnel attendu : type d'AAP et phénomènes de résistance, réponse inflammatoire à l'HIC propre à chaque patient, rôle inflammatoire potentiel des concentrés plaquettaires…

Mots clés : hémorragie intracrânienne, transfusion plaquettaire, agents anti-plaquettaires, traumatisme crânien, AVC hémorragique, scanner, concentrés plaquettaires

Abstract

Background: Platelet transfusion in spontaneous or traumatic intracranial haemorrhages (ICH) in patients taking anti-platelet agents (AAP) pre-injury is controversial. The aim of this study is to evaluate the effect of platelet transfusion, in patients with spontaneous or traumatic IHC, on the evolution of IHC volume, which is a major determinant of morbidity and mortality.

Methods: From 01/01/12 to 31/12/2015, we have included adult patients with spontaneous or traumatic IHC, taking AAP for 7 days (aspirine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), whose lesions were objectified by a CT-scan or a MRI at admission, and re-screened. CT-scans were read by two investigators, and ICH volumes were estimated using the ABC/2 method. Secondly, we assessed the impact of platelet transfusion on in-hospital mortality, on neurosurgery, on length of stay in intensive care unit (ICU) and in hospital, on the neurological outcome at one year (evaluated by the modified Rankin score and the Glasgow Outcome Scale), and the occurrence of adverse thrombotic event during hospitalization. Finally, we analyzed some transfusion characteristics that could influence these different criteria (transfusion time, type and age of platelet concentrate transfused).

Results: 93 patients were included, 43 in the T group and 50 in the NT group. The clinical severity of the patients was greater in the T group, with a higher SAPS II score (p=0.001), and a lower Glasgow coma scale (p=0.003). The T group had more traumatic ICH (p=0.002). In logistic regression analysis, platelet transfusion isn't associated with a limitation of the evolution of lesions volume beyond ≥33% (OR = 2.26, 95%CI[0.70-7.7], p = 0.178). It is also not when the SAPS II-score is between 52 to 63. This is a significant factor over 63. Platelet transfusion, type of transfused product and age are not associated with a decrease in mortality and better patients' outcome. The use of neurosurgery remained similar in both groups. They were no more thrombotic events in the T group.

Conclusion: Platelet transfusion is not associated with a limitation of the evolution of the size of the ICH and an improvement of the patients' outcome. Multiple factors could mitigate the hemostatic effect sought and the expected transfusion benefit: type of AAP and resistance phenomena,

inflammatory response to the ICH specific to each patient, potential inflammatory role of platelet concentrates…

Keywords: *intracranial haemorrhage, platelet transfusion, antiplatelet agents, traumatic brain injury, haemorrhagic stroke, CT-scan, platelet concentrates.*

1. Introduction

Les agents antiplaquettaires (AAP) sont aujourd'hui largement prescrits dans le cadre de la prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires. Malgré leur bénéfice clairement démontré dans ces indications, le risque hémorragique lié à ces AAP reste non négligeable. Les événements hémorragiques tous confondus sous aspirine ou clopidogrel sont fréquents, et sont évalués entre 3,6% et 10% selon les études. En ce qui concerne les accidents vasculaires cérébraux (AVC) hémorragiques, *He et al*.(1), dans leur méta-analyse incluant 16 essais cliniques évaluant l'aspirine en prévention primaire ou secondaire, ont retrouvé un risque annuel d'AVC hémorragique sous aspirine de 12 pour 10 000 personnes (IC95% [5-20], p<0.001). *Naidech et al*.(2) ont montré que les AAP pouvaient être responsables d'une augmentation du volume initial de l'hématome et de son expansion, qui sont des déterminants majeurs de morbidité et de mortalité(2–7), mais ces résultats restent controversés(8). L'association aspirine et clopidogrel quant à elle serait pourvoyeuse d'hématomes de tailles plus importantes qu'en cas d'aspirine seul(9). Malgré ces constatations radiologiques, les essais évaluant le devenir clinique des patients sous AAP présentant une hémorragie intracrânienne (HIC) spontanée ou traumatique, retrouvent des résultats contradictoires, que ce soit en termes de morbidité ou de mortalité(2,3,8,10–24).

La stratégie thérapeutique qui en découle reste donc incertaine, à l'inverse des traitements anticoagulants, pour lesquels il a été établi une stratégie de réversion ayant montré un bénéfice significatif sur la mortalité(25). Les recommandations actuelles concernant l'antagonisation par transfusion plaquettaire se basent sur peu d'études et de faible puissance, car toutes rétrospectives avec de faibles effectifs. Les différents essais qui évaluent l'effet de la transfusion de plaquettes sur la survie ou le pronostic neurologique, ne retrouvent pas de bénéfice(26,27). L'étude récente *PATCH*(28), prospective et randomisée, évaluant la transfusion de plaquettes dans les AVC hémorragiques spontanés chez 190 patients sous AAP, avec un score de Glasgow moyen à 14 (13-15), conclue à un sur-risque de mortalité et à un mauvais devenir neurologique en cas de transfusion. Les recommandations restent donc incertaines sur un bénéfice potentiel à transfuser des plaquettes dans ce contexte. Les dernières guidelines datant de 2015 dans les AVC hémorragiques spontanés, éditées par

l'association Heart Association / American Stroke(29) concluent : « The usefulness of platelet transfusions in ICH patients with a history of antiplatelet use is uncertain (Class IIb; Level of Evidence C) ».

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet de la transfusion de plaquettes sur l'évolution du volume de l'HIC, chez les patients traités par AAP, ayant présenté une HIC spontanée ou traumatique. Secondairement, nous avons étudié l'intérêt en termes de mortalité, de devenir du patient, et d'évènements indésirables. Enfin, nous nous sommes intéressés aux paramètres transfusionnels pouvant influencer sur ces critères.

2. Matériel et méthodes

2.1. Design de l'étude et recrutement des patients

Nous avons inclus rétrospectivement, sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2015, les patients admis pour HIC spontanée ou traumatique, traités depuis au moins 7 jours par AAP (aspirine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), dont les lésions ont été objectivées par un scanner ou une IRM à l'admission et recontrôlées secondairement. Il s'agissait de patients de plus de 18 ans hospitalisés dans les services de réanimation neurochirurgicale (RNC), réanimation polyvalente chirurgicale (RPC) et unité de neurovasculaire (UNV) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble-Alpes. Les patients admis pour une HIC sous-tentorielle, ou dont la cause de l'hémorragie était secondaire à une hémorragie sous-arachnoïdienne, une malformation artério-veineuse, une tumeur, ou dans un contexte de péri-partum, étaient exclus. De même, ceux dont l'HIC était évacuée chirurgicalement avant la réalisation du scanner de contrôle, ou ceux dont une limitation thérapeutique était décidée dès le premier scanner, n'étaient pas inclus dans l'étude. Les patients ont été répartis dans deux groupes : groupe transfusé (T) et groupe non transfusé (NT).

2.2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal correspondait à l'évolution en pourcentage du volume de l'HIC ou de l'épaisseur d'un hématome extra-dural (HED) ou sous-dural (HSD). Un seuil de significativité

de +33% était retenu. Il est en effet démontré qu'une évolution du volume de l'HIC au-delà de 33% est responsable d'une augmentation de mortalité et d'un mauvais devenir neurologique(7). Les patients admis en UNV n'étant jamais transfusés en plaquettes selon le protocole de service, nous avons choisi ce critère de jugement principal afin de s'affranchir du biais de gravité prévisible (le groupe transfusé ne comprenant que des patients admis en réanimation, donc plus graves).

Secondairement, nous avons évalué l'effet de la transfusion de plaquettes sur la mortalité hospitalière, le recours à une neurochirurgie, la durée de séjour en unité de soins intensifs (USI) et hospitalière, le devenir neurologique à un an évalué par le score de Rankin modifié(30,31) et le Glasgow Outcome Scale (GOS)(32), ainsi que l'apparition d'évènements indésirables thrombotiques durant l'hospitalisation. Enfin, nous avons analysé les caractéristiques transfusionnelles pouvant avoir une influence sur ces différents critères. Il s'agissait en particulier du délai de transfusion, du type de produit transfusé et de l'âge de la poche en jours.

2.3. Recueil de données

Nous avons recueilli les différentes données clinico-biologiques à partir du dossier médical papier et informatisé du CHU Grenoble-Alpes.

Les caractéristiques descriptives des patients recueillies correspondaient au sexe, à l'âge, à l'indice de masse corporel (IMC), au lieu de prise en charge (Réanimation ou UNV), au mécanisme de l'HIC (traumatique ou spontanée), au type d'AAP, et aux traitements anticoagulants associés. Les antécédents étaient également répertoriés : AVC ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire (AIT), hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, cardiopathie ischémique, artériopathie, fibrillation auriculaire, insuffisance rénale chronique, thrombophilie. L'état clinique du patient à l'admission et lors du scanner de contrôle étaient recueillis : score de Glasgow (GCS) et son score moteur, présence d'un déficit sensitivo-moteur, pic hypertensif artériel systolique > 180 mmHg à la prise en charge, indice de gravité simplifié II (IGS II) et Abreviated Injury Scale de la tête (AIS Head), lésions extra-crâniennes hémorragiques susceptible d'entrainer une coagulopathie.

Les paramètres biologiques à l'admission et lors du scanner de contrôle étaient également relevés : taux de plaquettes, volume plaquettaire moyen (VPM), taux de prothrombine (TP), International Normalized Ratio (INR), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, protéine C réactive (CRP).

Nous avons aussi recueilli les actions thérapeutiques associées à visée transfusionnelle ou neurologique, telles que l'antagonisation d'anticoagulants, la transfusion de culot globulaire (CGR) ou de plasma frais congelé (PFC), l'administration de fibrinogène ou d'une osmothérapie.

Les informations colligées correspondant au devenir des patients incluaient la réalisation d'une intervention neurochirurgicale (pose d'une dérivation ventriculaire externe (DVE) ou évacuation secondaire de l'HIC), la mortalité hospitalière, le retour à domicile, les durées de séjour en USI et hospitalière, le devenir neurologique à un an évalué par le score de Rankin modifié et le score de GOS, et les évènements thrombotiques : syndrome coronarien aigu (SCA), ischémie de membre, accident ischémique transitoire (AIT), AVC ischémique, thrombose veineuse profonde (TVP) et embolie pulmonaire (EP).

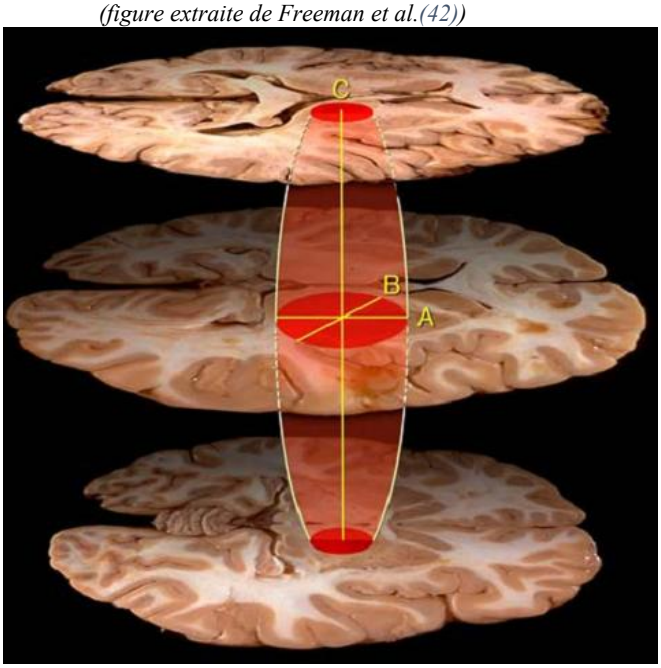
Enfin, les données transfusionnelles ont été extraites à partir de la base de données de traçabilité des produits sanguins labiles, après demande auprès de l'établissement français du sang (EFS) de la région Rhône-Alpes-Auvergne. Nous avons recueilli les délais transfusionnels, le nombre et le type de produit transfusé (concentré de plaquettes d'aphérèse (CPA) et mélange de concentrés plaquettaires standards (MCPS)), l'administration fractionnée éventuelle du concentré plaquettaire, la quantité de produit actif, la quantité de plaquettes au sein de la poche. L'âge de la poche transfusée était également analysé, ce paramètre pouvant jouer un rôle important dans l'efficacité des concentrés plaquettaires administrés. En effet, il est clairement établi à ce jour que les plaquettes ont un rôle inflammatoire, en détectant des pathogènes et en sécrétant des molécules inflammatoires (cytokines, chimiokines et facteurs immunomodulateurs) pouvant interagir avec d'autres cellules immunes(33). Il existe dans les poches de concentrés plaquettaires plusieurs facteurs solubles corrélés avec l'apparition d'évènements indésirables inflammatoires du receveur(34–37). Il est démontré que la concentration de certains de ces facteurs augmente au cours du temps de stockage, de manière significative au-delà du troisième

jour(38). Nous avons donc effectué une analyse en sous-groupe des poches jeunes (J1-J2) et plus âgées (J3 à J5).

2.4. Analyse des imageries cérébrales

Les scanners ou IRM des patients étaient relus par un investigateur formé au préalable par un neuroradiologue, à la mesure du volume de l'HIC estimé selon la méthode AxBxC/2(39) : le diamètre le plus large dans le plan axial correspond à la valeur A, B étant le diamètre de l'HIC perpendiculaire à cette longueur A, et enfin la hauteur de l'HIC correspond au C (*Figure 1*). Elle peut être mesurée ou calculée par le nombre de coupes scannographiques dans le plan vertical où l'HIC est visible, multipliée par l'épaisseur de ces coupes. Cette méthode de mesure demeure fiable et facile, avec une bonne corrélation avec les méthodes assistées par ordinateur dans les HIC(39–43).

Figure 1 : Méthode de mesure AxBxC/2
(figure extraite de Freeman et al.(42))



Un deuxième investigateur, également formé par un neuroradiologue à la méthode AxBxC/2, a relu pour 20 patients sélectionnés au hasard, les scanners d'admission et de contrôle. Les données scannographiques recueillies par les deux investigateurs étaient comparées, dans le but de s'assurer de l'absence de variation de mesures inter-investigateur et de s'assurer de la validité de celles-ci. Nous

avons analysé au maximum trois lésions parenchymateuses, qui correspondaient aux lésions les plus volumineuses. En cas d'hématome extra-dural (HED) ou sous-dural (HSD), les épaisseurs maximales dans le plan axial étaient mesurées. Le déplacement de la ligne médiane était évalué. Enfin, la présence d'une HSA ou d'une hémorragie intra-ventriculaire minime (contamination d'un ou deux ventricules) ou majeure (inondation tri ou tétra-ventriculaire) étaient également notifiées. Ces données étaient comparées sur le scanner de contrôle, et l'évolution en pourcentage et en cm3 du volume des lésions était calculée.

2.5. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites par le nombre de patients concernés et le pourcentage de la population correspondant. Elles ont été analysées, lorsque la quantité de données était suffisante, par des tests du Chi 2. Les variables quantitatives ont été décrites par leur médiane et leur intervalle interquartile. Elles ont été analysées avec des tests de Student ou de Wilcoxon (lorsque les conditions d'application du test de Student n'étaient pas respectées).

Nous avons effectué une analyse de l'évolution des lésions par régression logistique incluant 4 variables explicatives : la transfusion plaquettaire, le score IGS II (discrétisé en 5 classes selon la mortalité prédite), le mécanisme et le type d'AAP. En effet, nous supposons à priori que la gravité, le mécanisme de l'HIC (traumatique ou spontané) ou le type d'AAP peuvent potentiellement influencer sur le critère de jugement principal. Ces variables ont été testées afin de rechercher un impact éventuel sur l'évolution des lésions au-delà de 33%.

Le seuil de significativité des tests a été fixé à 5% (p-value < 0.05)

L'ensemble des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R version 3.2.2 (R Core Team, 2017).

2.6. Aspects éthiques

L'ensemble des données recueillies ont été rendues anonymes. Les investigateurs ont réalisé cette recherche en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les

Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki(44).

3. Résultats

3.1. Description de la population

Au total, 93 patients présentant une HIC sous AAP respectant les critères d'inclusions ont été analysés. Le groupe transfusé (T) était composé de 43 patients, celui non transfusé (NT) de 50 patients. Les caractéristiques de ces patients sont décrites dans le Tableau 1. L'ensemble des patients transfusés ont été pris en charge dans un service de réanimation ($p<0.001$), et l'HIC était majoritairement traumatique en comparaison au groupe NT ($p=0.002$). Le reste des caractéristiques étaient réparties équitablement dans les deux groupes. Les caractéristiques clinico-biologiques des patients à l'admission ainsi que les thérapeutiques instaurées à visée neurologiques ou transfusionnelles sont résumées dans le Tableau 2. La gravité clinique des patients était plus importante dans le groupe T, avec un score IGS II supérieur (46.00 [34.00 - 54.00] versus 31.00 [22.50 - 41.50] ; $p=0.001$), et un score de Glasgow plus bas (13.00 [10.00 - 15.00] versus 15.00 [13.00 - 15.00] ; $p=0.003$). Il existait une différence significative du taux de plaquettes sanguines, plus basse dans le groupe T, mais qui restait normale (192 G/l [153.50 - 256.00]). Le reste des paramètres étaient semblables entre les deux groupes.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

	Groupe transfusé (n=43)	Groupe non transfusé (n=50)	p-value
Age (ans)	70.0 [62.5-77]	73.5 [65-80]	0,300
Sexe : hommes, n (%)	32 (74)	36 (72)	0,978
IMC (kg/m²)	24.69 [23.00-26.38]	25.00 [21.92-27.58]	0,298
Service de prise en charge, n (%)			
Réanimation	43 (100)	26 (52)	**<0.001**
UNV	0 (0)	24 (48)	-
Antécédents, n (%)			
AVC ischémique ou AIT	4 (9)	16 (32)	**0,016**
AVC hémorragique	1 (2.33)	2 (4)	-
HTA	25 (58)	38 (76)	0,106
Diabète	11 (26)	13 (26)	> 0.999
Dyslipidémie	14 (33)	24 (48)	0,194
Cardiopathie ischémique	17 (40)	20 (40)	> 0.999
Artériopathie	14 (33)	10 (20)	0,253
ACFA	8 (19)	13 (26)	0,547
IRC	2 (5)	7 (14)	-
Thrombophilie	2 (5)	1 (2)	-
Mécanisme de l'HIC, n (%)			
Traumatique	31 (72)	19 (38)	**0,002**
Spontané	12 (28)	31 (62)	-
Type d'AAP, n (%)			
Aspirine	33 (77)	43 (86)	0,378
Clopidogrel	13 (30)	9 (18)	0,255
Ticagrelor	1 (2)	0 (0)	-
Prasugrel	0 (0)	1 (2)	-
Association de 2 AAP	4 (9)	3 (6)	-
Traitement anticoagulant associé, n (%)			
AVK	6 (13)	14 (28)	0,164
Antagonisation	6 (100)	14 (100)	-
Héparine			
HBPM *(Précision : curatif)*	0 (0)	1 (2)	-
HNF *(Précision : curatif)*	0 (0)	1 (2)	-
Antagonisation	-	1 (50)	-

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]

IMC = Indice de masse corporelle, UNV = Unité de neurovasculaire, AVC = Accident vasculaire cérébral, AIT = Accident ischémique transitoire, IRC = Insuffisance rénale chronique, HIC = hématome intracrânien, AAP = agent antiplaquettaire, AVK = Antivitamine K, HBPM = Héparine de bas poids moléculaire, HNF = Héparine non fractionnée

Tableau 2 : Caractéristiques clinico-biologiques des patients à l'admission et thérapeutiques instaurées à visée neurologiques ou transfusionnelles

	Groupe transfusé (n=43)	Groupe non transfusé (n=50)	p-value
Etat clinique à l'admission			
Score de Glasgow	13 [10 - 15]	15.00 [13 - 15]	**0,003**
Score moteur	6 [5 - 6]	6 [6 - 6]	-
Déficit sensitivo-moteur, n (%)	12 (28)	25 (50)	**0,050**
Pic PAS > 180 mmHg, n (%)	6 (14)	13 (26)	0,239
Lésion extra-crânienne hémorragique, n (%)	4 (9)	0 (0)	-
Score IGS II	46 [34 - 54]	31 [22.5 - 41.5]	**0,001**
Score AIS crâne	5 [4 – 5]	5 [4 - 5]	0,763
Biologie a l'admission			
Plaquettes (10^9)	192.00 [153.50 - 256.00]	237.50 [204.20 - 266.20]	**0,008**
< 100G/l	2	0	
VPM (fl)	10.20 [9.68 - 10.92]	10.05 [9.70 - 10.90]	0,580
CRP (mg/l)	4.00 [3.00 - 10.50]	6.00 [3.00 - 12.00]	0,715
Coagulopathie associée, n (%)	10 (23)	14 (28)	0,733
INR > 1,4	8/10	14/14	-
TCA > 1,5 x témoin	1/10	1/14	-
Fibrinogène < 2g/l	0/10	0/14	-
Thérapeutique associée, n (%)			
CGR	3 (7)	0 (0)	-
PFC	4 (9)	1 (2)	-
Fibrinogène	0 (0)	0 (0)	-
Osmothérapie	9 (21)	3 (6)	0,067
Mannitol	5 (56)	3 (100)	-
Sérum Salé Hypertonique	3 (33)	0 (0)	-
Neurochirurgie secondaire, n (%)	14 (9)	11 (14)	0,706
Pose d'une DVE	10/14	4/11	0,078
Evacuation secondaire de l'hématome	4/14	7/11	-
Délai d'évacuation (jours)	7.5 [4 - 16]	5 [3 - 15]	-

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
PAS = pression artérielle systolique, IGS = Index de gravité simplifié, AIS = abbreviated injury scale, VPM = volume plaquettaire moyen en femtolitre, CGR = culot globule rouge, PFC = plasma frais congelé

3.2. Description du groupe transfusé (Tableau 3)

Les patients ont été transfusés dans un délai de 9 heures [5 - 13] après la survenue de l'accident, et de 7 heures [4 - 10] après leur admission. 91% d'entre eux ont reçu des MCPS et 9 % des CPA, et ce dans un délai de 50 minutes [29 - 71] après délivrance par l'EFS. Il s'agissait de poches majoritairement jeunes, datant pour 70% d'entre elles d'un ou deux jours après le don de plaquettes. Un seul patient a reçu un pool plaquettaire administré de manière fractionnée. Six patients ont reçu

avant la réalisation du scanner de contrôle des pools plaquettaires supplémentaires, et sept après le scanner.

Tableau 3 : Caractéristiques transfusionnelles plaquettaires du groupe transfusé (n = 43)

Délai 1ère transfusion-accident (heures)	9 [5 - 13]
Délai 1ère transfusion-admission (heures)	7 [4 - 10]
Délai 1ère transfusion-délivrance (minutes)	50 [29 - 71]
Produit transfusé	
MCPS, n (%)	39 (91)
Quantité de produit actif (10^11)	3.90 [3.65 - 4.10]
Quantité de plaquettes dans la poche (10^9 U/l)	1255.00 [1166.00 - 1420.00]
CPA, n (%)	4 (9)
Quantité de produit actif (10^11)	4.35 [4.28 - 4.85]
Quantité de plaquettes dans la poche (10^9 U/l)	1410.00 [1364.00 - 1488.00]
Age en jours de la poche	
Poches J1-J2, n (%)	30 (70)
Poches J3 à J5, n (%)	13 (30)
Fractionnement du pool plaquettaire, n (%)	1 (2)
Transfusion d'autres concentrés plaquettaires, n (%)	11 (26)
+1 pool, n (%)	8 (19)
+2 pools, n (%)	2 (5)
+3 pools, n (%)	1 (2)
Transfusion avant TDM de contrôle, n	
+1 pool	5
+2 pools	0
+3 pools	1
Transfusion après TDM de contrôle, n	
+1 pool	5
+2 pools	2
+3 pools	0

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
MCPS = mélange de concentrés plaquettaires standards, CPA = concentré de plaquettes d'aphérèse, TDM = tomodensitométrie

3.3. Analyse des scanners et IRM

Les imageries cérébrales à l'admission ont été réalisés dans des délais similaires entre les deux groupes. La description des lésions cérébrales est résumée dans le tableau 4. La proportion de lésions parenchymateuses dans les deux groupes était semblable, alors que nous avons observé un nombre supérieur d'hématomes sous-duraux ou extra-duraux (p=0.022) et d'hémorragies sous-arachnoïdiennes

(p=0.034) pour les patients du groupe T. La déviation de la ligne médiane induite par les lésions n'était pas différente entre les deux groupes.

Tableau 4 : Imagerie cérébrale à l'admission : description

	Groupe transfusé (n=43)	**Groupe non transfusé (n=50)**	**p-value**
Délais			
Délai Imagerie initiale – accident (heures)	3.83 [2.04 - 7.52]	4.90 [3.09 - 11.92]	0,055
Délai Imagerie initiale – admission (heures)	1.30 [0.52 - 3.44]	1.74 [1.03 - 3.39]	0,272
Description des lésions			
Parenchymateuse, n (%)	33 (77)	44 (88)	0,247
1	15 (35)	35 (70)	-
2	8 (19)	2 (4)	-
≥ 3	10 (23)	7 (14)	-
Volume total initial (cm3)	19.84 [2.04 - 40.96]	15.24 [5.45 - 40.13]	0.919
HED et/ou HSD	22 (51)	13 (26)	**0,022**
HED, n (%)	2 (5)	1 (2)	-
Epaisseur HED 1 (mm)	3 et 5	15	-
Epaisseur HED 2 (mm)	-	-	-
HSD, n (%)	20 (47)	12 (24)	-
Epaisseur HSD 1 (mm)	9.30 [7.68 - 11.50]	8.55 [4.95 - 12.35]	-
Epaisseur HSD 2 (mm)	7.10 [6.55 - 8.15]	7.85 [5.68 - 8.98]	-
HSA, n (%)	25 (58)	17 (34)	**0,034**
Hémorragie intra-ventriculaire, n (%)	12 (28)	11 (22)	0,676
Minime (corne 1 ou 2 ventricules)	4/12	6/11	-
Majeure (tétra-ventriculaire et/ou DVE)	8/12	5/11	-
Shift, n (%)			
0-5 mm	36 (84)	37 (74)	0,376*
> 5 mm	7 (16)	13 (26)	

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
* p-value rendue sur la comparaison entre un shift de 0 à 5 mm et > 5 mm
HED = hématome extra-dural, HSD = hématome sous-dural, HSA = hémorragie sous-arachnoïdienne

Les scanners de contrôle (*Tableau 5*) ont été réalisés plus précocement dans le groupe T (22 heures [13 - 39] vs 38 heures [20 - 53] ; p = 0.034). Dix patients transfusés et sept non transfusés présentaient des nouvelles lésions au scanner de contrôle. Le pourcentage médian d'évolution du volume des lésions était de 17,43 % [-3.89 - 66.30] dans le groupe T contre 4.3 % [-7.77 - 22.37] dans le groupe NT (p=0,178). L'évolution de ces lésions en cm3 n'était pas significativement différente (1.24 cm3 [-0.15 - 8.80] vs 0.56 cm3 [-0.60 - 5.06] ; p=0,455).

Les lésions parenchymateuses ont évolué de plus de 33% chez 12 patients transfusés et 9 patients non transfusés. En ce qui concerne les HED et les HSD, nous avons observé une augmentation de la taille ≥ 33% chez 7 patients transfusés et 2 non transfusés (1 patient du groupe NT présentait deux HSD, qui ont évolués de plus 33%). En analyse par régression logistique (*Tableau 6*), la transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution du volume des lésions au-delà de 33% (OR = 2.26, IC95% [0.70 - 7.7] ; p = 0.178).

En prenant en compte la gravité dans le modèle par régression logistique (*Tableau 6*), la transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution des lésions lorsque le score IGS II est entre 52 et 63, avec un odds ratio de 2,28 (IC95% [0.31 - 15.73] ; p=0.4). Si le score dépasse les 63, il existe alors un sur-risque significatif d'augmentation du volume des lésions au-delà de 33%, avec un OR à 6,62 (IC95% [1.21-41.21] ; p=0,032).

Le mécanisme de l'HIC (spontanée ou traumatique) ainsi que le type d'AAP (aspirine ou clopidogrel) n'ont quant à eux aucun effet sur l'évolution de la taille des lésions de plus de 33% (*Tableau 6*).

Par ailleurs, six patients sur les vingt-cinq ayant une HSA dans le groupe T ont aggravé leur HSA. La déviation de la ligne médiane ne s'est pas majorée dans les deux groupes. Nous n'avons observé aucune aggravation de l'hémorragie intraventriculaire lorsqu'elle était présente initialement (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Scanner de contrôle : description

	Groupe transfusé (n=43)	Groupe non transfusé (n=50)	p-value
Délai TDM contrôle – Imagerie initiale (heures)	22 [13 - 39]	38 [20 - 53]	**0,034**
Apparition de nouvelles lésions, n (%)	10 (23)	7 (14)	0,378
Comparaison des lésions parenchymateuse			
Volume total (cm3)	23.48 [6.47 – 54.76]	21.22 [6.59 – 48.44]	0.858
Pourcentage d'évolution (%)	17.43 [-3.89 - 66.30]	4.30 [-7.77 - 22.37]	0.178
Nombre de patients qui ont une évolution des lésions ≥ 33%, n (%)			
Parenchymateuse	12 (28)	9 (18)	
HED/HSD	7 (16)	2 (4)	
HED 1	1	0	0.178*
HED 2	-	-	
HSD 1	4	2	
HSD 2	2	1	
Evolution des lésions parenchymateuses (cm3)	1.24 [-0.15 - 8.80]	0.56 [-0.60 - 5.06]	0.455
Majoration d'une HSA, n (%)**	6 (24)	0 (0)	-
Majoration d'une HIV, n (%)**	0 (0)	1 (9)	-
Evolution du shift (mm)	0.00 [0.00 - 0.00]	0.00 [0.00 - 0.45]	0,215

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
* analyse effectuée dans le modèle de régression logistique (Cf. tableau 6)
** n (%) par rapport au nombre de patients présentant une HSA ou une HIV au scanner initial
TDM = tomodensitométrie, HED = hématome extra-dural, HSD = hématome sous-dural, HSA = hémorragie sous-arachnoïdienne, HIV = hémorragie intra-ventriculaire

Tableau 6 : Effet de la transfusion, du mécanisme traumatique, du traitement par aspirine et de la gravité sur l'évolution du volume des lésions ≥ 33%

	p-value	OR	IC 95% de OR
Transfusion	0,178	2,255	0.70-7.7
Mécanisme traumatique	0,69	1,275	0.39-4.37
Traitement par aspirine	0,963	0,967	0.25-4.41
Gravité selon le score IGS II :			
IGS II 29-39	0,732*	1,316	0.26-6.58
IGS II 40-51	0,719*	1,360	0.24-7.44
IGS II 52-63	0,4*	2,272	0.31-15.73
IGS II ≥64	0,032*	6,620	1.21-41.21

Modèle de régression logistique
**en comparaison avec un IGS II < 29*
OR = Odds ratio, IC = intervalle de confiance

3.4. Devenir des patients

La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une diminution de la mortalité, des durées de séjour USI et hospitaliers, et à un meilleur devenir neurologique des patients. Le recours à la neurochirurgie est resté semblable dans les deux groupes, avec des délais d'évacuation des lésions ou de pose d'une dérivation ventriculaire externe similaires. Il n'existait par ailleurs pas plus d'évènements thrombotiques dans le groupe T (*Tableau 7*).

Tableau 7 : Devenir des patients

	Groupe transfusé (n = 43)	**Groupe non transfusé (n = 50)**	**p-value**
GCS lors du scanner de contrôle	9 [3 - 14]	15 [13 - 15]	**< 0.001**
Durée de séjour en USI (jours)	12 [4.5 - 23]	13.5 [7 - 24]	0,495
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	19 [9 - 32]	15 [9 - 41]	0,618
Retour à domicile, n (%)	21 (49)	24 (48)	0,983
Mortalité hospitalière, n (%)	13 (30)	12 (24)	0,659
Score de Rankin modifié	3 [1 - 6]	3 [1 - 6]	0,680
Rankin 4-5, n (%)	7 (16)	7 (14)	-
GOS	4 [1 - 5]	4 [1 - 5]	0,581
GOS 2-3, n (%)	5 (12)	7 (14)	-
Evènements thrombotiques, n (%)	7 (16)	5 (10)	0,555
SCA	0 (0)	0 (0)	-
Ischémie de membre	0 (0)	0 (0)	-
AVC ou AIT ischémique	0 (0)	1 (2)	-
TVP	5 (12)	3 (6)	-
EP	2 (5)	1 (2)	-

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
GCS = Glasgow coma scale, DVE = dérivation ventriculaire externe, USI = unité de soins intensifs, GOS = Glasgow outcome scale, SCA = syndrome coronarien aigu, AVC = accident vasculaire cérébral, AIT = accident ischémique transitoire, TVP = thrombose veineuse profonde, EP = embolie pulmonaire

Si l'on s'intéresse aux paramètres transfusionnels pouvant influencer sur la mortalité des patients (Tableau *8*), nous n'avons observé aucun impact du type de produit transfusé (MCPS ou CPA) et de l'âge des poches. De même, la répétition des pools plaquettaires n'est pas associée une diminution de la mortalité. Le tableau 9 décrit l'impact de l'âge des poches de MCPS sur le devenir neurologique (score de Rankin modifié, GOS et retour à domicile), le recours à la neurochirurgie et la durée de séjour en USI des patients transfusés en MCPS.

Tableau 8 : Devenir des patients transfusés en fonction des paramètres transfusionnels

	Survivant (n = 30)	Décédés (n = 13)	p-value
Délai 1ère transfusion-accident (heures)	9 [6- 12]	9.59 [4.93 - 18.81]	> 0.999
Délai 1ère transfusion-admission (heures)	7 [4 - 9.50]	8.53 [3.95 - 10.68]	0,738
Délai 1ère transfusion-délivrance (minutes)	51 [30 - 71.4]	49.2 [28.2 – 64.8]	0,802
Age de la poche en jour			
Poches J1-J2	23 (77)	7 (54)	0,649
Poches J3 à J5	7 (23)	6 (46)	-
Sous-groupe MCPS	n = 26	n = 13	
Quantité de produit actif (10^11)	3.90 [3.63 - 4.10]	3.90 [3.70 - 4.20]	-
Quantité de plaquettes dans la poche (10^9 U/l)	1254.00 [1160.00 - 1408.00]	1298.00 [1174.00 - 1427.00]	-
Age en jour de la poche			
Poches J1-J2	20 (77)	7 (54)	-
Poches J3 à J5	6 (23)	6 (46)	-
Sous-groupe CPA	n = 4	n = 0	
Quantité de produit actif (10^11)	4.35 [4.28 - 4.85]	-	-
Quantité de plaquettes dans la poche (10^9 U/l)	1410.00 [1364.00 - 1488.00]	-	-
Age en jour de la poche			
Poches J1-J2	3 (75)	-	-
Poches J3 à J5	1 (25)	-	-
Transfusion de plusieurs pools	6 (23)	5 (38)	-

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
MCPS = mélange de concentré plaquettaires standards, CPA = concentré de plaquettes d'aphérèse

Tableau 9 : Devenir du sous-groupe de patients transfusés en MCPS (n=39) en fonction de l'âge des poches

	Poches J1-J2 (n = 27)	Poches J3 à J5 (n = 12)	
Neurochirurgie, n (%)	3 (11)	1 (8)	-
Score de Rankin modifié 4-5, n(%)	6 (22)*	1 (8)	-
GOS 2-3, n (%)	6 (22)*	1 (8)	-
Retour à domicile, n (%)	12 (60)**	5 (45)*	-
Durée séjour USI (jours)	15 [5 - 26.5]	6.5 [3 - 15]	-

Les données sont exprimées en médiane [25ème – 75ème percentiles]
*1 donnée manquante, **7 données manquantes
MCPS = mélange de concentré plaquettaire standards, GOS = Glasgow outcome scale

4. Discussion

4.1. Impact de la transfusion de plaquettes sur l'évolution de la taille de l'HIC

Nous avons pu démontrer que la transfusion plaquettaire n'était pas associée dans notre étude à une limitation de l'évolution du volume de l'HIC chez les patients traités par AAP. Nous avons choisi volontairement un seuil d'évolution entre les deux scanners de 33% en rapport avec les données de la littérature. Il s'agit en effet de la limite à partir de laquelle il a été montré une augmentation significative de la mortalité et du mauvais devenir neurologique dans les HIC(7). Il nous semblait donc intéressant d'évaluer l'impact d'une transfusion plaquettaire sur la morbi-mortalité, de manière indirecte en se focalisant sur l'évolution des lésions d'HIC ≥ 33%, ceci afin d'éliminer le biais de gravité attendu dans notre étude. Le groupe T comprenait effectivement des patients plus graves que ceux non transfusés. Le pourcentage d'évolution de l'HIC avait tendance à être plus important chez les patients transfusés (17,43%, IC95% [-3.89-66.30]) que ceux du groupe NT (4.3%, IC95% [-7.77-22.37]), sans atteindre le seuil de significativité (p=0.178). Nous avons observé que la transfusion de plaquettes n'était pas associée à une évolution du volume de l'HIC au-delà de 33%, avec un OR à 2.255 (IC95% [0.7-7.7] ; p=0.178). Ces résultats rejoignent ceux de l'étude *PATCH*(28), évaluant prospectivement la transfusion plaquettaire chez 190 patients ayant une HIC spontanée sous AAP. Les auteurs n'ont pas observé de différence de croissance de l'HIC à 24 heures, qui augmentait dans le groupe transfusé de 2.01 cm3 [0.32-9.34] contre 1.16 cm3 [0.03-4.42] (p=0.81). L'étude de *Ducruet et al.*(45) évaluait rétrospectivement l'impact d'une transfusion plaquettaire sur l'expansion des HIC spontanées chez 66 patients sous AAP, similaires à notre population d'étude. Ils ne retrouvaient également pas de différence significative dans l'évolution des lésions entre les patients transfusés et ceux non transfusés, et notamment lorsque l'évolution était importante (≥ 25%, seuil fixé dans leur essai). Les études de *Washington et al.*(46) et de *Patal et al.* (47) rejoignent aussi ces résultats.

Comme attendu à priori, du fait d'une population transfusée prise en charge exclusivement en réanimation, ces patients étaient plus graves que ceux non transfusés (p=0.001). En analyse par régression logistique, nous avons retrouvé effectivement un effet de la gravité (score IGS II) sur l'évolution des lésions ≥ 33%. Cet effet était significatif au-dessus d'un score de 63 (OR à 6,62,

IC95% [1.21-41.21] ; p=0,032). La population transfusée, certes plus grave, avait cependant un score IGS II médian à 46 (IC 95% [34-54]). 12 patients avaient un score IGS II > 63, 8 dans le groupe T et 4 dans celui NT. On pourrait donc penser que l'effet gravité n'intervient pas ou peu dans l'évolution des lésions au-delà de 33% dans notre population d'étude. Il conviendra donc, si une étude randomisée sur ce sujet est réalisée, de prendre en considération la gravité des patients.

Le taux de plaquettes à l'admission des patients transfusés étaient significativement plus bas que ceux du groupe NT. Cependant, ce taux restait bien supérieur au seuil de 100 G/l retenu dans les recommandations sur la transfusion plaquettaire prophylactique dans le cadre de la neurochirurgie(48–50).

4.2. Devenir

Le taux de mortalité des patients de notre cohorte (27%) est comparable à celui de la littérature (28.3% dans la méta-analyse de *Thompson et al.*(16) regroupant 25 études évaluant le devenir des patients ayant une HIC sous AAP). Le devenir des patients dans notre série n'est pas amélioré par la transfusion plaquettaire, que ce soit en termes de mortalité ou de mauvais devenir neurologique. Ces résultats rejoignent la majorité des études évaluant la transfusion de plaquettes chez les patients sous AAP. Elles ne retrouvent pas de diminution de la mortalité ou d'amélioration du devenir neurologique après transfusion plaquettaire(14,17,45,46,51). *Fortuna et al*(22). observent même une sur-mortalité dans le groupe transfusé (30% vs 16% ; p = 0.01), avec une population légèrement plus âgés (73 ans +/- 2) mais similaires à ceux de notre cohorte en terme de gravité. Cependant, après prise en compte de ces facteurs (âge et gravité) dans un modèle de régression logistique, il s'avère que le devenir des patients est plutôt impacté par l'âge et la gravité, plus que l'effet des AAP ou de la transfusion plaquettaire. L'étude *PATCH*(28) évaluant la transfusion plaquettaire chez des patients ayant une HIC spontanée sous AAP, conclut à un impact négatif de la transfusion plaquettaire sur le devenir neurologique à trois mois, sans effet sur la mortalité. Il s'agissait cependant de patients plus âgés (médiane d'âge de 74 ans) et bien moins graves avec un score de Glasgow entre 13 et 15 majoritairement, ce qui diffère de notre population d'étude. La seule étude retrouvant un effet

bénéfique de la transfusion plaquettaire sur la mortalité dans les HIC spontanées chez des patients sous AAP est l'essai rétrospectif de *Suzuki et al*.(52). Cependant, ce résultat porte sur seulement six patients transfusés, donc peu interprétable.

4.3. Paramètres transfusionnels

Nous n'avons pas retrouvé d'impact du type de produit transfusé (CPA ou MCPS) ou de l'âge de la poche sur l'évolution de la taille de l'HIC et sur le devenir des patients. Malgré de nombreux débats durant plusieurs années, il est aujourd'hui clairement admis que les deux types de concentrés plaquettaires sont équivalents tant sur le plan thérapeutique que prophylactique(53).

Des études expérimentales ont permis de mettre en évidence le rôle inflammatoire des plaquettes, par leur capacité à détecter des pathogènes et à sécréter des molécules inflammatoires (cytokines, chimiokines et facteurs immunomodulateurs) pouvant interagir avec d'autres cellules immunes(33). Il existe dans les poches de concentrés plaquettaires plusieurs facteurs solubles (CD40 ligand et IL-13 en particulier) corrélés avec l'apparition d'évènements indésirables inflammatoire du receveur(34–37). L'activation des plaquettes dans les concentrés libère certains de ces facteurs. Cette activation plaquettaire est liée en partie aux processus de préparation, aux dispositifs médicaux à usage unique utilisés en transfusion sanguine, au tampon de solubilisation des produits sanguins labiles, et à la durée de stockage. Il est en effet démontré que la concentration de certains de ces facteurs augmente au cours du temps de stockage, et de manière significative au-delà du troisième jour(38). Dans notre étude, les poches de J3 à J5 n'étaient pas plus associées à une évolution de l'HIC, un mauvais devenir du patient ou à une surmortalité. Cependant, l'interprétation de ces résultats reste délicate en raison du faible effectif de patients transfusés avec ces poches plus âgées. L'HIC provoque elle-même un état inflammatoire, responsable en partie des lésions cérébrales secondaires(54–56). Cette réponse inflammatoire est liée à l'activation de la microglie survenant rapidement après la survenue de l'HIC. Elle va engendrer la libération de médiateurs inflammatoires (cytokines, chimiokines, radicaux libres oxygénés), qui se surajoutent aux phénomènes ischémiques locaux, à la thrombine et aux produits de dégradation de l'hématome (hème et fer). L'ensemble provoque une rupture de la barrière hémato-

encéphalique, entrainant un afflux de cellules inflammatoires, secondairement responsables d'une réaction œdémateuse. Les plaquettes expriment également certains récepteurs de ces médiateurs inflammatoires, qui sont identiques à ceux de la microglie (et notamment les Toll-Like Récepteur 4 TLR-4), et qui sont capables d'activer la réponse immunitaire(57). Il n'est pas démontré à ce jour qu'elles participent à la réaction inflammatoire dans le cas d'une HIC, mais le rôle des plaquettes dans l'inflammation, et notamment de celles transfusées, pourrait interagir et se surajouter aux autres mécanismes impliqués. *Wang et al.*(58) ont mis en évidence une atténuation de la réponse inflammatoire et du déficit neurologique après utilisation d'un antagoniste des TLR-4, chez des souris ayant une HIC. *Fang et al.*(59) ont retrouvé une augmentation de l'absorption de l'HIC et une amélioration du déficit neurologique chez les patients non déficitaire en CD36 en comparaison à ceux déficitaires. L'activation des TLR-4 provoquant une atténuation de l'expression du CD36, leur inhibition pourrait permettre une amélioration du pronostic.

Au regard de ces études expérimentales et des résultats incertains et controversés des essais cliniques évaluant l'efficacité transfusionnelle plaquettaires dans les HIC, il faut garder à l'esprit que la composante inflammatoire des plaquettes transfusées pourrait être une cause de moindre efficacité. L'effet hémostatique des plaquettes transfusées que les études cherchent à mettre en évidence dans le cas des HIC sous AAP, pourrait être en partie masqué par un effet délétère lié à la composante inflammatoire de ces plaquettes.

4.4. Phénomènes de résistance et point de vu pharmacologique

Sur le plan pharmacologique, il reste étonnant d'observer ces résultats. Même si l'impact sur la morbi-mortalité est faible, nous nous attendrions à ce que la transfusion plaquettaire ait un effet limitant sur l'évolution du volume des HIC.

Ces constatations pourraient être expliquées par un phénomène de résistance de certains individus aux AAP. En effet, ce phénomène a été mis en évidence à la fois sur le plan clinique (récidive ischémique) et biologique (test d'agrégation plaquettaire)(60–63). La méta-analyse de *Hovens et al.*(64), regroupant les 34 essais évaluant la résistance à l'aspirine, estime une prévalence à

24% en moyenne, variant de 0 à 56% selon les études. Un des éléments prédictifs de résistance mis en évidence est une posologie quotidienne inférieure à 100mg, dose prescrite pour 55% de notre population d'étude. Cette résistance à l'aspirine s'avère être plus fréquente chez les patients insuffisants rénaux, et ce d'autant plus si le stade d'insuffisance rénale chronique est élevé(65). Dans notre population, nous n'avions pas de différence entre les deux groupes concernant le nombre de patients insuffisants rénaux. La résistance au clopidogrel pourrait concerner quant à elle jusqu'à 25% des patients(66). Elle s'explique en partie par la variabilité génotypique du cytochrome P450 2C19, responsable de la métabolisation de la molécule de clopidogrel(67). La perte de fonction du CYP 450 2C19 a une prévalence estimée dans la population caucasienne de 2 à 3 %. Ces phénomènes de résistance pourraient donc expliquer les résultats contradictoires de l'effet des AAP sur la taille de l'HIC, le devenir neurologique et la mortalité, mais également les résultats incertains très controversés de la transfusion plaquettaire dans ce contexte d'HIC sous AAP.

D'autre part, les propriétés pharmacocinétiques des AAP pourraient expliquer ces résultats. Les demi-vies des métabolites actifs diffèrent selon les AAP(68–70). Elle est de 2 heures pour l'aspirine, moins de 6 heures pour le clopidogrel et le prasugrel, et entre 9 et 12 heures pour le ticagrelor. Ce dernier AAP se lie de manière réversible aux plaquettes, pouvant donc, tant que le métabolite actif est présent, lier les plaquettes transfusées et les rendre inactives. Les autres AAP lient de manière irréversible les plaquettes, mais le métabolite actif peut rester circulant le temps de sa demi-vie d'élimination, pouvant donc agir sur les plaquettes transfusées. Ainsi, pour que les plaquettes transfusées ne se retrouvent pas inhibées par les AAP, il parait judicieux de les administrer dans un délai entre la dernière prise et la transfusion, supérieur à la demi-vie du métabolite actif propre à chaque AAP. Soit, au-delà de 2 heures pour l'aspirine, de 6 heures pour le clopidogrel et le prasugrel, et de 9-12 heures pour le ticagrelor. La majorité de nos patients étaient sous aspirine et/ou clopidogrel, et le délai transfusionnel par rapport à l'accident était de 9 heures (IC 95% [5-13]). La dernière prise d'AAP étant antérieure à l'accident, la transfusion était réalisée dans un délai supérieur à la demi-vie des métabolites actifs. On peut donc supposer que les métabolites actifs n'ont pas ou peu eu d'impact sur les plaquettes transfusées chez nos patients.

Enfin, la quantité de pools plaquettaires à transfuser pour inhiber l'action de l'AAP reste à définir. En effet, *Vilahur et al.*(71) ont démontré, chez 11 volontaires sains, qu'il fallait 2 à 3 pools plaquettaires pour retrouver une fonction plaquettaire normale permettant une hémostase correcte. L'étude de *Prüller et al.*(72), réalisée chez 6 patients recevant 300 mg d'aspirine et de clopidogrel, vient conforter ces résultats. Il est donc possible que le nombre de concentrés plaquettaires à transfuser diffère selon le type d'AAP.

4.5. Limites de l'étude

Le caractère rétrospectif de l'étude en fait une de ses principales limites. L'effectif de la population d'étude est également faible. Les résultats observés dans notre étude rejoignent effectivement ceux de la littérature, avec une difficulté à mettre en évidence un effet propre de la transfusion plaquettaire. Cette difficulté s'applique pour toutes les études évaluant l'effet de la transfusion plaquettaire dans un contexte hémorragique, intra ou extracrânien. Une multitude de facteurs confondants viennent interférer avec l'effet propre de la transfusion de plaquettes. Ces facteurs sont difficiles à prendre en considération dans une étude, qu'elle soit rétrospective ou prospective. Il existe une importante hétérogénéité dans les groupes, que ce soit liés aux patients, à l'hémorragie elle-même et ses mécanismes physiopathologiques (saignement d'origine veineux ou artériel en cas d'hématomes extra-axiaux par exemple), aux variations interindividuelles de l'effet des AAP, ou encore l'inflammation des poches transfusionnelles…

La gravité des patients du groupe transfusé demeure un autre biais de cette étude, impactant forcément sur le devenir des patients. Il serait intéressant mais difficile en pratique, pour des raisons éthiques, de réaliser une étude prospective randomisée en double aveugle sur la transfusion plaquettaire dans ce contexte, chez des patients graves de réanimation. En effet, beaucoup d'entre eux bénéficient de la pose de capteurs de pression intracrânienne (PIC), de DVE ou de pression tissulaire cérébrale en oxygène (PtiO2). Ces gestes sont encadrés d'une transfusion plaquettaire au préalable, en raison de la prise d'AAP. Il parait difficilement concevable de ne pas la réaliser.

5. Conclusion

La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution de la taille de l'HIC dans notre étude. Elle n'a eu aucun impact sur le devenir des patients. Même si nous ne pouvons à ce jour recommander de ne pas transfuser des plaquettes, notamment en cas de de geste neurochirurgical invasif ou de lésions hémorragiques extra-neurologiques, et en raison d'un facteur gravité pouvant influencer ces résultats, la discussion se pose beaucoup plus pour les patients moins graves.

Le bien-fondé de la transfusion plaquettaire dans ce contexte reste à ce jour difficile à mettre en évidence. De multiples facteurs, intriqués les uns aux autres, pourraient atténuer l'effet hémostatique recherché et le bénéfice transfusionnel attendu. Il s'agit notamment du type d'AAP et des phénomènes de résistance, de la réponse inflammatoire à l'HIC propre à chaque patient, du rôle inflammatoire potentiel des concentrés plaquettaires… Des études ultérieures prospectives évaluant ces différents facteurs sur le devenir de ces patients, pourraient permettre de cibler plus précisément ceux devant bénéficier d'une transfusion plaquettaire.

THESE SOUTENUE PAR : COMBAZ Stéphane

TITRE : EVALUATION DE L'INTERET DE LA TRANSFUSION PLAQUETTAIRE DANS LES HEMATOMES INTRACRANIENS CHEZ LES PATIENTS TRAITES PAR AGENTS ANTIPLAQUETTAIRES

CONCLUSION

Contexte : La transfusion de plaquettes dans les hémorragies intracrâniennes (HIC) chez les patients traités par agents antiplaquettaires (AAP) est largement controversée à ce jour. L'objectif de cette étude est d'évaluer, chez les patients présentant une HIC spontanée ou traumatique sous AAP, l'effet de la transfusion de plaquettes sur l'évolution du volume de l'HIC, déterminant majeur de morbidité et mortalité.

Patients et méthode : Nous avons inclus rétrospectivement, sur la période du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2015, les patients adultes admis pour HIC spontanée ou traumatique, traités depuis au moins 7 jours par AAP (aspirine, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel), dont les lésions ont été objectivées par un scanner ou une IRM à l'admission et recontrôlées secondairement. Ces patients étaient hospitalisés dans les services de réanimation neurochirurgicale (RNC), réanimation polyvalente chirurgicale (RPC) et unité de neurovasculaire (UNV) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Grenoble-Alpes. Nous avons comparé deux groupes : transfusés (T) et non transfusés (NT). Le critère de jugement principal correspondait à l'évolution au-delà de 33% du volume de l'HIC ou de l'épaisseur d'un hématome extra-dural (HED) ou sous-dural (HSD). Les scanners des patients étaient relus par deux investigateurs et les volumes des HIC étaient estimés par la méthode AxBxC/2. Secondairement, nous avons évalué l'impact de la transfusion de plaquettes sur la mortalité hospitalière, le recours à une neurochirurgie, la durée de séjour en unité de soins intensifs (USI) et hospitalière, le devenir neurologique à un an (évalué par le score de Rankin modifié et le Glasgow Outcome Scale), et l'apparition d'évènements indésirables thrombotiques durant l'hospitalisation. Enfin, nous avons analysé certaines caractéristiques transfusionnelles pouvant influencer sur ces différents critères (délais transfusionnels, type de concentré plaquettaire transfusé, âge de la poche en jours).

Résultats : 93 patients ont été inclus, 43 dans le groupe T et 50 dans celui NT. La gravité clinique des patients était plus importante dans le groupe T, avec un score IGS II supérieur (p=0.001), et un score de Glasgow plus bas (p=0.003). Il s'agissait dans ce groupe d'HIC majoritairement traumatique

Pw.

(p=0.002). En analyse par régression logistique, la transfusion plaquettaire n'est pas un facteur indépendant d'augmentation du volume des lésions au-delà de 33% (OR = 2.26, IC95% [0.70 - 7.7] ; p = 0.178). En prenant en compte la gravité dans le modèle par régression logistique, la transfusion plaquettaire n'est pas un facteur indépendant d'augmentation des lésions lorsque le score IGS II est entre 52 et 63 (OR = 2,28, IC95% [0.31 - 15.73] ; p=0.4). C'est un facteur significatif si ce score dépasse les 63 (OR à 6,62, IC95% [1.21-41.21] ; p=0,032). La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une diminution de la mortalité, des durées de séjour USI et hospitaliers, et à un meilleur devenir neurologique des patients. Le recours à la neurochirurgie est resté semblable dans les deux groupes. Il n'existait par ailleurs pas plus d'évènements thrombotiques dans le groupe T. Nous n'avons observé aucun impact du type de produit transfusé et de l'âge des poches sur le devenir des patients et la mortalité.

Conclusion : La transfusion plaquettaire n'est pas associée à une limitation de l'évolution de la taille de l'HIC, et à une amélioration du devenir neurologique des patients. De multiples facteurs, intriqués les uns aux autres, pourraient atténuer l'effet hémostatique recherché et le bénéfice transfusionnel attendu : type de traitement AAP et phénomènes de résistance, réponse inflammatoire à l'HIC propre à chaque patient, rôle inflammatoire potentiel des concentrés plaquettaires…

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 13/03/17

LE DOYEN

J.P. ROMANET

Pour le Président
et par délégation
le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR Pierre ALBALADEJO

Pr Pierre ALBALADEJO
Pôle Anesthésie Réanimation
CHU de GRENOBLE
38043 GRENOBLE Cedex
palbaladejo@chu-grenoble.fr
N° RPPS 10001267672

Bibliographie

1. He J, Whelton PK, Vu B, Klag MJ. Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 1998 Dec 9;280(22):1930–5.

2. Naidech AM, Jovanovic B, Liebling S, Garg RK, Bassin SL, Bendok BR, et al. Reduced platelet activity is associated with early clot growth and worse 3-month outcome after intracerebral hemorrhage. Stroke J Cereb Circ. 2009 Jul;40(7):2398–401.

3. Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. Neurology. 2005 Oct 11;65(7):1000–4.

4. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. Neurology. 2006 Apr 25;66(8):1175–81.

5. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Tanaka R. Multivariate Analysis of Predictors of Hematoma Enlargement in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke. 1998 Jun 1;29(6):1160–6.

6. Leira R, Dávalos A, Silva Y, Gil-Peralta A, Tejada J, Garcia M, et al. Early neurologic deterioration in intracerebral hemorrhage: predictors and associated factors. Neurology. 2004 Aug 10;63(3):461–7.

7. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. Stroke J Cereb Circ. 1997 Jan;28(1):1–5.

8. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE, et al. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. Neurology. 2009 Apr 21;72(16):1397–402.

9. Campbell PG, Yadla S, Sen AN, Jallo J, Jabbour P. Emergency reversal of clopidogrel in the setting of spontaneous intracerebral hemorrhage. World Neurosurg. 2011 Aug;76(1–2):100-104; discussion 59-60.

10. Lacut K, Le Gal G, Seizeur R, Prat G, Mottier D, Oger E. Antiplatelet drug use preceding the onset of intracerebral hemorrhage is associated with increased mortality. Fundam Clin Pharmacol. 2007 Jun;21(3):327–33.

11. Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis. Stroke. 2007 Mar;38(3):1072–5.

12. McMillian WD, Rogers FB. Management of prehospital antiplatelet and anticoagulant therapy in traumatic head injury: a review. J Trauma. 2009 Mar;66(3):942–50.

13. Mina AA, Knipfer JF, Park DY, Bair HA, Howells GA, Bendick PJ. Intracranial complications of preinjury anticoagulation in trauma patients with head injury. J Trauma. 2002 Oct;53(4):668–72.

14. Ivascu FA, Howells GA, Junn FS, Bair HA, Bendick PJ, Janczyk RJ. Predictors of mortality in trauma patients with intracranial hemorrhage on preinjury aspirin or clopidogrel. J Trauma. 2008 Oct;65(4):785–8.

15. Roquer J, Rodríguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous antiplatelet therapy is an independent predictor of 30-day mortality after spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage. J Neurol. 2005 Apr;252(4):412–6.

16. Thompson BB, Béjot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. Neurology. 2010 Oct 12;75(15):1333–42.

17. Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc. 2009 Jun;18(3):221–8.

18. Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen E-R, Hillbom M. Regular aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. Stroke J Cereb Circ. 2006 Jan;37(1):129–33.

19. Ohm C, Mina A, Howells G, Bair H, Bendick P. Effects of antiplatelet agents on outcomes for elderly patients with traumatic intracranial hemorrhage. J Trauma. 2005 Mar;58(3):518–22.

20. Foerch C, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Pretreatment with antiplatelet agents is not independently associated with unfavorable outcome in intracerebral hemorrhage. Stroke J Cereb Circ. 2006 Aug;37(8):2165–7.

21. Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, Maltenfort M, Holowecki M, Delgado J, et al. Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2010 Feb;12(1):24–9.

22. Fortuna GR, Mueller EW, James LE, Shutter LA, Butler KL. The impact of preinjury antiplatelet and anticoagulant pharmacotherapy on outcomes in elderly patients with hemorrhagic brain injury. Surgery. 2008 Oct;144(4):598-603; discussion 603-605.

23. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. J Trauma. 2008 Dec;65(6):1303–8.

24. Jones K, Sharp C, Mangram AJ, Dunn EL. The effects of preinjury clopidogrel use on older trauma patients with head injuries. Am J Surg. 2006 Dec;192(6):743–5.

25. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S–84S.

26. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect on survival of platelet transfusions in patients with either spontaneous or traumatic antiplatelet medication-associated intracranial haemorrhage. BMJ Open. 2012 Jan 1;2(2):e000588.

27. Martin M, Conlon LW. Does platelet transfusion improve outcomes in patients with spontaneous or traumatic intracerebral hemorrhage? Ann Emerg Med. 2013 Jan;61(1):58–61.

28. Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2016 Jun 25;387(10038):2605–13.

29. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015 May 28;STR.0000000000000069.

30. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. Scott Med J. 1957 May;2(5):200–15.

31. Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. Stroke. 1988 Dec;19(12):1497–500.

32. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. Lancet Lond Engl. 1975 Mar 1;1(7905):480–4.

33. Semple JW, Italiano JE, Freedman J. Platelets and the immune continuum. Nat Rev Immunol. 2011 Apr;11(4):264–74.

34. Wadhwa M, Seghatchian J, Thorpe R. Are cytokines in platelet concentrates responsible for febrile transfusion reactions? Transfus Sci. 1997 Sep;18(3):367–71.

35. Blumberg N, Gettings KF, Turner C, Heal JM, Phipps RP. An association of soluble CD40 ligand (CD154) with adverse reactions to platelet transfusions. Transfusion (Paris). 2006 Oct;46(10):1813–21.

36. Khan SY, Kelher MR, Heal JM, Blumberg N, Boshkov LK, Phipps R, et al. Soluble CD40 ligand accumulates in stored blood components, primes neutrophils through CD40, and is a potential cofactor in the development of transfusion-related acute lung injury. Blood. 2006 Oct 1;108(7):2455–62.

37. Savage WJ, Savage JH, Tobian AAR, Thoburn C, Hamilton RG, Schroeder JT, et al. Allergic agonists in apheresis platelet products are associated with allergic transfusion reactions. Transfusion (Paris). 2012 Mar;52(3):575–81.

38. Cognasse F, Payrat JM, Corash L, Osselaer JC, Garraud O. Platelet components associated with acute transfusion reactions: the role of platelet-derived soluble CD40 ligand. Blood. 2008 Dec 1;112(12):4779-4780; author reply 4780-4781.

39. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. Stroke J Cereb Circ. 1996 Aug;27(8):1304–5.

40. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, Granger CB, Weisenberger JP, Green CL, et al. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. Stroke J Cereb Circ. 1998 Sep;29(9):1799–801.

41. Sheth KN, Cushing TA, Wendell L, Lev MH, Romero JM, Schwab K, et al. Comparison of hematoma shape and volume estimates in warfarin versus non-warfarin-related intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care. 2010 Feb;12(1):30–4.

42. Freeman WD, Barrett KM, Bestic JM, Meschia JF, Broderick DF, Brott TG. Computer-assisted volumetric analysis compared with ABC/2 method for assessing warfarin-related intracranial hemorrhage volumes. Neurocrit Care. 2008;9(3):307–12.

43. Khan M, Baird GL, Elias R, Rodriguez-Srednicki J, Yaghi S, Yan S, et al. Comparison of Intracerebral Hemorrhage Volume Calculation Methods and Their Impact on Scoring Tools. J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging. 2016 Jun 14;

44. WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internet]. 2013 [cited 2017 Jan 10]. Available from: http://www.wma.net/fr/30publications/10policies/b3/

45. Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Grobelny BT, DeRosa PA, Landes E, et al. Impact of platelet transfusion on hematoma expansion in patients receiving antiplatelet agents before intracerebral hemorrhage. Neurol Res. 2010 Sep;32(7):706–10.

46. Washington CW, Schuerer DJE, Grubb RL. Platelet transfusion: an unnecessary risk for mild traumatic brain injury patients on antiplatelet therapy. J Trauma. 2011 Aug;71(2):358–63.

47. Patal R, Jonas-Kimchi T, Margalit N, Ram Z, Bental O, Cohen ZR, et al. [The effect of platelet transfusion on traumatic intracranial hemorrhage among patients treated with aspirin]. Harefuah. 2012 Jan;151(1):29–33, 62, 61.

48. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. Ann Intern Med. 2015 Feb 3;162(3):205.

49. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, Group AE. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. Can J Anesth. 2005 Jan;52(1):30–7.

50. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassey SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol. 2017 Feb;176(3):365–94.

51. Downey DM, Monson B, Butler KL, Fortuna GR, Saxe JM, Dolan JP, et al. Does platelet administration affect mortality in elderly head-injured patients taking antiplatelet medications? Am Surg. 2009 Nov;75(11):1100–3.

52. Suzuki Y, Kitahara T, Soma K, Konno S, Sato K, Suzuki S, et al. Impact of Platelet Transfusion on Survival of Patients with Intracerebral Hemorrhage after Administration of Anti-Platelet Agents at a Tertiary Emergency Center. PLoS ONE [Internet]. 2014 May 28 [cited 2015 Oct 4];9(5). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4037183/

53. Schrezenmeier H, Seifried E. Buffy-coat-derived pooled platelet concentrates and apheresis platelet concentrates: which product type should be preferred? Vox Sang. 2010 Jul 1;99(1):1–15.

54. Chen S, Yang Q, Chen G, Zhang JH. An update on inflammation in the acute phase of intracerebral hemorrhage. Transl Stroke Res. 2015 Feb;6(1):4–8.

55. Mracsko E, Veltkamp R. Neuroinflammation after intracerebral hemorrhage. Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 Nov 20 [cited 2017 Mar 4];8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4238323/

56. Fu Y, Liu Q, Anrather J, Shi F-D. Immune interventions in stroke. Nat Rev Neurol. 2015 Sep;11(9):524–35.

57. Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, Delezay O, Pozzetto B, McNicol A, et al. Toll-like receptor 4 ligand can differentially modulate the release of cytokines by human platelets. Br J Haematol. 2008 Apr;141(1):84–91.

58. Wang Y-C, Wang P-F, Fang H, Chen J, Xiong X-Y, Yang Q-W. Toll-like receptor 4 antagonist attenuates intracerebral hemorrhage-induced brain injury. Stroke. 2013 Sep;44(9):2545–52.

59. Fang H, Chen J, Lin S, Wang P, Wang Y, Xiong X, et al. CD36-mediated hematoma absorption following intracerebral hemorrhage: negative regulation by TLR4 signaling. J Immunol Baltim Md 1950. 2014 Jun 15;192(12):5984–92.

60. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. Circulation. 2002 Apr 9;105(14):1650–5.

61. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2003 Mar 19;41(6):961–5.

62. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Beinart R, Bienart R, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. Circulation. 2004 Jun 29;109(25):3171–5.

63. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Göhring K, Zürn C, Bigalke B, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. Eur Heart J. 2006 Oct;27(20):2420–5.

64. Hovens MMC, Snoep JD, Eikenboom JCJ, van der Bom JG, Mertens BJA, Huisman MV. Prevalence of persistent platelet reactivity despite use of aspirin: a systematic review. Am Heart J. 2007 Feb;153(2):175–81.

65. Tanrikulu AM, Ozben B, Koc M, Papila-Topal N, Ozben T, Caymaz O. Aspirin resistance in patients with chronic renal failure. J Nephrol. 2011 Oct;24(5):636–46.

66. Combescure C, Fontana P, Mallouk N, Berdague P, Labruyere C, Barazer I, et al. Clinical implications of clopidogrel non-response in cardiovascular patients: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost JTH. 2010 May;8(5):923–33.

67. Mega JL, Simon T, Collet J-P, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA. 2010 Oct 27;304(16):1821–30.

68. Small DS, Payne CD, Kothare P, Yuen E, Natanegara F, Teng Loh M, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single doses of prasugrel 30 mg and clopidogrel 300 mg in healthy Chinese and white volunteers: an open-label trial. Clin Ther. 2010 Feb;32(2):365–79.

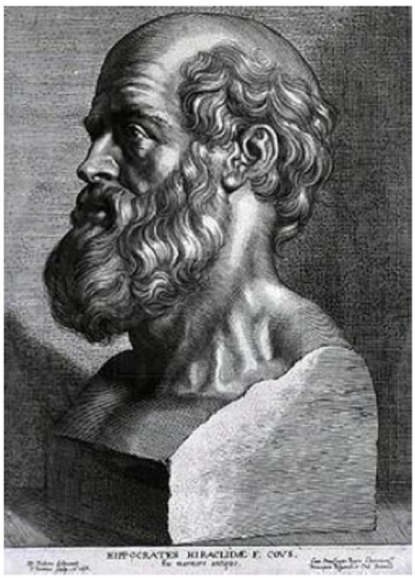
69. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability and safety of single ascending doses of ticagrelor, a reversibly binding oral P2Y(12) receptor antagonist, in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol. 2010 May;66(5):487–96.

70. Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, et al. Platelet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of platelet supplementation. J Thromb Haemost JTH. 2013 Jan;11(1):100–6.

71. Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of platelet reactivity in clopidogrel-treated subjects. J Thromb Haemost JTH. 2007 Jan;5(1):82–90.

72. Prüller F, Drexler C, Archan S, Macher S, Raggam RB, Mahla E. Low platelet reactivity is recovered by transfusion of stored platelets: a healthy volunteer in vivo study. J Thromb Haemost. 2011 août;9(8):1670–3.

Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.