



**HAL**  
open science

# Intérêts du Multiplate® dans la gestion des hémorragies intracrâniennes du patient traité par agents antiplaquettaires

Hendrik Willemse

## ► To cite this version:

Hendrik Willemse. Intérêts du Multiplate® dans la gestion des hémorragies intracrâniennes du patient traité par agents antiplaquettaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. <dumas-02973954>

**HAL Id: dumas-02973954**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02973954v1>**

Submitted on 21 Oct 2020

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.



HAL Authorization

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n°3062

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Discipline : Anesthésie-Réanimation**

Présentée et soutenue publiquement

Le 9 juillet 2020

Par Hendrik WILLEMSE

Né le 15 février 1991 à Marseille

**Intérêts du Multiplate® dans la gestion des hémorragies  
intracrâniennes du patient traité par agents antiplaquettaires**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Docteur Laurent STECKEN

**Rapporteur de thèse**

Madame le Professeur Anne GODIER

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président
Madame le Professeur Dominique LIGUORO	Juge
Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS	Juge
Madame le Docteur Stéphanie ROULLET	Juge
Madame le Docteur Emeline ANGLES	Juge
Monsieur le Docteur Laurent WEINMANN	Juge
Monsieur le Docteur Laurent STECKEN	Directeur et Juge

## Remerciements

---

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Alexandre Ouattara, président du jury. Merci de nous avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et de m'avoir accompagné durant cet internat avec disponibilité et bienveillance. Merci pour votre implication auprès des internes en Anesthésie-Réanimation Bordelais. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Matthieu Biais, membre du jury. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Votre expertise en Neuro-Anesthésie et Neuro-Réanimation rendent votre jugement précieux. Merci pour votre bienveillance, votre accessibilité et votre engagement au sein du département d'Anesthésie-Réanimation.

A Madame le Professeur Dominique Liguoro, membre du jury. Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et merci pour votre disponibilité. Votre expérience et votre engagement au sein du service de Neurochirurgie sont des atouts précieux pour le jugement de ce travail. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Stéphanie Rouillet, membre du jury. Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre rigueur et vos connaissances rendent votre jugement important à mes yeux. Soyez assurée de mon profond respect.

A Madame le Docteur Emeline Anglès, membre du jury. En tant que futur de l'Anesthésie-Réanimation Bordelaise et au vu de ton implication au déchoc et prochainement en Neuro-Anesthésie/Réanimation, ta place dans ce jury était toute trouvée. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ce fut un réel plaisir de travailler avec toi au déchoc.

A Monsieur le Docteur Laurent Weinmann, membre du jury. Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Votre expertise sur le Multiplate et votre implication dans le domaine de l'hémostase biologique rendent votre jugement précieux. Merci pour votre disponibilité et votre aide dans la réalisation de ce travail. Je vous adresse à nouveau ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Laurent Stecken, directeur de thèse. Merci de m'avoir proposé ce travail et de m'avoir accompagné avec confiance et patience tout au long de la conception, de la réalisation et de la finalisation de ce projet. Merci encore pour ton enthousiasme et ta disponibilité qui nous ont permis de mener à terme ce projet. J'espère avoir été à la hauteur en tant que ton dernier thésard.

A Madame le Professeur Anne Godier, rapporteur de thèse. C'était un plaisir de pouvoir profiter de votre expertise sur le sujet. Vos remarques et conseils ont été précieux, nous vous en sommes très reconnaissants. Merci d'avoir pris le temps de juger ce travail.

A tous ceux qui m'ont accompagné durant ces 5 années d'internat

A tous mes co-internes de la promo 2015, Jean, Claire, Julie, Thomas, Clément, Joffrey, Charlotte, Elie, Marine, Timothée, Sébastien, Lanouille, Corentin, Gauthier el ministro, Pierre, Bastien, très bel esprit dans cette promo, merci à vous.

A tous les autres internes que j'ai pu côtoyer en stage, Marie, Karim, Hélène, Tiphaine, Younes, Colonel Gaubert, Antoine, Loiseau, Pierre, Gwen, Thomas, Hugues, Stefano, Thibaut, Manon, Julien, Simon, Estelle, Grégoire, Etienne...J'ai eu la chance de toujours travailler dans la bonne humeur avec un bel esprit d'entraide, merci d'avoir participé à la réussite de ces belles années d'internat.

A tous les services d'Anesthésie et de Réanimation m'ayant accueilli tout au long de cet internat,

A l'équipe de (feu) Saint André et de la Réanimation digestive/thoracique, vous avez accompagné mes premiers pas en Anesthésie et en réanimation, merci pour votre accessibilité et votre bienveillance.

A toute l'équipe de Libourne, c'était un plaisir de travailler dans cette ambiance. J'ai hâte d'intégrer prochainement l'équipe et suis heureux de commencer une nouvelle aventure avec vous, merci pour votre confiance.

A l'équipe de la maternité, de la Neuro-anesthésie/Réanimation, d'orthopédie, du pédiat, du CFXM, du déchoc, ce fut toujours un plaisir de travailler à vos côtés, je suis heureux et chanceux d'avoir toujours eu à faire à des équipes bienveillantes et accessibles.

Merci à la rigueur et à la bienveillance de nos chers confrères militaires de Robert Picqué. Je garderai un très bon souvenir de ces 6 mois passés chez vous.

A ma famille,

Mes parents, sans qui je n'en serai pas là, merci de m'avoir soutenu depuis le début, vous avez grandement participé à la réussite de mes études en particulier pour les moments clefs que sont la P1 et la D4. Au-delà des études, merci pour toutes ces belles valeurs que vous nous avez transmises, je résumerai cela par ta maxime des 3 R mon cher père, respectueux, respectable et respecté. Papa, tes vociférations fantasmagoriques et acapodiatres, fruit de ta bicéphalie chantante ont fait le bonheur de ta femme et de ta progéniture, tu es et resteras un artiste. Maman, heureusement que tu es là pour contrebalancer la folie de ton mari, toujours juste, généreuse, réfléchie, prévoyante et dévouée pour tes enfants, merci d'avoir fait ce que je suis. Je vous aime.

Mes frères, Cyprien, avec un an d'écart ça se castagne au début, puis maturité oblige nous avons partagé plus que des poings. Après nos folles années carquefoliennes nos chemins se sont séparés mais c'est toujours un plaisir de vous retrouver avec Romane (sacrée belle-sœur au passage). J'espère partager encore plein de belles choses avec vous.

Tewis, ah Tewis, ou plutôt Klouk maveeeeeeeeeeeeeeeeeerte puisque tu as perdu l'habitude que l'on t'appelle par ton prénom. Je pense que c'est définitivement toi qui as hérité de la folie artistique de ton père, à notre grand bonheur son héritage va peut-être perdurer grâce à toi. Ta capacité à élucubrer sans cesse des nouvelles palabres nous surprendra toujours, tu vas bientôt concurrencer ton père. Ne change rien petit frère.

A tous mes cousins, cousines, oncles, tantes, Willemse et Dallaporta, j'ai la chance de faire partie de ces deux belles et grandes familles où l'entente et l'harmonie sont omniprésentes. Nous avons partagé tellement de bons moments, merci à vous. C'est toujours un plaisir de se retrouver.

A ma belle-famille,

Christiane et Patrice, apparemment j'étais grillé dès la première soirée crêpe... Merci de m'avoir fait confiance et accepté depuis le début. Vous dites souvent que l'on forme un beau couple avec Elise, sachez que vous restez un exemple de réussite pour nous. C'est toujours un plaisir de passer des moments avec vous. Merci.

Anne-Marie et Georges, vous êtes de superbe beaux Grands-Parents.

## A mes amis

JB, toujours là depuis le début, dès le primaire ta mauvaise influence sur moi nous embarquait crapoter les clopes de ta mère au parc. Après nos belles années lycée, te voilà expatrié à LRSY. Malgré la distance, notre amitié est restée et j'espère qu'elle durera encore. Merci pour tout mon pote.

William, là aussi depuis le début, mon meilleur compagnon de frisbee, notre passion a commencé au collège en cours d'ultimate, depuis nous avons eu la chance d'exercer notre talent sur les plages de Grèce ou d'Indonésie, merci.

Aux Nantais,

A tous les membres de la secte, cet externat c'était le feu.

A tous mes Snowmens, Arthur Gayet merci pour ton amitié simple et généreuse (Forever C.B, tu le sais). Romich continue à te marrer, merci pour la baguette à 35 balles. Polo mon skieur (\*\*\*\*\* les snowboarder), je te dois toujours une planchette japonaise, Driss j'espère te revoir un jour. Oillic, le plus sage d'entre nous, merci d'apporter ta sagesse et ta raison à ce groupe, j'espère que tu perceras le monde de la chirurgie des stars. Jules Perav', soinnr, fisant, continue à porter des robes. Rémi ou Dr Stones, oui tu es encore un Snowmen, peut-être même le meilleur, merci d'avoir pacifier le Tonkin. Bilu mon cher confrère et ancien partenaire de double, tu feras un bel anesthésiste, continue de nous surprendre vestimentairement. Enfin Philou, Phiiiiils, c'est ton copain le chien, codétenu puis témoin, toi aussi tu as participé à pacifier le Tonkin, merci de nous faire marrer, la bise à Eric.

On n'oublie pas les gonzesses, Momo, Louise, Sarah, Priscille, Camille, Iris, Alice...

Aux Amis de Freddy, Demis, OHIER Badass, Cunin, Mayo, Godet, Farid, je suis fier de faire partie de cette belle association, continuez à me faire marrer tas de punaises. J'ai hâte de la prochaine assemblée générale. Mention spéciale pour Popeye, mon poto, ma couillasse, depuis la P1 il s'en est passé des choses, merci pour tous ces moments, c'est toujours un immense plaisir de se retrouver. J'en profite pour rendre hommage à notre gerbille qui a partagé avec nous 2 belles années de colocation, longue vie à toi Jean-Michel.

Aux Bordelais, qui ont fait de cet internat une réussite,

Pierre aka le prince du Pakistan et réanimateur dans l'âme, de cointerne tu es devenu un véritable ami, nos deux premiers semestres furent une belle entrée en matière. Gaël ou titi la

patou, t'es un grand malade j'adore ça, je te dois toujours un t-shirt. Pangon, bon vivant comme on les aime, aussi pêcheur et cuisinier hors-pair. Et puis tous les autres (je vais en oublier), Godefroy, Arthur, Juliette ma fille, Pauline, Louise, Audrey, Charly, Giulia, Blanche... Merci.

Enfin le meilleur pour la fin, Elise, ma copine puis depuis presque qu'un an ma femme (oui j'arrive à le dire). Presque 10 années déjà passées ensemble et tant de belles années encore à venir. La vie avec toi est tellement facile, un savant mélange de candeur, de spontanéité, de simplicité, de rire et de running font de toi une femme géniale. J'aime trop la vie avec toi.

# Table des matières

<b>I</b>	<b>Abréviations.....</b>	<b>8</b>
<b>II</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>9</b>
1	<i>Les différents agents antiplaquettaires .....</i>	<i>10</i>
2	<i>Résistance aux agents antiplaquettaires .....</i>	<i>12</i>
3	<i>Les tests fonctionnels plaquettaires.....</i>	<i>14</i>
4	<i>Pourquoi épargner la transfusion plaquettaire ?.....</i>	<i>22</i>
<b>III</b>	<b>Objectif du travail de thèse .....</b>	<b>25</b>
<b>IV</b>	<b>Article original .....</b>	<b>26</b>
<b>V</b>	<b>Discussion des résultats .....</b>	<b>44</b>
1	<i>Objectif principal.....</i>	<i>44</i>
2	<i>Objectifs secondaires .....</i>	<i>48</i>
<b>VI</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>59</b>
<b>VII</b>	<b>Bibliographie .....</b>	<b>60</b>
<b>VIII</b>	<b>Serment d’Hippocrate .....</b>	<b>69</b>

# I Abréviations

AAP : Agent AntiPlaquettaire

ADP : Adénosine Diphosphate

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AUC : Area Under the Curve = Aire sous la courbe

AVCh : Accident Vasculaire Cérébral hémorragique

AVK : AntiVitamine K

COX-1 : Cyclo-OXygénase 1

CGR : Concentré Globule Rouge

CP : Concentré Plaquettaire

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

EIR : Effets Indésirables Receveurs

GIHP : groupe d'intérêt en hémostase péri-opératoire

HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne

LTA : Light Transmission Aggregometry = agrégation par transmission lumineuse (test photométrique)

PSL : Produit Sanguin Labile

P2Y12 : récepteur plaquettaire à l'ADP

PTFE : Poly Tetra Fluoro Ethylène

SFAR : Société Française d'Anesthésie-Réanimation

TRALI : Transfusion Related Lung Injury

TXA2 : ThromboXane A2

## II Introduction

Au cours de la dernière décennie, l'utilisation des agents antiplaquettaires (AAP) a considérablement augmenté. Selon les chiffres de l'assurance maladie, 3 à 5 % des adultes affiliés sont traités par AAP et 200 000 à 300 000 nouvelles prescriptions sont réalisées tous les ans. Aux Etats-Unis, 19% des adultes sont traités par aspirine (1). Les AAP sont recommandés pour prévenir les événements cardiovasculaires dans les populations à risque, en particulier chez la personne âgée. Au cours de la même période, l'épidémiologie de la population traumatisée a également changé, avec une prévalence de plus en plus importante de personnes âgées (2). Ainsi près d'un quart des patients admis aux urgences pour un saignement intracrânien spontané sont traités par AAP (3). La question de savoir si les AAP influencent l'expansion des hémorragies intracrâniennes ou le devenir neurologique est restée longtemps controversée. Plusieurs études de conceptions, de tailles et de critères d'exclusions différents ont produit des résultats contradictoires. Certaines n'ont pas réussi à détecter de différence sur le devenir neurologique et la progression des lésions hémorragiques intracrâniennes (4–7). D'autres ont mis en avant une surmorbimortalité pour ce groupe de patient (8–10). Van Den Brand et al (11) ont montré dans une méta-analyse en 2017 regroupant 10 études soit 20 247 patients traumatisés crâniens que la prise d'AAP était associée à un risque plus important de lésions hémorragiques intracrâniennes. Cette association était d'autant plus significative pour les traumatismes crâniens modérés à sévères. Une association entre la prise d'AAP et le risque de progression des lésions hémorragiques après traumatisme crânien (12) ou saignement intracrânien spontané (3,13) a également été retrouvée. La progression des lésions hémorragiques constitue un facteur pronostic neurologique majeur (14) (15).

La coagulopathie est une complication fréquente, retrouvée chez près de 60% des patients traumatisés crâniens graves (16). Elle repose sur un déséquilibre entre l'activité procoagulante et anticoagulante lié à la libération d'activateurs de la coagulation par le cerveau lésé. Ce dernier est notamment très riche en facteur tissulaire, puissant activateur de la coagulation (17). Cette coagulopathie est associée à une progression des lésions hémorragiques et donc à un mauvais pronostic neurologique et une mortalité plus importante (18). La prise d'AAP majore le risque de coagulopathie par dysfonction plaquettaire et peut expliquer le sur-risque hémorragique chez ces patients (14). Un des enjeux de la prise en charge serait de pouvoir apprécier la fonction plaquettaire afin de guider les éventuelles thérapeutiques visant à améliorer l'hémostase.

Contrairement aux antivitamine K dont l'antagonisation peut être guidée par des tests biologiques de routine (INR) et bénéficie de recommandations claires, le bénéfice de la neutralisation des AAP demeure controversé en cas d'événements hémorragiques notamment intracrâniens (19,20). Le moyen de neutralisation des AAP le plus décrit dans la littérature est la transfusion de plaquettes. D'autres moyens ont été décrits, nous ne détaillerons pas d'avantage car ils n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (desmopressine, facteur VII activé recombinant, acide tranexamique) (21,22).

La transfusion de plaquettes en cas d'évènements hémorragiques chez le patient traité par AAP est proposée comme adjuvant hémostatique afin de restaurer la fonction plaquettaire par l'apport de plaquettes non inhibées par le médicament et ainsi corriger le sur-risque hémorragique et limiter la progression de l'hémorragie. L'intérêt de la transfusion de plaquettes pour limiter l'hémorragie quand elle survient chez les patients qui ont une thrombopathie médicamenteuse reste à prouver. Il s'agit toutefois de la seule possibilité thérapeutique envisageable en cas d'hémorragie grave.

## 1 Les différents agents antiplaquettaires

Agent antiplaquettaire	Aspirine	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	AINS	Thiénopyridine	Thiénopyridine	Cyclo-pentyl-triazolopyrimidine
Mécanisme d'action plaquettaire	Inhibiteur irréversible de la COX-1	Inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP	Inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP	Inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire P2Y <sub>12</sub> de l'ADP
Dose d'entretien	75-300mg/jour	75mg/jour	10mg/jour	90mgx2/jour
Pic du principe actif	15-40min	30-60min	30min	1,5-3h
Demi-vie des principes actifs	15-20min	30min	3,7h	Ticagrelor : 6,7-9,1h 1er Métabolite : 8,5-12,4h

Tableau 1. Rappel sur les différents AAP, leurs mécanismes d'actions et caractéristiques pharmacologiques (23).

De par leurs mécanismes d'actions différents et leurs caractères réversibles ou non, l'efficacité de la transfusion plaquettaire n'est pas la même selon le type d'AAP :

- L'aspirine limite une des voies mises en jeu lors de l'agrégation plaquettaire en inhibant de manière irréversible la cyclo-oxygénase-1 (COX-1) et bloque ainsi la synthèse de thromboxane A2 (TXA2), puissant agent activateur plaquettaire. Malgré sa demi-vie courte (15 à 20 min dans le plasma), son effet antiplaquettaire se prolonge pendant toute la durée de vie des plaquettes (soit 7 à 10 jours en moyenne). Anucléées, les plaquettes ne régénèrent quasiment pas les protéines. Lors d'une transfusion, une récupération partielle de synthèse de TXA2 par la fraction de plaquettes transfusées peut stimuler les plaquettes inhibées par l'aspirine. Ainsi la capacité de la transfusion plaquettaire à corriger les effets de l'aspirine est bien documentée et a été évaluée à l'aide de tests fonctionnels plaquettaires. Une dose équivalente de deux à cinq unités plaquettaires suffit à restaurer l'agrégation mesurée par transmission lumineuse (24). Taylor et al (25) ont montré que pour des patients nécessitant une transfusion pour un choc hémorragique, une hémorragie intracrânienne ou un geste urgent de neurochirurgie, une dose moyenne de  $0,5-0,75 \times 10^{11}$  plaquettes pour 10kg de poids, corrige la fonction plaquettaire mesurée par le VerifyNow®. Ce n'était pas le cas pour les patients sous clopidogrel.

- Les thiénopyridines

**Le clopidogrel** est une prodrogue inactive métabolisée au niveau du foie par le cytochrome P450 transformant le clopidogrel en métabolite actif. Il est alors capable de se lier de façon irréversible à l'un des récepteurs plaquettaires à l'adénosine diphosphate (ADP), le P2Y<sub>12</sub>, limitant ainsi l'activation et donc l'agrégation plaquettaire. Sa demi-vie est de 30 minutes. Il n'y a pas de donnée démontrant que le clopidogrel en monothérapie soit associé à une augmentation du risque hémorragique comparé à l'aspirine. Dans l'étude CAPRIE, le taux de complications hémorragiques graves était similaire pour les patients traités par aspirine ou clopidogrel en prévention secondaire (26). La bithérapie par aspirine et clopidogrel versus aspirine seule augmente le risque hémorragique (27).

**Le prasugrel** est également un inhibiteur irréversible de P2Y<sub>12</sub>. C'est une prodrogue métabolisée par le foie. La demi-vie plasmatique du métabolite actif est de quatre heures. Son effet antiplaquettaire est plus rapide et plus puissant que celui du clopidogrel, conduisant à un risque hémorragique majoré (28).

Concernant le clopidogrel et le prasugrel, l'effet de la transfusion plaquettaire pour corriger l'agrégation évalué par des tests fonctionnels est moins documenté, il semblerait que des quantités de plaquettes plus importantes soient nécessaires comparé à l'aspirine. Dans des conditions expérimentales, la correction est complète pour l'aspirine quand il y a plus de 40% de plaquettes non inhibées tandis qu'avec le clopidogrel, il faudrait tendre vers 90-100% de plaquettes non inhibées pour obtenir une correction complète (29). Avec le prasugrel, il semblerait que la quantité de plaquettes non inhibées nécessaires pour corriger son effet soit plus importante que pour le clopidogrel (30,31). Un facteur déterminant est le temps écoulé entre la dernière prise d'une thiénoopyridine et la transfusion. En effet, la transfusion plaquettaire est rendue inefficace par les métabolites actifs du clopidogrel et du prasugrel. Un délai de 6h depuis la dernière prise semble être considéré comme suffisant à respecter afin de réduire le risque d'inefficacité transfusionnelle.

- Le ticagrelor est un inhibiteur réversible de P2Y<sub>12</sub> appartenant à la classe des cyclopentyltriazolopyrimidines. Son effet antiplaquettaire est direct, plus rapide et plus puissant que celui du clopidogrel. Son métabolite possède également une activité antiplaquettaire équivalente. La demi-vie du ticagrelor est longue, 7h et 8,5h pour son métabolite (32,33). Leur action est réversible, de sorte qu'en cas de transfusion, la présence de ticagrelor et de son métabolite dans le plasma inhibe les nouvelles plaquettes (34). De part ces propriétés pharmacologiques, la transfusion de plaquettes ne peut probablement pas neutraliser l'effet du ticagrelor et il peut même inhiber les plaquettes apportées par la transfusion jusqu'à 24h après la dernière prise (35,36).

## **2 Résistance aux agents antiplaquettaires**

Une notion importante à prendre en compte dans la gestion des complications hémorragiques d'un patient traité par AAP est la « résistance » à ces derniers. Cette notion a été mise en évidence dans les années 1970 et a permis d'expliquer entre autre, la récurrence d'évènements thrombotiques chez des patients traités. L'aspirine est le médicament le plus utilisé, son efficacité pour prévenir la survenue d'évènements cardio-vasculaires est bien documentée (37). Cependant tous les patients ne profitent pas de cette prévention dans la même mesure, en effet il existe une variabilité interindividuelle de réponse à l'aspirine qui peut être expliquée par de nombreux facteurs (génétiques, pharmacocinétiques, pharmacodynamiques,

biochimiques et certaines maladies) (38). La COX-1 (cible de l'aspirine) est l'enzyme clé pour la fabrication du TXA2 à partir de l'acide arachidonique, son polymorphisme génétique est susceptible de modifier son activité et ainsi d'affecter l'effet antiplaquettaire de l'aspirine. Plusieurs études ont mis en relation certaines mutations sur le gène de la COX-1 avec une résistance à l'aspirine (39–41). De plus, certaines pathologies telles que le diabète, l'hypertension, l'obésité, le tabac peuvent affecter l'effet thérapeutique de l'aspirine (42–44). La prise d'AINS associée à l'aspirine peut réduire son efficacité (45). D'autres facteurs de variabilités sont également décrits : dosage inadéquate, absorption digestive diminuée, hyperréactivité plaquettaire, accélération du turnover plaquettaire... La non observance du traitement constitue également une part non négligeable de patients définis comme « résistants » à l'aspirine. La résistance au traitement par aspirine peut être définie par la persistance *in vitro* d'une activation plaquettaire mesurée par des tests spécifiques, associée à un évènement thrombotique malgré la prise du médicament (46). Hovens et al (47) ont montré dans une méta-analyse publiée en 2007 regroupant 42 études, que 25% des patients traités en prévention secondaire étaient résistants à l'aspirine. Cependant il existait une grande variabilité selon le test et la définition de résistance utilisée.

De même il existe une importante variabilité dans la réponse individuelle au clopidogrel, augmentant le risque d'évènements ischémiques sous traitement. Une hyperréactivité plaquettaire sous traitement, définie par une inhibition plaquettaire insuffisante, est retrouvée jusque chez 30-50% des patients traités par clopidogrel (48). Certains patients peuvent même ne pas répondre au clopidogrel et sont alors dits résistants (49,50). Il est admis que la variabilité de réponse au clopidogrel est d'origine multifactorielle et qu'il faut considérer des facteurs cliniques et génétiques. Parmi les facteurs cliniques, plusieurs comorbidités ont été décrites comme influençant la réponse au clopidogrel. Un indice de masse corporelle élevé, le diabète et un état inflammatoire peuvent diminuer l'efficacité du clopidogrel (51,52). Tout comme pour l'aspirine, la compliance du patient est évidemment un paramètre important à considérer dans la réponse au traitement (53). En ce qui concerne les facteurs génétiques, le clopidogrel (promédicament) requiert une double transformation en métabolite actif par le cytochrome P450 (CYP2C19, CYP3A4/5, CYP1A2). Le CYP2C19 est le plus important car il est impliqué dans les deux étapes de transformation du clopidogrel. Des mutations, notamment CYP2C19\*2 la plus fréquente, sont retrouvées chez environ 20% de la population caucasienne (54), engendrent une perte de fonction du cytochrome et conduisent à un traitement par clopidogrel inefficace.

Le ticagrelor offre une meilleure inhibition plaquettaire avec comme corollaire une augmentation du risque hémorragique (55). L'hyperactivité plaquettaire sous ticagrelor est beaucoup plus rare que sous clopidogrel, ceci est dû à ces propriétés pharmacologiques. C'est une drogue active qui n'est pas dépendante d'une activité enzymatique, elle est donc moins susceptible aux interactions médicamenteuses et aux influences pharmacogénétiques (56). Un des premiers cas rapporté de résistance chez un patient compliant a été publié en 2018 (57).

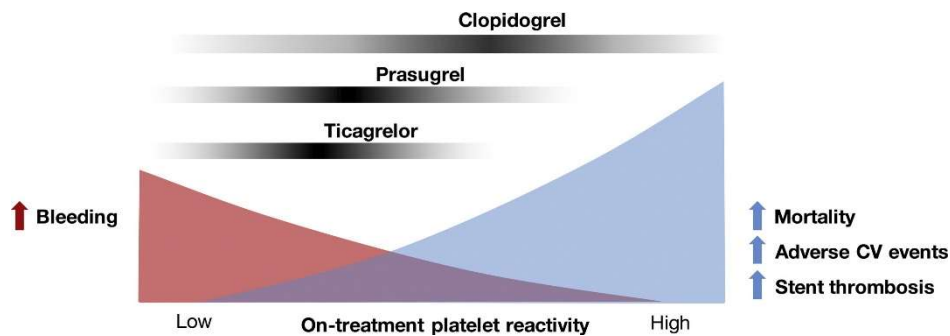


Figure 1. Schéma illustrant la relation entre la réactivité plaquettaire sous traitement et les événements cliniques. Les distributions approximatives des valeurs de la réactivité plaquettaire en cas de traitement par clopidogrel, prasugrel ou ticagrelor sont également illustrées.(58)

### 3 Les tests fonctionnels plaquettaires

Afin de pouvoir étudier la pharmacodynamie des différents AAP, plusieurs tests fonctionnels sont disponibles sur le marché. Ces tests permettent d'apprécier *in-vitro* l'effet des AAP sur les plaquettes. Ils se différencient les uns des autres par le fait qu'ils n'explorent pas les mêmes aspects fonctionnels. Certains ont une approche globale d'autres sont centrés sur l'effet sur la cible moléculaire, certains évaluent l'effet spécifique d'un traitement par aspirine ou par inhibiteur de l'ADP et d'autres, l'association des deux. Ces tests sont soumis à des contraintes de faisabilité différentes rendant leur utilisation en pratique plus ou moins accessible. Les recommandations Européennes (The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma) suggèrent l'utilisation de ces tests fonctionnels en association au bilan standard chez les patients suspects d'une dysfonction plaquettaire (grade 2C)(59).

Les différents tests disponibles sont représentés dans le tableau ci-après.

Test	Principe
<b>Agrégation conventionnelle, test photométrique</b>	Variation de transmission lumineuse en plasma riche en plaquettes. Activateurs : acide arachidonique pour évaluer la réponse à l'aspirine, ADP pour la réponse aux inhibiteurs de P2Y12 ou activateurs autres explorant différentes voies d'activation plaquettaire (Collagène, TRAP)
<b>Thromboxane B2, sérique</b>	Dosage sérique du thromboxane B2, métabolite stable de TXA2 dont la diminution de la concentration sérique traduit l'inhibition de la COX-1 par l'aspirine. Evaluation spécifique de l'efficacité d'un traitement par aspirine.
<b>Test VASP (Vasodilator stimulateur phosphoprotein)</b>	Evaluation du degré de phosphorylation de la protéine VASP par cytométrie en flux après activation par de l'ADP. A l'état basal, la fixation de l'ADP sur le récepteur P2Y12 induit l'inhibition de la phosphorylation de VASP par la prostaglandine E1. En cas de traitement par inhibiteur de P2Y12, l'ADP ajouté n'est plus en mesure d'inhiber la phosphorylation de VASP par la PGE1. La protéine VASP est donc à l'état phosphorylée en cas de traitement efficace par inhibiteur des récepteurs P2Y12. Evaluation spécifique de l'efficacité d'un traitement par inhibiteur de P2Y12.
<b>VerifyNow®</b>	Mesure optique, automatisée, en sang total, de l'augmentation de la transmission lumineuse induite par l'agrégation des plaquettes avec des billes recouvertes de fibrinogène, après activation par un inducteur. Cartouches dédiées pour un traitement par aspirine, inhibiteurs de P2Y12 ou antiGPIIb-IIIa.
<b>Multiplate® (multiple électrode impedance platelet aggregometer)</b>	Agrégation plaquettaire en sang total détectée par variation d'impédance entre 2 électrodes. Système automatisé disposant de cinq canaux avec pilotage informatisé. Activateurs plaquettaires pour évaluer l'effet de l'aspirine ou celui des inhibiteurs de P2Y12 (acide arachidonique et ADP respectivement)
<b>Rotem® Platelet</b>	Module additionnel de l'appareil Rotem. Agrégométrie par impédance. Utilisation de différents inducteurs dédiés pour la surveillance du traitement par aspirine, ou inhibiteurs de P2Y12.
<b>PFA® (Platelet Function Analyzer, 100 et 200)</b>	Automate permettant de reproduire au sein d'une cartouche, les conditions rhéologiques d'un vaisseau sanguin. Le principe se base sur la mesure en sang total, du temps d'occlusion d'un orifice située sur une membrane recouverte d'activateurs plaquettaires. Il existe une cartouche collagène + ADP, et une cartouche collagène + épinéphrine. le test est sensible à l'aspirine avec cartouche collagène et épinéphrine, mais peu sensible aux inhibiteurs de P2Y12 ; il existe une cartouche sensibilisée, dédiée aux inhibiteurs de P2Y12 (Innovance PFA P2Y®)
<b>TEG® Platelet Mapping</b>	Modification des propriétés viscoélastométriques du sang total au fur et à mesure de sa coagulation et de l'organisation du caillot ; évaluation sensibilisée de l'implication plaquettaire dans l'amplitude maximale

Tableau 2. Principaux tests fonctionnels plaquettaires utilisés pour évaluer *in vitro* la réponse aux AAP (23).

Historiquement, le test d'agrégation par méthode photométrique (ou LTA pour light transmission aggregometry) développé dans les années 1960 par Born et O'brien, est considéré comme le test de référence ou *gold standard* pour l'évaluation des fonctions plaquettaires. Il est préconisé pour le diagnostic des anomalies fonctionnelles plaquettaires et de la thrombopénie induite à l'héparine. Il peut être utilisé pour rechercher une résistance aux médicaments antiplaquettaires (aspirine et thiénoxyridines), en revanche il ne semble pas

recommandé en routine. Son utilisation pour cette indication est limitée à des essais cliniques et chez les patients à haut risque lors d'angioplastie coronaire percutanée (Recommandations HAS 2011). Les contraintes analytiques et pré analytiques étant relativement lourdes, le test d'agrégation plaquettaire par technique photométrique nécessite d'être réalisé dans des centres expérimentés ayant une activité suffisante pour entretenir une compétence pour la réalisation technique et l'interprétation. Son utilisation n'est donc pas adaptée au contexte de l'urgence.

Le test étudié dans notre travail est le Multiplate<sup>®</sup>, commercialisé par le laboratoire Roche (multiplate pour Multiple Electrode Aggregometry). Sur le site de Pellegrin du CHU de Bordeaux, il est notamment utilisé dans la stratégie de prise en charge des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ischémique traités par AAP afin d'adapter leur traitement antiagrégant.

La technique du Multiplate<sup>®</sup> consiste à quantifier la capacité d'agrégation par une mesure de l'impédance entre deux capteurs ou électrodes sur lesquels s'agrègent les plaquettes en présence d'un activateur. Plus l'agrégation plaquettaire sur ces électrodes est importante, plus la résistance électrique (ou impédance) entre elles, augmente, laquelle est mesurée en continue.

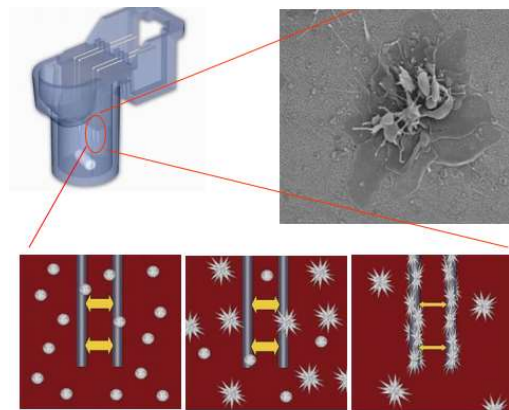


Figure 2. Schéma du développeur du Multiplate<sup>®</sup>, illustrant l'agrégation des plaquettes sur les électrodes après activation. Image de microscopie électronique montrant un clou plaquettaire.

Le test est réalisé sur sang total, qui correspond au milieu physiologique dans lequel les plaquettes évoluent *in-vivo* et qui permet de s'affranchir des étapes chronophages de centrifugation (15-20 minutes). L'échantillon de sang total est prélevé par pipetage et disposé à l'intérieur d'une cellule de mesure jetable avec 2 paires de capteurs intégrés et un barreau aimanté recouvert de PTFE (poly-tetra-fluoro-éthylène) assurant l'homogénéisation du sang lors de l'analyse. Les 2 paires de capteurs permettent un autocontrôle des mesures puisqu'une

différence significative entre les 2 mesures invalide le test (=double détermination). La réalisation d'un test dure environ 10 minutes, 3 minutes d'incubation entre le sang et une solution tampon puis 6 minutes d'analyse une fois l'inducteur ajouté. Plusieurs réactifs sont utilisés afin de pouvoir déclencher les différentes voies d'activations plaquettaires et ainsi étudier leurs fonctions et/ou l'effet d'un médicament.

Le Multiplate<sup>®</sup> permet notamment de détecter l'effet de l'aspirine, des antagonistes des récepteurs de l'ADP et du récepteur GpIIb-IIIa.

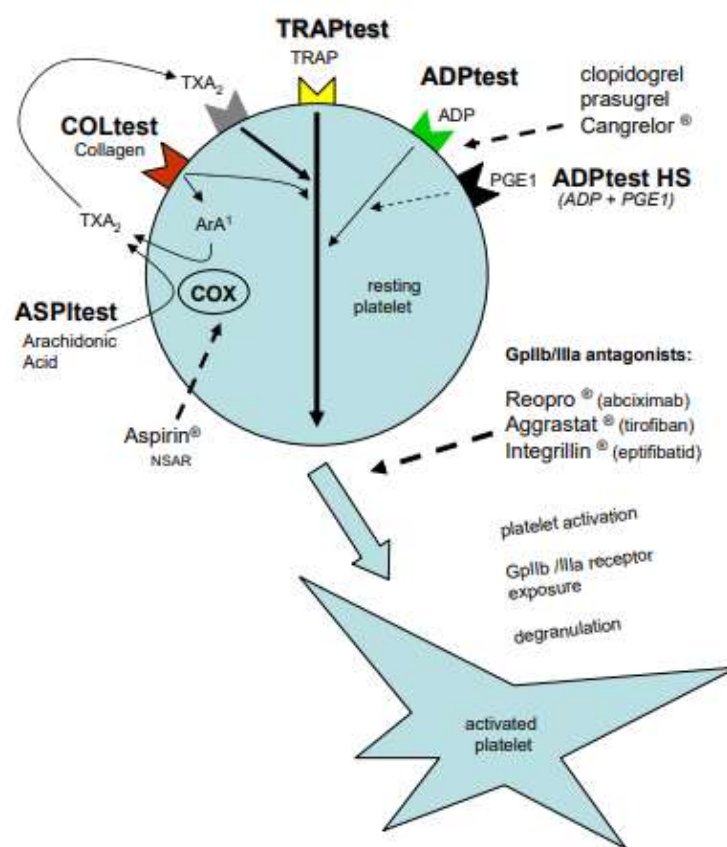


Figure 3. Illustration des différents tests réalisables avec le Multiplate<sup>®</sup> et des voies qu'ils évaluent.

Pour l'acquisition des résultats, le Multiplate<sup>®</sup> enregistre en continu la variation d'impédance entre les 2 électrodes. L'augmentation de l'impédance induite par l'agrégation des plaquettes aux capteurs est convertie en unité d'agrégation (UA) en fonction du temps. Ainsi avec la courbe obtenue (cf ci-après), trois paramètres sont calculés : l'aire sous la courbe (AUC), la hauteur et la vitesse d'agrégation. Le plus important étant l'AUC, meilleur reflet de

la fonction plaquettaire et est utilisé en pratique clinique, les deux autres étant réservés à la recherche.

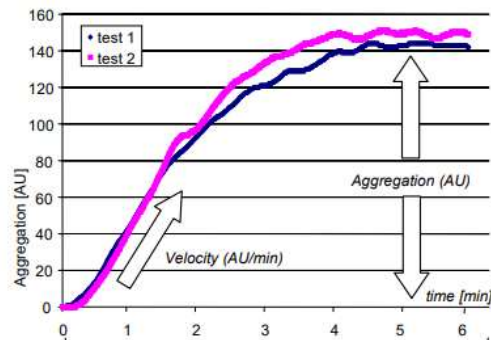


Figure 4. Courbes obtenues après enregistrement en continue de l'agrégation via les deux paires d'électrodes.

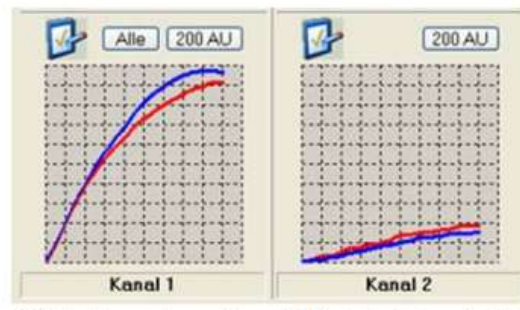


Figure 5. Résultats d'un ASPITest sans aspirine (gauche) et ASPITest avec aspirine (droite).

Les deux courbes représentent le résultat des deux différentes paires de capteurs. Pour que le test soit validé il faut une différence de moins de 20% entre les deux AUC. Les tests qui nous intéressent dans notre étude sont l'ASPITest et l'ADPTest, ils explorent respectivement l'effet de l'aspirine et des inhibiteurs de P2Y<sub>12</sub>. Pour l'ASPITest, les plaquettes sont activées avec de l'acide arachidonique, ce dernier est transformé en TXA<sub>2</sub> (activateur plaquettaire) par l'enzyme COX-1. L'aspirine inhibe cette dernière. Pour l'ADPTest le réactif utilisé est de l'ADP, également un activateur plaquettaire, dont le principal récepteur à la surface plaquettaire est le P2Y<sub>12</sub>.

Les valeurs normales du Multiplate<sup>®</sup> proposées par le laboratoire sont exprimées en unités arbitraires (U) et représentent l'aire sous la courbe d'agrégation. Elles sont de 71-115 U (5<sup>ème</sup>-95<sup>ème</sup> percentile) pour l'ASPITest et de 57-113 U (5<sup>ème</sup>-95<sup>ème</sup> percentile) pour l'ADPTest. Deux unités existent : U et UA \*min avec 1 U = 10 UA \*min. D'après le fournisseur, chaque laboratoire peut vérifier la validité des valeurs et établir au besoin ses propres références selon la population

examinée. Les valeurs normales doivent être établies à partir de donneurs normaux n'ayant pas ingéré d'acide acétylsalicylique d'AINS ou d'antagoniste du récepteur de l'ADP au cours des 10 jours précédant l'analyse. Les seuils sur le CHU de Bordeaux ont ainsi été obtenus à partir d'échantillon de 145 témoins EFS. Ils sont respectivement de 400UA\*min et 390 UA\*min pour l'ASPITest et l'ADPTest, correspondant au 5<sup>e</sup> percentile bas (figure 6).

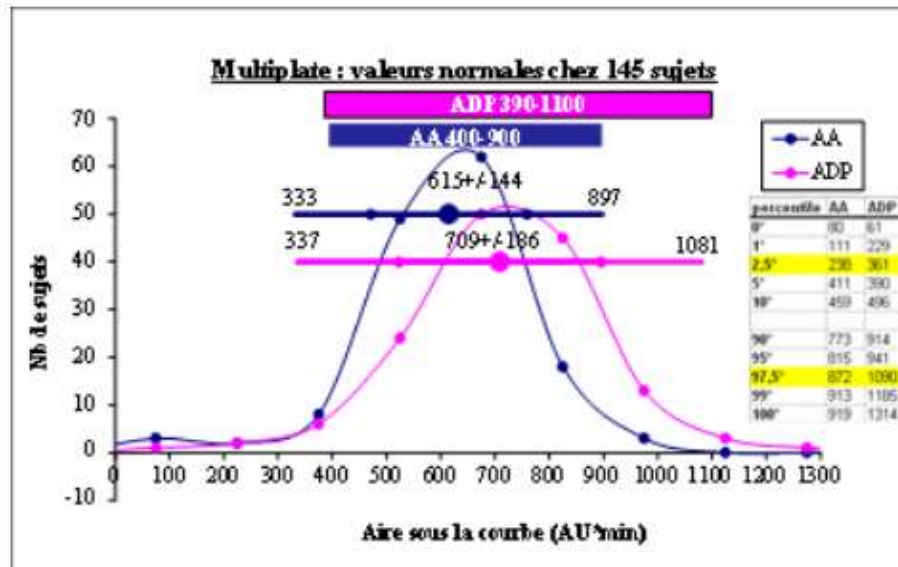


Figure 6. Valeurs du Multiplate<sup>®</sup> chez 145 sujets sains permettant de définir les seuils de normalité des tests correspondant au 5<sup>e</sup> percentile bas.

L'analyse est facturée 13,5€, dont 6,50€ pour la cellule, 3€ pour le réactif, s'ajoute le coût d'entretien et de vérification de l'appareil.

Plusieurs études ont comparé la corrélation entre le Multiplate<sup>®</sup> et le LTA (*gold standard*). En analysant les fonctions plaquettaires de patients après coronarographie, Paniccia et al (60) retrouvaient une bonne corrélation entre ces deux tests (figure 7).

**Table 4**  
Multiplate Method Results in Relation to Light Transmission Aggregation Results\*

Test	ADP, 10 µmol/L	AA, 1 mmol/L	Collagen, 2 µg/mL
Sensitivity (%)	78 (68-89)	55 (42-67)	70 (59-81)
Specificity (%)	95 (92-98)	98 (96-99)	95 (92-98)
Accuracy (%)	92	89	89
Positive predictive value (%)	80 (69-90)	87 (67-92)	81 (71-90)
Negative predictive value (%)	95 (92-97)	89 (85-93)	91 (87-94)
P	<.0001	<.0001	<.0001

AA, arachidonic acid; ADP, adenosine-5 diphosphate.  
\* Values in parentheses are the 95% confidence intervals.

Figure 7. Résultats du Multiplate<sup>®</sup> en relation avec ceux du LTA en utilisant le seuil de 180UA\*min pour l'ASPITest et 370UA\*min pour l'ADPTest.

Ulehlova et al (61) retrouvaient un taux de résistance de 22,22% et 21,21% mesurés respectivement avec le LTA et le Multiplate<sup>®</sup> sur 101 patients coronariens sous aspirine 100mg. La sensibilité du Multiplate<sup>®</sup> était de 74% et la spécificité de 99%. La corrélation avec le LTA était bonne. Le seuil était fixé à 200UA\*min pour l'ASPITest. Pedersen et al (62), ont montré que le Multiplate<sup>®</sup> était supérieur au LTA en ce qui concerne la capacité à discriminer la réponse plaquettaire avant et après traitement par aspirine. Il est également capable de détecter l'effet d'un traitement par clopidogrel et les résultats sont bien corrélés avec ceux du LTA (63). Il permet aussi de monitorer la réponse au clopidogrel chez des sujets sains (64). Velik-Salchner C et al (65) ont montré chez des patients en pré-opératoire de chirurgie cardiaque que les résultats du Multiplate<sup>®</sup> et du LTA étaient comparables.

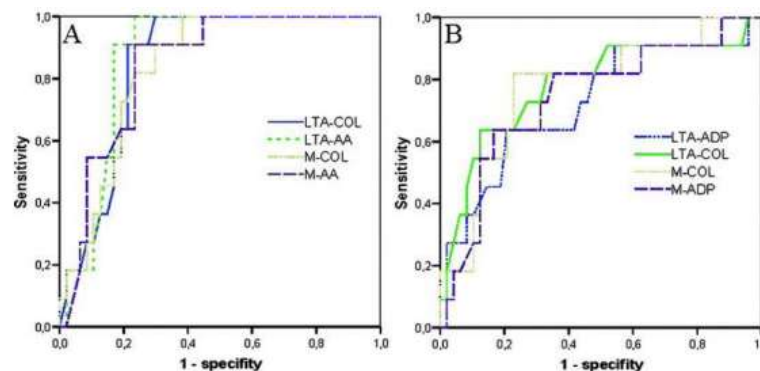


Figure 8. Courbes ROC montrant une aussi bonne sensibilité et spécificité du test Multiplate<sup>®</sup> que les tests historiques de références utilisés à ce jour et validant son utilisation.(65)

Les avantages du Multiplate<sup>®</sup> comparé au LTA sont une simplification du processus analytique (test sur sang total, absence de centrifugation et d'utilisation de plasma riche en plaquettes), des résultats obtenus plus rapidement et disponibles 24h/24. Beynon et al (66) ont montré qu'en contexte d'urgence neurochirurgicale le Multiplate<sup>®</sup> permettait d'avoir une appréciation rapide de la fonction plaquettaire (en 15 minutes). L'automate est vendu comme un appareil de biologie délocalisé par le laboratoire et peut théoriquement être mis à disposition dans un service clinique. Bien que simple d'utilisation il nécessite du personnel qualifié pour la maintenance, la sauvegarde des données, la gestion des consommables et les contrôles qualité. Sur le CHU de Bordeaux l'automate a été confié au service d'hématologie biologique.

La question cruciale concerne la signification clinique de ce test. En effet il a la capacité de documenter le degré d'inhibition de la cible moléculaire, mais peu de données cliniques

corrèlent le seuil de positivité du test au seuil de compétence hémostatique réel du patient. En cas de normalité, il permet d'éliminer un effet du médicament sur sa cible moléculaire, en d'autre terme il élimine une thrombopathie médicamenteuse. Cependant il n'assure pas de façon certaine le retour à une hémostase primaire normale. Dans le cadre des hémorragies intracrâniennes, il peut exister une coagulopathie avec une dysfonction plaquettaire en l'absence de traitement AAP (67). Seul le temps d'occlusion PFA associé au LTA permet d'explorer de façon globale la fonction plaquettaire. A l'inverse un test positif confirme la présence d'un traitement AAP efficace, seulement le seuil choisi ne correspond pas forcément à celui associé à une augmentation du risque hémorragique.

L'absence d'effet détectable *in-vitro* de l'AAP peut être expliquée par plusieurs situations : non-observance, dernière prise éloignée, résistance au traitement. Dans une situation hémorragique avec un test fonctionnel plaquettaire normal (Multiplate®), le rôle de l'AAP dans l'hémorragie est ainsi discutable.

Ceci a été montré en neurochirurgie dans une étude prospective publiée en 2013 incluant des patients victimes d'un AVC hémorragique bénéficiant d'une évacuation chirurgicale par craniotomie. Les patients considérés comme « résistants » ou « semi-répondeurs » à l'aspirine mesuré par test photométrique d'agrégation conventionnelle, n'avaient pas plus de complications hémorragiques et une évolution similaire à ceux qui n'étaient pas sous aspirine (68). L'intérêt de la transfusion plaquettaire en l'absence de thrombopathie médicamenteuse est donc discutable. Ceci s'intégrant dans une stratégie visant à épargner la transfusion plaquettaire.

L'utilité des tests pour guider la transfusion plaquettaire a été étudiée en majorité en chirurgie cardiaque, les résultats des différentes études sont en faveur d'une diminution du nombre de patients transfusés, du nombre total de produits transfusés et une réduction du saignement lorsque l'on intègre un test fonctionnel plaquettaire dans un algorithme de gestion transfusionnelle (69–72).

#### 4 Pourquoi épargner la transfusion plaquettaire ?

Plusieurs arguments incitent à limiter la transfusion de plaquettes pour la prévention et le traitement des hémorragies :

- augmentation potentielle de la morbi-mortalité liée à la transfusion plaquettaire
- coût élevé dans un contexte de raréfaction des stocks de concentrés plaquettaires
- risque d'immunisation HLA et de réaction transfusionnelle

Selon le dernier rapport d'hémovigilance publié en décembre 2019, 3 002 160 produits sanguins labiles (PSL) ont été cédés sur l'année 2018, dont 10,7% de concentrés de plaquettes. En ce qui concerne les effets indésirables receveurs (EIR) imputables à la transfusion de plaquettes, l'incidence de l'Allo-immunisation représente 72,7 pour 100 000 concentrés plaquettaires (CP) et elle est de 30 pour 100 000 CP pour la réaction fébrile non hémolytique. Les allergies (tous niveaux de gravité) sont déclarées majoritairement dans un contexte de transfusion plaquettaire, avec un taux de déclaration de 100 EIR pour 100 000 CP. Les EIR allergiques de grade 3 sont plus fréquemment observés avec les plasmas et les concentrés de plaquettes (respectivement 5 et 3 EIR pour 100 000 PSL). Les œdèmes pulmonaires de surcharges sont déclarés principalement suite à la transfusion de concentrés de globules rouges (CGR), soit une incidence de 9,7 pour 100 000 PSL, contre 2,5 pour 100 000 CP. En 2018, 20 TRALI (transfusion related lung injury) ont été déclarés, soit une incidence de 0,66 pour 100 000 PSL. 5 sont de nature immunologique soit une incidence de TRALI immunologique de 0,17 EIR pour 100 000 PSL, seulement un était attribuable à une transfusion de plaquette. L'incidence des EIR liés à une incompatibilité immunologique est plus élevée à la suite d'une transfusion de plaquettes (42,7 pour 100 000 CPA cédés et 37,3 pour 100 000 MCPS cédés) qu'à la suite d'une transfusion de CGR ou de plasmas (3,4 et 0,3 pour 100 000 unités cédées). Tous ces chiffres rendent compte d'une tendance plus importante de certains EIR imputables à la transfusion plaquettaire.

Les coûts des différents concentrés plaquettaires sont fixés par un arrêté ministériel et sont rapportés dans le tableau ci-après.

Mélange de concentrés de plaquettes standard :	
-concentration minimale de $1 \times 10^{11}$ plaquettes par poche	82,11
-puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$	41,06
Concentré de plaquettes d'aphérèse :	
-concentration minimale de $2 \times 10^{11}$ plaquettes par poche	238,13
-puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$	59,52
Mélange de concentrés de plaquettes standard viro atténué par amotosalen :	
-concentration minimale de $1 \times 10^{11}$ plaquettes par poche	82,11
-puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$	41,06
Concentré de plaquettes d'aphérèse viro atténué par amotosalen :	
-concentration minimale de $2 \times 10^{11}$ plaquettes par poche	238,13
-puis par tranche supplémentaire d'unité thérapeutique de $0,5 \times 10^{11}$	59,52

Tableau 3. Extrait de l'Arrêté du 18 décembre 2019 relatif aux tarifs de cession des produits sanguins labiles.

Concernant la gestion des patients traités par AAP admis pour hémorragies intracrâniennes, la transfusion plaquettaire est indiquée pour les patients devant subir une intervention neurochirurgicale (propositions GIHP (23)). Pour les hémorragies intracrâniennes sans indication neurochirurgicale il n'y a pas de consensus, les données de la littérature tendent à restreindre la neutralisation, elle est discutée selon le score de Glasgow et le type d'AAP. L'étude PATCH a sérieusement remis en cause le bénéfice de la transfusion de plaquettes des patients traités par AAP admis pour un accident vasculaire cérébral hémorragique (20). La place des tests fonctionnels plaquettaires reste à définir dans ces situations. « *Ils sont recommandés en préopératoire pour identifier des dysfonctions plaquettaires, quelles qu'en soit les causes (AAP ou autre) quand elles sont suspectées sur des bases cliniques, dans les équipes formées*

et entraînées à son utilisation. En cas de chirurgie de pontage coronarien semi-urgente, il est proposé d'utiliser un test fonctionnel plaquettaire pour réduire la durée d'arrêt des anti P2Y12 en cas de chirurgie de pontage coronaire semi-urgente ». Aucun test disponible sur le marché n'est recommandé par rapport aux autres.

Les recommandations de la Neurocritical Care Society en 2016 (73) accordent une place plus importante aux tests fonctionnels plaquettaires pour la gestion des hémorragies intracrâniennes des patients traités par AAP. Ils recommandent leur utilisation avant transfusion et de ne pas transfuser de plaquettes si ce dernier est normal (figure 9). Ils ne prennent pas position sur l'utilisation d'un test en particulier.

**Recommendations for Antiplatelet Agent Reversal**

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) We recommend discontinuing antiplatelet agents when intracranial hemorrhage is present or suspected. (Good Practice statement)</li> <li>(2) We suggest <i>against</i> platelet transfusion for patients with antiplatelet-associated intracranial hemorrhage who will <i>not</i> undergo a neurosurgical procedure, regardless of the type of platelet inhibitor, platelet function testing, hemorrhage volume, or neurological exam. (Conditional recommendation, low-quality evidence)</li> <li>(3) We suggest platelet transfusion for patients with aspirin- or ADP inhibitor- associated intracranial hemorrhage who will undergo a neurosurgical procedure. (Conditional recommendation, moderate quality of evidence)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>(a) We recommend platelet function testing prior to platelet transfusion if possible. (Strong recommendation, moderate quality evidence)</li> <li>(b) When platelet function testing is not readily available, empiric platelet transfusion may be reasonable. (Conditional recommendation, low-quality evidence)</li> <li>(c) We recommend against platelet transfusion for patients with laboratory documented platelet function within normal limits or documented antiplatelet resistance. (Strong recommendation, moderate quality evidence)</li> </ul> |
|--|---|
- (4) We suggest against platelet transfusion in NSAID or GP IIb/IIIa inhibitor-related intracranial hemorrhage, even in the context of neurosurgical intervention.

Figure 9. Extrait des recommandations de la Neurocritical care Society sur la réversion des agents anti-thrombotiques en cas de saignement intracrânien.(73)

### III Objectif du travail de thèse

Le but de notre travail était d'évaluer l'intérêt de la mesure de la fonction plaquettaire par le Multiplate® dans la prise en charge des patients sous AAP admis aux urgences pour traumatisme crânien, hémorragie sous arachnoïdienne ou accident vasculaire cérébral hémorragique. Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique dont le recueil s'étendait de Janvier 2018 à Décembre 2019.

L'objectif principal de l'étude était de montrer que l'utilisation du Multiplate® dans la stratégie de prise en charge des patients traités par AAP nécessitant un geste urgent de neurochirurgie permettait d'épargner des transfusions plaquettaires chez les patients avec un traitement AAP inefficace. Il s'agissait de valider la sécurité de cette stratégie afin de proposer un algorithme de prise en charge se basant sur les recommandations actuelles en y intégrant le Multiplate®. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la prévalence de la résistance aux AAP dans cette population, la survenue d'effets indésirables de la transfusion, d'évaluer les pratiques en analysant les caractéristiques des patients transfusés et les posologies de plaquettes utilisées.

## **IV Article original**

### **Utility of platelet function assessment using multiple electrode aggregometry for patients on antiplatelet medication with spontaneous or traumatic intracerebral hemorrhage.**

Hendrik Willemse, MD<sup>1</sup>, Laurent Stecken, MD<sup>1</sup>, Yaniss Belaroussi, MD<sup>2</sup>, Anne Godier, MD. PhD<sup>3</sup> Laurent Weinmann, MD<sup>4</sup>, Mathilde Beguet, MD<sup>5</sup>, Alexandre Ouattara, MD. PhD<sup>6</sup>, Matthieu Biais, MD. PhD<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> CHU Bordeaux, Service d'Anesthésie Réanimation, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.

<sup>2</sup> CHU Bordeaux, Service Santé publique, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France

<sup>3</sup> Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'Anesthésie-Réanimation, 20 rue Leblanc, 75015 Paris, France.

<sup>4</sup> CHU Bordeaux, Service d'Hématologie biologique, Hôpital Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.

<sup>5</sup> Etablissement Français du Sang, Service IH-DEL Bordeaux Pellegrin, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux, France.

<sup>6</sup> CHU Bordeaux, Hôpital Cardiologique, Groupe Hospitalier Sud, Avenue Magellan, 33600 Pessac

**Address correspondence to:**

Hendrik Willemse, MD, [hendrikwillemse@chu-bordeaux.fr](mailto:hendrikwillemse@chu-bordeaux.fr)

**Declaration of interests:**

The authors have no conflict of interest to declare.

**Funding:**

The authors have no external sources of funding to declare for this manuscript.

**Details of authors contributions:**

Conceptualization: Laurent Stecken, Hendrik Willemse

Investigation: Laurent Stecken, Hendrik Willemse, Mathilde Beguet

Formal Analysis: Yaniss Belaroussi, Laurent Stecken, Hendrik Willemse

Writing-Original Draft : Hendrik Willemse, Laurent Stecken

Writing-Review and Editing: Anne Godier, Laurent Weinmann and all authors.

## **Abstract**

### **Introduction**

Antiplatelet therapy (APT) are widely used for treatment and prevention of atherothrombosis. APT is associated with a greater risk of intracranial hemorrhage (ICH) after head trauma but also in bleeding progression in traumatic or spontaneous ICH. Platelet transfusion is the only therapeutic option for severe bleeding but its benefit remains controversial. Around 30% of treated patients are resistant to their APT. Multiplate<sup>®</sup> allows assessment of APT effectiveness. A normal Multiplate<sup>®</sup> questions the responsibility of APT in the hemorrhage and thus the benefit of platelet transfusion. The aim was to demonstrate that using Multiplate<sup>®</sup> for patients on APT with spontaneous or traumatic ICH requiring urgent neurosurgical procedure reduced platelet transfusion requirement.

### **Methods**

This retrospective, observational study was conducted from January 2018 to December 2019. All adults on APT with ICH requiring urgent neurosurgical procedure were included. They all had a Multiplate<sup>®</sup> to assess platelet function. We estimated that platelet transfusion reduction would correlate with APT non responsive rate in general population, approximately 30%. Surgical patients were compared according to their transfused or non-transfused status and safety of this targeted transfusion strategy was validated with patient's outcome including occurrence of a bleeding complication. Differences were assessed with Chi-square test and Mann-Whitney or t-test. A logistic regression was performed to identify potential factors associated with hemorrhagic complication.

### **Results**

Over the 2 years study period, 77 patients on APT with ICH, underwent a neurosurgical procedure within the first 24h after admission. Among these patients, platelet transfusion saving was possible for 21 patients (27.2%) due to an ineffective APT. This results is in accordance to our hypothesis of approximately 30% transfusion reduction. Occurrence of bleeding complication, hospital length of stay and in-hospital mortality were similar in the transfused and non-transfused group.

### **Conclusion**

A targeted transfusion strategy using Multiplate<sup>®</sup> has reduced platelet use in nearly one-third of patients on APT admitted for intracranial hemorrhage and requiring urgent neurosurgical intervention. This strategy is safe for patients and reflects current guidelines that aim to optimize APT neutralization.

## Introduction

Antiplatelet therapy (APT), such as aspirin and clopidogrel, are widely used for the treatment and prevention of cardiovascular related morbidity, especially among the elderly. According to French health care, it represents 3-5% of the adult population with social health care and 200 000 to 300 000 additional prescriptions per year. In the USA, an estimated 19% of adults take aspirin daily (1). Whether APT influences expansion of intracranial hemorrhages (ICH) or neurological outcome has long remained controversial. Studies tend to favor excess morbidity and mortality for this group of patients (2–4). APT is associated with a greater risk of ICH after head trauma, with an even more significant association for moderate to severe trauma (5). An association between APT use and progression of bleeding after head trauma (6) or spontaneous ICH (7,8) is also described. Worsening ICH is a major neurological prognostic factor (9) (10).

The principal issue in the management of these patients is the benefit of APT neutralization. The most widely described means of neutralization is platelet transfusion, it is the only therapeutic option for severe bleeding but its benefit remains controversial (11). Other therapeutics have been described but their effectiveness remains to be proven (desmopressin, recombinant activated factor VII, tranexamic acid) (12,13). There is no specific antidote to neutralize the various APT. An antidote for ticagrelor is under development (14).

Patient non-responsiveness to APT is important to consider. It has been extensively studied in cardiology. There is important individual variability in the response to treatment, particularly with aspirin and clopidogrel. Many factors (genetic, pharmacokinetics, pharmacodynamics, biochemistry, diseases, etc.) are likely to modify the effectiveness of treatment. Non-observance or distant take can also explain ineffective APT. Approximately 25% of patients treated for secondary prevention are resistant to aspirin (15). Similarly, platelet hyperactivity under clopidogrel is estimated to be around 30% (16).

Platelet function assays have emerged in cardiology, neurology and vascular surgery to evaluate and/or explain the recurrence of thromboembolic events in certain patients. They can identify ineffective APT. Light transmission aggregometry (LTA) is considered as the *gold standard*, however analytical constraints make it use difficult in emergency care situation. According to experts from European and American Cardiac societies, 3 platelet function assays are recommended in addition to LTA, VerifyNow<sup>®</sup> device, Multiplate<sup>®</sup> and VASP<sup>®</sup> test. Neither of these three is preferred over the other (16). Multiplate<sup>®</sup> (Roche diagnostic<sup>®</sup>) is a platelet function assay performed on whole blood, it is easier to use and faster than LTA. It allows assessment of APT effect on its molecular target. It is well correlated with LTA (17–

19). It has been shown to be more sensitive than LTA to detect the effect of an APT (20,21). It can detect platelet inhibition before and after aspirin treatment (22) and can also assess clopidogrel response in healthy subjects (23). If Multiplate<sup>®</sup> is normal, APT has no effect on its platelet molecular target and therefore drug-induced thrombopathy can be excluded.

According to French guidelines (24), in cases of ICH, platelet transfusion is indicated for patients undergoing neurosurgical intervention but level of evidence is weak. Platelet function assays are not commonly recommended in this situation. In the context of emergency neurosurgery, a patient with an ineffective APT questions the responsibility of APT in the hemorrhage and thus the benefit of platelet transfusion. The Neurocritical Care Society in 2016 (25) strongly recommends the use of platelet function assay to guide platelet transfusion and advises against transfusion if a normal test is performed. These Guidelines emerged from results of one randomized control trial (26), according to this, we hypothesized that platelet transfusion could be spared for patients with ineffective APT.

We aimed to demonstrate that using Multiplate<sup>®</sup> for patients on APT with spontaneous or traumatic ICH requiring urgent neurosurgical procedure might reduce platelet transfusion requirement. Safety of this targeted transfusion strategy was assessed by comparing outcomes of transfused versus non transfused patients. Also we tried to identify potential factors associated with bleeding complications.

## **Materials and Methods**

### **Study sample**

We conducted a retrospective observational study in Pellegrin University Hospital (Bordeaux, France). Included patients were adults of  $\geq 18$  years of age, with a history of APT taking, admitted to the emergency department from January 2018 to December 2019, for traumatic brain injury (TBI) or spontaneous ICH (hemorrhagic stroke (HS) or subarachnoid hemorrhage (SAH)). All included patients required urgent neurosurgical procedure (within 24h after admission) and had a Multiplate<sup>®</sup> at the time of admission to assess platelet function. Non-surgical patients, patients with delayed neurosurgery (>24h) and patients on anticoagulant therapy were excluded. Demographic data, Glasgow score on admission, simplify acute physiology score (SAPS2), platelet count and coagulation assessment were collected. APT type, dosage, and indication were recorded. All patients included underwent a brain CT scan on admission, allowing the diagnosis and precise type and number of lesions identified. Type

of surgery (External Ventricular Drain (EVD), trepanation, craniotomy) was reported. Hospital length of stay, intensive care unit (ICU) stay and in-hospital mortality were assessed.

Due to an observational, retrospective, monocentric study, ethical approval was obtained from a declaration to the data protection service of the University of Bordeaux. Patients and families are informed that their data may be used for scientific research purposes through a patient welcome brochure.

### **Platelet transfusion**

There was no strict protocol but platelet transfusion was guided by Multiplate<sup>®</sup> result, type of APT, severity and patient's condition. The final choice was left to the judgment of the attending physician in charge of the patient. Transfusion was initiated preoperatively. Platelet doses were established by the Etablissement Français du Sang (EFS) according to the patient's platelet count and weight (from 0.5 to  $0.7 \times 10^{11}$  per 10kg of body weight). The occurrence of transfusion related complications was investigated.

### **Platelet function assay**

Platelet function was assessed on admission using Multiplate<sup>®</sup> (Roche Diagnostics, Basel, Switzerland). The technique uses whole blood electrode aggregometry. Aggregation capacity is quantified by measuring the impedance between two electrodes on which platelets aggregate in the presence of an activator. Adherence of platelets to the electrodes increases proportionally with aggregation capacity. Result of platelet aggregation is measured as an impedance increase between electrodes. This result is converted into Unit of Aggregation (UA) as function of time (UA\*min). The area under the impedance curve gives the measure unit. Several activators are used to trigger the different platelet activation pathways and study their functions and/or the effect of a drug. ASPITest and ADPTest explore respectively aspirin and P2Y<sub>12</sub> inhibitors' effects. In ASPITest, platelets are activated with arachidonic acid, in ADPTest the activator used is ADP. Normal cut-off values that defined effective or ineffective APT, are provided by the manufacturer. However they advise all laboratories to check the validity of the values and if necessary, establish their own references according to the examined population. The cut-off values were set by our laboratory using samples from 145 patients taking neither APT nor NSAIDs. They are respectively 400 UA\*min and 390 UA\*min for ASPITest and ADPTest. For patients with bi-APT, treatment was considered ineffective if both ASPITest >400UA\*min and ADPTest >390UA\*min.

## **Outcomes**

French guidelines recommend platelet transfusion for all APT-treated patients with ICH requiring urgent neurosurgical procedure. We estimated that platelet transfusion reduction allowed by Multiplate<sup>®</sup> would correlate with APT ineffective rate in general population, i.e. approximately 30%. Neurosurgical patients were compared according to their transfused or non-transfused status and ICU stay, hospital length of stay, in-hospital mortality and occurrence of a bleeding complication were variables considered to assess safety of this strategy. Bleeding complications were defined either as a significant intraoperative bleeding reported by the surgical or anesthetic team or were searched on post-operative follow-up CT scan (lesions progression or appearance of new hemorrhagic lesions).

## **Statistical analysis**

Descriptive statistics used median and interquartile ranges (IQR: 25-75) for quantitative variables and numbers (percentages) for qualitative ones. The non-parametric Wilcoxon-Mann Whitney test was used to compare the quantitative variables. Qualitative variables were compared with either the Chi2 test (with or without Yates correction) or the exact fisher test, depending on the expected sample sizes. We aimed to determine factors associated with the occurrence of a bleeding complication by an exploratory method. First, in the univariate analysis we included variables that we thought to be potentially associated with the occurrence of a bleeding event. The selection of data with a threshold of  $p=0.25$  removed 5 variables from the model, some were kept despite  $p>0.25$  (sex, coagulation, type of surgery), because of their clinical relevance. Nine remaining variables were integrated into a multivariate model to perform a backward stepwise elimination. Finally, the model with the best AIC score integrates the following variables: sex, age, type of APT, an intra-parenchymal hematoma on the initial CT scan, platelet count, fibrinogen, numeric value of ASPITest, type of surgery. The measure of association is given as OR with 95% CI. Significance was defined as  $p<0.05$ .

Analyses were performed with statistical software R version 3.5.2.

## **Results**

### **Demographics**

Over the two years study period, we included 77 patients on APT with ICH who required urgent neurosurgical intervention (within 24h after admission). Eighteen patients on anticoagulant therapy, 84 patients without neurosurgery and 7 patients with delayed surgery (>24h) were excluded (figure 1). Of these 77 patients, 50 were admitted for TBI (65%), 13 for HS (17%) and 14 for SAH (18%). All patients had a Multiplate<sup>®</sup>, either ASPITest and/or

ADPTest considering type of APT. Median ASPITest value was 200UA\*min (115-377) and median ADPTest value was 271UA\*min (187-406). Majority of patients, 56 (72.7%) were treated with aspirin, 5 patients took clopidogrel (6.5%) and 16 a bi-APT (20.8%). Rate of patients with ineffective APT was 32.5% (n=25). Characteristics of patients are presented in Table 1.

### **Outcomes**

Multiplate<sup>®</sup> use allows 21 platelets transfusions savings for 21 patients (27.2%) with an ineffective APT, 20 patients were treated with aspirin (95.2%) and 1 with clopidogrel (4.8%). One patient underwent surgery without transfusion despite an effective APT (aspirin). Among transfused patients (n=55), 51 (92.7%) had an effective APT, 4 (7.3%) had an ineffective treatment and were not supposed to be transfused according to our hypothesis. Characteristics of neurosurgical patients according to their transfused or non-transfused status are summarized in Table 2. Glasgow score was significantly higher in the non-transfused group, 13 (8-15) vs 10 (7-13), p=0.031. There was a non-significant trend of a lower SAPS2, 34 (28-55) vs 50 (31-58) (p=0.086) in the non-transfused group. ASPITest and ADPTest were significantly lower in the transfused group, 173 UA\*min (113-243) vs 646UA\*min (539-756), p<0.001 and 235UA\*min (165-298) vs 407UA\*min (401-413), p<0.001.

A bleeding complication occurred for 7 of 55 patients (7.5%) in the transfused group and for 1 of 22 patients (1.5%) in the non-transfused group (p=0.516). No difference was observed regarding hospital length of stay, 14.5 days (6-13) vs. 25 days (7.5-42.5), p=0.175, and in-hospital mortality 18.2% vs. 25.4%, p=0.964. There was a non-significant trend to a shorter ICU stay in the non-transfused group, 2.5 days (1-13) vs 11 days (1-22.5) (p=0.057) (Table 3).

### **Occurrence of bleeding complication**

For the exploratory analysis we included variables that we thought to be potentially associated with the occurrence of a bleeding event. Results are presented in table 4.

The multivariate analysis shows that the presence of an intra-parenchymal hematoma on the initial CT scan, adjusted OR 29.34 (95%CI [1.13-764.3], p=0.042), another APT than aspirin, adjusted OR 20.19 (95%CI [1.20-338.99], p=0.037) and neurosurgical intervention by craniotomy, adjusted OR 47.13 (95%CI [1.17-1898.66], p=0.041) were associated with the occurrence of bleeding complications in our population. These associations imply that all variables are equal except the one of interest (Table 4).

## **Platelet transfusion**

The median platelet dose transfused was  $4.6 \times 10^{11}$  (4-5.6) or  $0.63 \times 10^{11}$  (0.55-0.78) per 10kg of body weight. All transfusion were initiated preoperatively as soon as the surgical indication was given. Platelet transfusion doses were similar according to the type of APT (Table 5).

## **Discussion**

Using Multiplate<sup>®</sup> as part of a management strategy for patients on APT requiring emergency neurosurgical intervention for spontaneous or traumatic intracerebral hemorrhage resulted on 27.2% platelet transfusion saving. It correlates to our hypothesis of approximately 30% transfusion reduction corresponding to APT ineffective rate in general population. This strategy seems to be safe for these patients. Only one patient operated with ineffective APT and non-transfused presented a bleeding complication, evolution was favorable. Our strategy was based on Neurocritical care guidelines (25) guided by the findings of Li et al (26). Similarly to our results, in this trial, 27% of patients with ineffective aspirin treatment were operated without platelet transfusion and evolution was similar to patients without APT. Pelaez and al (27) had similar results using VerifyNow<sup>®</sup> to guide platelet transfusion in 166 head injury patients on APT. Compared to our population, the majority was non-surgical patients. Transfusion savings were possible for one third of patients with ineffective APT and their evolution was similar to the transfused patients. Based on their results, platelet transfusion can be safely avoided for patients with normal platelet function.

The majority of bleeding events were observed in the transfused group. This may be explained by a population that appears to be more severe in this group. Glasgow was lower and SAPS2 was higher which may be associated with more extended lesion. Also 36.3% of the patients in the transfusion group took an APT other than aspirin of which 14.5% were on ticagrelor where bleeding risk is greater (28) and transfusion is known to be ineffective (29). Conversely, 94.5% of patients in the non-transfused group were treated with aspirin. Craniotomy intervention was twice higher in the transfused group (41.8% vs 22.7%). All patients in the transfusion group with a bleeding complication had an effective APT. For these patients, no Multiplate<sup>®</sup> after transfusion was performed. Maybe APT was still effective despite the transfusion.

The best test to assess platelet function in the context of neurosurgical emergency remains to be determined, current guidelines do not take position on any particular test. Multiplate<sup>®</sup> is one of the three tests recommended in practice by cardiological societies (16). Multiplate<sup>®</sup> has also been proposed as a method for platelet function assessment according to European Society

of Anesthesiology guidelines (30). Beynon and al (31) have shown in the context of neurosurgical emergency in patients on APT that Multiplate<sup>®</sup> provides a rapid assessment of platelet function (within 15 minutes). In our experience, Multiplate<sup>®</sup> is a fast and efficient tool to explore platelet function.

Platelet dosage recommended to reverse aspirin treatment is  $0.5-0.7 \times 10^{11}$  per 10kg of weight or standard dose (24), which corresponds to the dosage achieved for our patients, median dose of  $0.63 \times 10^{11}$  (0.55-0.78). For patients on clopidogrel or prasugrel, it is recommended to double the standard dose in order to ensure optimal transfusion efficacy. This was not observed for patients on clopidogrel in our study with a median dose of  $0.63 \times 10^{11}$  per 10kg body weight (0.55-0.78). For patients on ticagrelor, transfusion may be considered if the last dose was taken more than 24 hours ago, before this time the transfusion is ineffective (30). This information was not available in patients' files. 8 patients on ticagrelor were transfused with a median dose of  $0.63 \times 10^{11}$  per 10kg of body weight (0.55-0.78). It doesn't fit to guidelines that propose to increase platelet doses for these patients.

This study has several limits. Since the results reflect the practices of a single center and the data were collected retrospectively, any generalization is difficult. As with all retrospective studies, unmeasured confounding variables are likely to affect the results. During the study period, some patients who met the inclusion criteria but did not have a Multiplate<sup>®</sup> may have been managed, introducing a potential selection bias. Occurrence of bleeding complication was relatively subjective, the significance of intraoperative bleeding was not defined and depends on surgeon or anesthesia team interpretation. The occurrence of a bleeding complication was also recorded in the medical file and was based on CT scans radiologists' interpretation. These interpretations were made for clinical purposes, not as part of a research protocol. The exploratory analysis identified factors that appeared to be associated with the occurrence of a bleeding complication among our operated patients' cohort. There were the presence of an intraparenchymal hematoma on initial CT scan, APT other than aspirin, and craniotomy surgery. These findings are statistically significant and appear to be clinically relevant but are difficult to generalize. The level of evidence is weak owing to study design, small study sample, and small incidence of bleeding events. Besides it missed a control group of patient not taking APT as a reference for the incidence of bleeding complications. If non-transfused group had the same bleeding event rate this would be a strong argument for using the Multiplate<sup>®</sup> and not transfuse patients with ineffective APT. We did not have a strict platelet transfusion protocol, it is responsible for an indication bias that could modify results. Four patients with a severe TBI were transfused preoperatively despite a normal Multiplate<sup>®</sup>. Finally, cut-off points of

400UA\*min and 390UA\*min for ASPITest and ADPTest to define effective or ineffective APT were defined locally by our laboratory. They are not widely validated in literature. Studies on Multiplate<sup>®</sup> in the context of intracranial hemorrhage used the cut-off points proposed by Roche<sup>®</sup> laboratory (31,32). Whereas these thresholds allow to define biological efficacy, or inefficacy of an APT, correlation between the test and clinical events remains poorly documented. Particularly, an effective APT (aggregation below the defined threshold) is not necessarily associated with a significant risk of hemorrhage. According to Sibbing and al (33), the ADPTest cutoff of 188UA\*min for clopidogrel patients is associated with an increased risk of major bleeding events with a sensitivity of 62% and specificity of 62%, area under the ROC curve of 0.61 (95%CI [0.51-0.70], p=0.017). To our knowledge there is no similar study on ASPITest and aspirin patients. Supposing that the ASPITest cutoff significantly associated with a bleeding risk is <400UA\*min more transfusions could have been saved.

Despite these limits, this study was conducted with the aim of optimizing and personalizing APT neutralization in order to avoid useless platelet transfusions in neurosurgical context. This strategy is in accordance with current guidelines supporting the use of platelet function assay to guide platelet transfusion (25). “*Based on a single-randomized trial (26), platelet transfusion may be efficacious in patients with documented aspirin related platelet dysfunction undergoing neurosurgery. However, based on this trial, there does not appear to be a benefit of platelet transfusion for patients with aspirin resistance or normal platelet function undergoing a neurosurgical procedure.*” Our results support this hypothesis, 95.2% of the transfusion savings were achieved in patients on aspirin with ineffective treatment and their evolutions were similar to the transfused patients.

## **Conclusion**

A targeted transfusion strategy using Multiplate<sup>®</sup> has reduced platelet use in nearly one-third of patients on APT admitted for intracranial hemorrhage and requiring an emergency neurosurgical intervention. This strategy is safe for patients and reflects current guidelines that aim to optimize APT antagonization. Transfusion savings correlate with rates of patient resistant to their anti-platelet therapy in the general population. These results suggest that platelet transfusion can be reserved for patients on anti-platelet medication with effective treatment prior to neurosurgical intervention.

## References

1. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):43–50.
2. 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.
3. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. *J Trauma.* 2008 Dec;65(6):1303–8.
4. Fan J-S, Huang H-H, Chen Y-C, Yen DH-T, Kao W-F, Huang M-S, et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2012 Feb;19(2):133–8.
5. van den Brand CL, Tolido T, Rambach AH, Hunink MGM, Patka P, Jellema K. Systematic Review and Meta-Analysis: Is Pre-Injury Antiplatelet Therapy Associated with Traumatic Intracranial Hemorrhage? *J Neurotrauma.* 2017 01;34(1):1–7.
6. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Bronzoni C, Montesi D, Arietta L. Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Crit Care.* 2013;17(2):R53.
7. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007 Jun;6(6):487–93.
8. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. 2009;373:12.
9. 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.* 2009 Jul;40(7):2398–401.
10. 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.
11. Alvikas J, Myers SP, Wessel CB, Okonkwo DO, Joseph B, Pelaez C, et al. A systematic review and meta-analysis of traumatic intracranial hemorrhage in patients taking prehospital antiplatelet therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2020;1.
12. Martin A-C, Houssany-Pissot S, Zlotnik D, Taylor G, Godier A. [Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents]. *Rev Med Interne.* 2017 Jul;38(7):467–73.
13. Hindy-François C, Bachelot-Loza C, Le Bonniec B, Grelac F, Dizier B, Godier A, et al. Recombinant activated factor VII does not reduce bleeding in rabbits treated with aspirin and clopidogrel. *Thromb Haemost.* 2010 Oct;104(4):823–30.

14. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, Jennings LK, Xu S, Arnold SE, et al. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1825–33.
15. 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.
16. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014 Jan;35(4):209–15.
17. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, et al. Assessment of Platelet Function on Whole Blood by Multiple Electrode Aggregometry in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease Receiving Antiplatelet Therapy. *Am J Clin Pathol*. 2009;131(6):834–42.
18. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klingler A, Kolbitsch C, et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):1798–806.
19. Ulehova J, Slavik L, Krcova V, Hutyra M, Galuszka J, Indrak K. The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *Int J Lab Hematol*. 2011;33(3):305–9.
20. McGlasson DL, Fritsma GA. Whole blood platelet aggregometry and platelet function testing. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Mar;35(2):168–80.
21. Riess H, Braun G, Brehm G, Hiller E. Critical evaluation of platelet aggregation in whole human blood. *Am J Clin Pathol*. 1986 Jan;85(1):50–6.
22. Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL, Mortensen J, Kristensen SD, Hvas A-M. Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets*. 2009 Sep;20(6):415–20.
23. Dyszkiewicz-Korpanty A, Olteanu H, Frenkel EP, Sarode R. Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (PFA-100). *Platelets*. 2007 Nov;18(7):491–6.
24. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Aug;37(4):379–89.
25. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016 Feb 1;24(1):6–46.

26. Li X, Sun Z, Zhao W, Zhang J, Chen J, Li Y, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2013 Jan;118(1):94–103.
27. Pelaez CA, Spilman SK, Bell CT, Eastman DK, Sidwell RA. Not all head injured patients on antiplatelet drugs need platelets: Integrating platelet reactivity testing into platelet transfusion guidelines. *Injury.* 2019 Jan;50(1):73–8.
28. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
29. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med.* 2015 Jan 8;372(2):196–7.
30. Pluta J, Nicińska B, Trzebicki J. Multiple electrode aggregometry as a method for platelet function assessment according to the European guidelines. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2018;50(3):230–3.
31. Beynon C, Scherer M, Jakobs M, Jung C, Sakowitz OW, Unterberg AW. Initial experiences with Multiplate® for rapid assessment of antiplatelet agent activity in neurosurgical emergencies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(10):2003–8.
32. Briggs A, Gates JD, Kaufman RM, Calahan C, Gormley WB, Havens JM. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res.* 2015;193(2):802–6.
37. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost.* 2010;8(2):250–6.

Figure 1. Flowchart

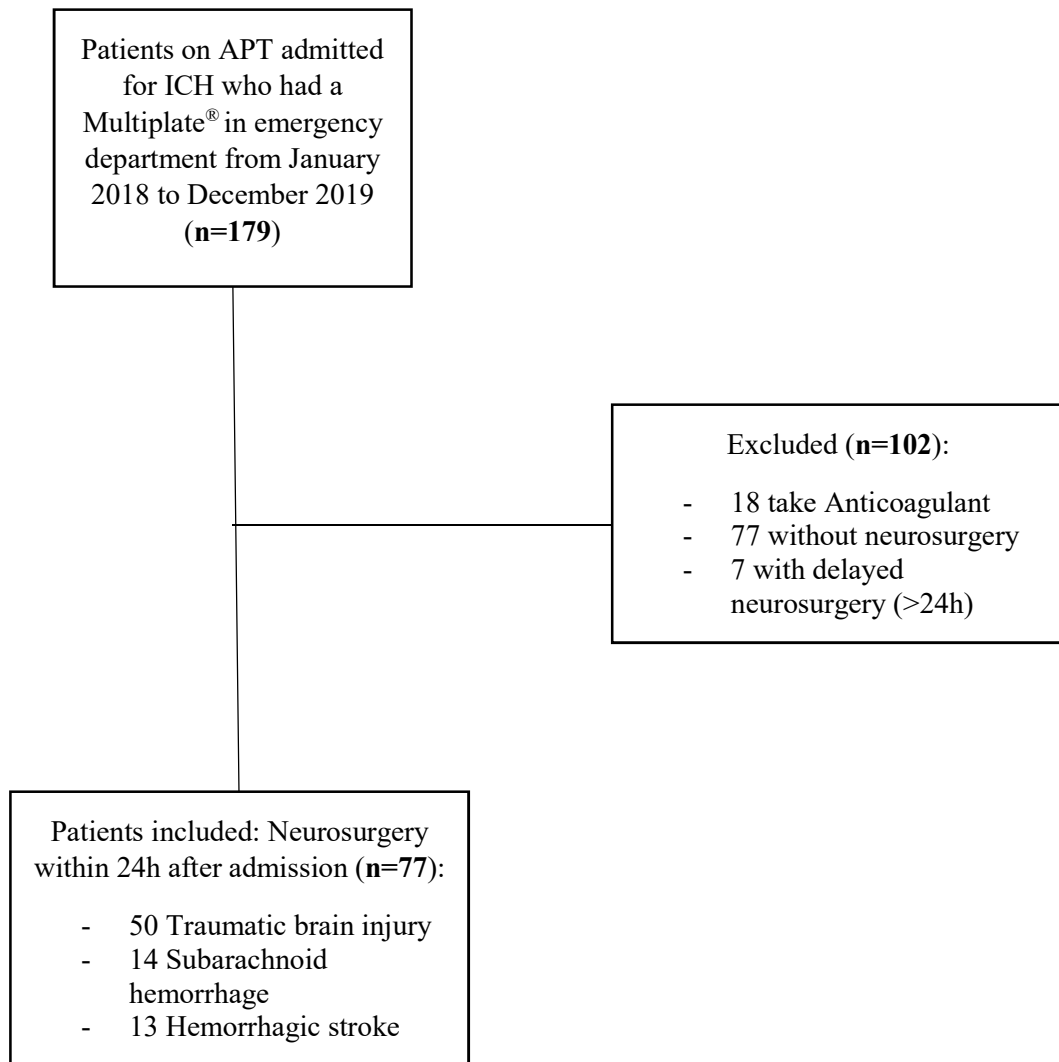


Table 1. Baseline characteristic of population (n=77).

<b>Patients</b>	
Men	49 (63)
Age (Years)	72 (63-82)
Glasgow	
>8	48 (62.4)
≤8	29 (37.6)
SAPS 2	40 (28-58)
Type of hemorrhage	
TBI	50 (65)
Hemorrhagic stroke	13 (17)
Subarachnoid hemorrhage	14 (18)
Type of surgery	
External ventricular drain	21 (27.2)
Trepanation	28 (36.4)
Craniotomy	28 (36.4)
<b>Antiplatelet therapy</b>	
Aspirin	56 (72.7)
Clopidogrel	5 (6.5)
Aspirin/Clopidogrel	8 (10.4)
Aspirin/Ticagrelor	8 (10.4)
Indication of APT	
Primary prevention	20 (26)
Secondary prevention	57 (74)
<b>Biological data</b>	
Platelet count (G/L)	213 (180-260)
Prothrombin ratio (%)	89 (82-98)
Fibrinogen (g/l)	4 (3.8-5.2)
ASPI Test (UA*min)	200 (115-377)
ADP Test (UA*min)	271 (187-406)
Ineffective APT	25 (32.5)
<b>Transfusion</b>	
Platelet transfusion	55 (71.4)
Platelet dose (x10 <sup>11</sup> )	4.6 (4-5.6)
Platelet dose/10kg of body weight (x10 <sup>11</sup> )	0.63 (0.55-0.78)
Other transfusion	10 (13)
Adverse effect of transfusion	1 (1.3)
<b>Evolution</b>	
Bleeding complication	8 (10.4)
ICU Length of stay (Days)	1 (2-12)
Hospital Length of stay (Days)	12 (5-32)
In hospital mortality	21 (27.2)

*SAPS 2: Simplified Acute Physiology Score 2, TBI: Traumatic Brain Injury, APT: AntiPlatelet Therapy. ICU: Intensive Care Unit*  
*Values are represented as median (IQR 25-75) or numbers (%)*

Table 2. Neurosurgery within 24h after admission. Transfused versus non-transfused patients.

	No transfusion (n=22)	Transfusion (n=55)	<i>p-value</i>
<b>Patients</b>			
Men	14 (63.6)	35 (63.6)	<i>ns</i>
Age (Years)	75 (63-88)	69 (61-80)	<i>ns</i>
Glasgow	13 (8-15)	10 (7-13)	<i>0.031</i>
Type of hemorrhage			
TBI	15 (68.2)	35 (63.6)	<i>ns</i>
SAH	5 (22.7)	9 (16.4)	<i>ns</i>
HS	2 (9.1)	11 (20)	<i>ns</i>
SAPS2	34 (28-55)	50 (31-58)	<i>0.086</i>
<b>Type of Neurosurgery</b>			
External ventricular drain	6 (27.3)	15 (27.3)	<i>ns</i>
Trepanation	11 (50)	17 (30.9)	<i>ns</i>
Craniotomy	5 (22.7)	23 (41.8)	<i>ns</i>
<b>Antiplatelet therapy</b>			
Aspirin	21 (95.4)	35 (63.7)	<i>ns</i>
Clopidogrel	1 (4.6)	4 (7.3)	<i>ns</i>
Aspirin/Clopidogrel	0	8 (14.5)	<i>ns</i>
Aspirin/Ticagrelor	0	8 (14.5)	<i>ns</i>
<b>Biological data</b>			
Platelet count (G/L)	247 (201-271)	222 (176-273)	<i>ns</i>
Prothrombin ratio (%)	85 (75-94)	91 (83-96)	<i>ns</i>
ASPI Test (UA*min)	646 (539-756)	173 (113-243)	<i>&lt;0.001</i>
ADP Test (UA*min)	407 (401-413)	235 (165-298)	<i>&lt;0.001</i>
Ineffective APT	21 (95.4)	4 (7.2)	<i>&lt;0.001</i>
ASPI Test <400UA*min	1	47	<i>&lt;0.001</i>
ADP Test <390UA*min	0	12	<i>&lt;0.001</i>

*TBI: Traumatic Brain Injury. HS: Hemorrhagic Stroke. SAH: Subarachnoid hemorrhage. APT: antiplatelet therapy. SAPS2: Simplified Acute Physiology Score 2. NS: not significant.*

*Values are represented as median (IQR 25-75) or numbers (%). Patients are compared with the chi-squared test, the Mann-Whitney test or T-test as appropriate.*

Table 3. Outcomes of patients undergoing neurosurgery within the first 24h. Transfused versus non-transfused patients.

	No Transfusion (n=22)	Transfusion (n=55)	<i>p-value</i>
Bleeding complication	1 (4.5)	7 (12.7)	<i>0.516</i>
ICU length of stay	2.5 (1-13)	11 (1-22.5)	<i>0.057</i>
Hospital length of stay	14.5 (6 – 31)	25 (7.5-42.5)	<i>0.175</i>
In-hospital mortality	4 (18.2)	17 (25.4)	<i>0.964</i>

*ICU: Intensive Care Unit*

*Values are represented as median (IQR 25-75) or numbers (%). Patients are compared with the chi-squared test, the Mann-Whitney test or t-test as appropriate.*

Table 4. Factors associated with the occurrence of a bleeding complication.

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	<i>p</i> -value	Adjusted OR (95%CI)	<i>p</i> -value
<b>Patients</b>				
Sex	0.95 (0.21-4.30)	0.944	0.48 (0.05-4.60)	0.531
Age	0.68 (0.41-1.13)	0.137	0.68 (0.29-1.57)	0.363
Glasgow	0.91 (0.76-1.08)	0.289		
<b>CT scan lesion</b>				
Subdural hematoma	0.64 (0.15-2.79)	0.556		
Extradural hematoma	0 (0-NR)	0.995		
Subarachnoid hemorrhage	0.67 (0.12-3.57)	0.636		
Intraparenchymal hematoma	4.72 (1.02-21.78)	0.047	29.34 (1.13-764.3)	0.042
Intraventricular hemorrhage	2.83 (0.64-12.53)	0.170		
<b>Antiplatelet therapy</b>				
Aspirin	ref	-	ref	-
Clopidogrel or bi-APT	3.06 (0.69-13.57)	0.141	20.19 (1.20-338.99)	0.037
<b>Biological data</b>				
Platelet count	1.35 (0.72-2.53)	0.350	2.80 (0.97-8.10)	0.058
Prothrombin Ratio	0.9974 (0.978-1.017)	0.793		
Fibrinogen	0.7 (0.39-1.26)	0.232	0.53 (0.19-1.47)	0.221
ASPI Test	0.75 (0.49-1.12)	0.162	0.80 (0.51-1.27)	0.339
APT efficiency	0.27 (0.03-2.3)	0.229		
<b>Type of surgery</b>				
External ventricular drain	ref	-	ref	-
Trepanation	0.74 (0.04-12.57)	0.83	194.5 (0.41-NR)	0.094
Craniotomy	5.45 (0.60-49.3)	0.13	47.13 (1.17-1898.66)	0.041

CI: Confident Interval. CT: Computed Tomodensidometry. bi-APT: Bi-Antiplatelet Therapy. ref: reference.

Logistic regression with backward stepwise selection.

Data comparison: Sex: Men vs Women (ref). Age: for 10 years increase. CT scan lesion: presence vs absence. APT: Aspirin (ref) vs other therapy. Platelet count: for 100G/L increase. ASPI Test: for 100UA\*min increase. APT efficiency: effective vs ineffective (ref). Type of surgery: External ventricular drain (ref) vs other.

Results are represented as OR with 95%CI and Adjusted OR with 95%CI. Data with  $p > 0.25$  were excluded for the multivariate model.

Table 5. Platelet dose transfused according to type of antiplatelet therapy.

	Aspirin (n=35)	Clopidogrel and Aspirin/Clopidogrel (n=12)	Aspirin/Ticagrelor (n=8)
Transfused dose ( $\times 10^{11}$ )	4.6 (4-5.6)	4.6 (4-5.6)	4.6 (4-5.6)
Transfused dose / 10kg Weight ( $\times 10^{11}$ )	0.63 (0.55- 0.78)	0.63 (0.55-0.78)	0.63 (0.55-0.78)

*Values are represented as median (IQR 25-75)*

## V Discussion des résultats

### 1 Objectif principal

L'utilisation du Multiplate® dans la stratégie de prise en charge du patient traité par AAP nécessitant une intervention neurochirurgicale en urgence pour un saignement intracrânien a permis une économie de transfusion plaquettaire pour 27,2% des patients du fait d'un traitement inefficace. Cette économie est en corrélation avec notre hypothèse d'une réduction d'environ 30% des transfusions correspondant à la prévalence des patients non répondeurs aux AAP (aspirine et clopidogrel) dans la population générale. Les recommandations de la neurocritical care society qui préconisent l'utilisation des tests plaquettaires pour guider la transfusion sont basées sur les résultats d'un essai contrôlé randomisé chinois (68). Dans cette étude, comparablement à nos résultats, 27% des patients avaient un traitement par aspirine inefficace et n'ont pas été transfusés avant la neurochirurgie. Leurs évolutions étaient similaires aux patients opérés non traités par AAP. Pelaez et al (74) ont étudié dans une étude rétrospective, une stratégie d'épargne transfusionnelle chez 166 patients traumatisés crâniens traités par AAP en utilisant un test fonctionnel plaquettaire. Leurs résultats étaient comparables aux nôtres avec une épargne transfusionnelle pour un tiers des patients avec un traitement AAP inefficace. L'évolution de ces patients était similaire à ceux transfusés, il n'y avait pas de différence sur la survenue d'une complication hémorragique entre les deux groupes. D'après leurs résultats, une transfusion de plaquettes peut être évitée en toute sécurité pour les patients avec une fonction plaquettaire normale. A noter que leur population était différente car seulement 6,6% des patients ont subi une intervention neurochirurgicale et que le test utilisé était le VerifyNow®. La stratégie étudiée dans notre travail ne semble pas présenter de risque pour le patient. Un seul patient opéré avec un Multiplate® normal et non transfusé a présenté une complication hémorragique. Il s'agissait d'un patient sous aspirine avec un résultat d'ASPItest à 461UA\*min (limite du seuil) opéré d'une craniotomie pour évacuation d'un hématome sous dural et d'un hématome pariétal droit. Il a présenté un syndrome hémorragique clinique en peropératoire ayant nécessité une transfusion plaquettaire (dose de  $0,6 \times 10^{11}$  pour 10kg de poids) et une hémostase chirurgicale par FLOSEAL®, l'évolution a été favorable. Sept patients (7,5%) transfusés en préopératoire de l'intervention neurochirurgicale ont présenté une complication hémorragique. Parmi eux, 3 ont majoré leurs lésions sur les différents scanners post-opératoires sans conséquence clinique ni nécessité de reprise chirurgicale. Deux patients ont nécessité une reprise chirurgicale avec évolution favorable et 2 autres ont présenté des

récidives hémorragiques sans ressource thérapeutique médico-chirurgicale ayant conduit au décès.

La survenue d'une complication hémorragique nous paraît être le meilleur critère pour juger de la sécurité ou non de la stratégie. Nous avons choisi de relever toutes les complications d'ordres hémorragiques même si elles avaient peu de conséquences cliniques pour le patient. La mortalité intra-hospitalière est influencée par d'autres facteurs confondants (complications septiques, cardio-vasculaires, comorbidités) donc moins pertinente pour évaluer notre hypothèse. La mesure du critère de jugement principal est assez discutable, la survenue d'un saignement peropératoire était difficilement appréciable du fait du recueil rétrospectif, son appréciation est subjective et peut varier d'un opérateur à l'autre. La survenue d'une complication hémorragique était aussi basée sur l'interprétation des imageries par les radiologues. Ces interprétations étaient réalisées à des fins cliniques, non dans le cadre d'un protocole de recherche. Il manque un groupe témoin (patients sans AAP) comme référence sur l'incidence des complications hémorragiques pour confirmer la sécurité de la stratégie. Si le groupe transfusé avait le même taux de complications hémorragiques cela serait un argument de poids pour valider l'utilisation du Multiplate<sup>®</sup> et ne pas transfuser les patients avec un traitement inefficace.

La sélection des variables d'intérêts pour l'analyse exploratoire reposait sur des critères qui nous semblaient pertinents sur le plan clinique et des facteurs identifiés dans la littérature. Le score de Glasgow, l'importance et le type de lésions retrouvées sur le TDM à l'admission influent sur le risque de progression hémorragique (12,15). La coagulopathie est un facteur de risque connu de progression des lésions hémorragiques (18). Guillote et al (75) ont montré une relation dose dépendante entre le degré de dysfonction plaquettaire mesurée par le TEG et la sévérité d'un traumatisme crânien. D'un AAP à l'autre le degré d'inhibition plaquettaire n'est pas le même donc le risque hémorragique non plus (55). Une bithérapie augmente le risque de dysfonction plaquettaire (27). Le risque hémorragique varie également selon l'abord chirurgical.

Les facteurs semblant être associés à la survenue d'une complication hémorragique chez les patients opérés de notre cohorte sont la présence d'un hématome intra-parenchymateux au scanner initial, un traitement AAP autre que l'aspirine et une intervention par craniotomie. Ces résultats paraissent pertinents sur le plan clinique mais le niveau de preuve est faible de par le design de l'étude, le faible effectif et la faible incidence d'évènement, rendant toute conclusion difficile.

Un patient a été opéré sans transfusion malgré un traitement AAP efficace car on ne disposait pas d'information médicale à son sujet à la phase initiale (GCS 3). Il a rapidement évolué vers un état de mort encéphalique. Une économie transfusionnelle aurait pu être possible pour 4 patients supplémentaires qui ont été transfusés malgré un traitement AAP inefficace. Cela peut s'expliquer par l'absence de protocolisation de la transfusion avec une décision qui restait à la charge du médecin en charge du patient. Il s'agissait de 4 patients admis pour traumatisme crânien grave avec une transfusion qui a dû être initiée d'emblée devant la gravité clinique (biais d'indication).

Une stratégie d'épargne transfusionnelle répond à plusieurs motivations. La première est liée à la transfusion en elle-même, aux risques qui s'y associent, à l'économie dans un contexte de raréfaction des produits sanguins et aux coûts engendrés. A titre d'exemple, en prenant une moyenne de poids de 70kg qui correspond à une dose de plaquettes transfusée de  $4,2 \times 10^{11}$  ( $0,6 \times 10^{11}$  pour 10kg de poids), l'économie réalisée pour les 21 patients est de 7760,13€ si transfusion de mélange de concentré plaquettaire et de 11250,33€ si transfusion de concentré plaquettaire d'aphérèse. Le coût total du Multiplate® est estimé à 2497,5€ pour les patients testés.

La seconde motivation est liée au peu de donnée suggérant que la transfusion de plaquettes en cas d'hémorragie intracrânienne améliore le pronostic des patients. Le bénéfice de la transfusion plaquettaire avant une prise en charge neurochirurgicale repose principalement sur une étude contrôlée randomisée chinoise (68). Elle a inclus 780 patients admis pour hématome profond compliqué d'une hypertension intracrânienne, qui ont subi une évacuation par craniotomie. Parmi ces patients, ceux qui étaient traités par aspirine et avaient un traitement efficace (selon deux tests d'agrégation plaquettaire), ont été randomisés en trois groupes ; aucune transfusion, transfusion de 6 unités de plaquettes avant l'opération ou transfusion de 12 unités de plaquettes (6 unités avant l'opération et 6 unités 24 h plus tard). Chez ceux qui ont reçu des plaquettes, a été constaté une moindre récurrence des hémorragies intra parenchymateuses (14% contre 35 %,  $p = 0,02$ ) et un volume d'hématome postopératoire plus faible ( $35 \pm 20 \text{ cm}^3$  dans les groupes transfusés contre  $57 \pm 20 \text{ cm}^3$  dans le groupe non transfusé,  $p = 0,001$ ). La mortalité était plus faible dans le groupe des patients transfusés (15,5% contre 34,2 %,  $p = 0,02$ ). Les activités de la vie quotidienne évaluées à 6 mois ont été améliorées de 15 % pour les patients ayant reçu une transfusion de plaquettes. Dans cette même étude, il ne semble pas y avoir de bénéfice de transfusion de plaquettes pour les patients non répondeurs à l'aspirine ou ayant une fonction plaquettaire normale et subissant une procédure

neurochirurgicale. Malgré ces résultats positifs, cette étude présente plusieurs limites. Premièrement, le grand nombre de sous-groupes conduit à un nombre réduit de patients dans chaque groupe et augmente le risque d'une erreur de type I due à des comparaisons multiples. Deuxièmement, les résultats peuvent ne pas être applicables à l'ensemble de la population, il s'agissait seulement d'hémorragies spontanées, les traumatisés ont été exclus, tous les patients inclus étaient chinois et le risque d'expansion de l'hémorragie et la réponse à la transfusion peuvent être influencés par des facteurs génétiques. De plus il s'agissait de plaquettes congelées, non disponibles en France. Enfin, la stratégie de prise en charge neurochirurgicale dans cette étude ne représente pas la pratique courante dans les pays occidentaux (76,77).

Pour les patients traités par AAP avec une hémorragie intracrânienne sans indication neurochirurgicale, le rapport risque/bénéfice ne semble pas en faveur de la transfusion de plaquettes. En 2013, dans une étude rétrospective sur 66 patients victimes d'un AVCh, Ducruet et al (78) n'avaient pas montré de réduction de la progression des hématomes chez les patients transfusés (n=35) versus les non transfusés (n=31). Il n'y avait pas de différence sur la mortalité, la durée de séjour ou le devenir neurologique. Ces résultats ont été confortés par l'étude PATCH (20) qui a véritablement remis en cause la transfusion plaquettaire chez ces patients. Il s'agissait d'une étude contrôlée randomisée multicentrique visant à comparer deux stratégies de prise en charge de patient présentant un AVCh : transfusion plaquettaire et soins standards versus soins standards seuls. La transfusion était associée à un mauvais pronostic neurologique avec une proportion plus importante de patients avec un score mRS de 4 à 6 à 3 mois (OR 2.05 IC95% [1,18-3,56], p=0,0114). Il n'y avait cependant pas de différence sur la progression des lésions à 24h ni sur la mortalité à 3 mois. Ces résultats vont à l'encontre de l'hypothèse initiale ayant motivé l'étude. Le mécanisme exact associant la transfusion et l'évolution neurologique défavorable reste à déterminer, ces résultats peuvent néanmoins être dus au hasard ou biaisés par des variables de confusion inconnues. Les auteurs concluent que la transfusion ne peut être recommandée dans cette indication, un autre essai randomisé (NCT00699621) dont les résultats sont en attente pourrait ou non conforter cette hypothèse. Ce résultat est à nuancer devant plusieurs limites présentées dans cette étude, seuls les patients avec un GCS >8 étaient inclus, la mesure de la fonction plaquettaire n'était pas disponible, 73% des patients étaient sous aspirine, les résultats ne sont pas généralisables aux patients sous inhibiteur de l'ADP. Pour les patients traumatisés crâniens traités par AAP, l'ensemble des données ne permet pas de recommander la transfusion plaquettaire de façon systématique. Dans une cohorte de 328 patients Downey et al (79) n'ont pas montré de différence de mortalité entre les patients

transfusés ou non. Certaines études ont mis en avant une augmentation non significative de la mortalité chez les patients transfusés (8,80,81). Une méta-analyse récente (19) de 12 études sur le rôle de la transfusion plaquettaire, n'a montré aucune réduction significative de la progression de l'hémorragie (RC 0,88 ; IC95% [0,34-2,28], p=0,788) ; I<sup>2</sup>=78,1 %). Il n'y a également pas eu de réduction significative de la nécessité d'une intervention neurochirurgicale (RC 1,00 ; IC95% [0,53-1,90], p=0,996 ; I<sup>2</sup>=59,1 %, p=0,032). Ils ont montré dans une analyse de sensibilité que dans les études avec une population plus grande, la transfusion de plaquettes était associée à une réduction du risque de progression de l'hémorragie, seulement elle était également associée à une augmentation de la mortalité. Les données actuelles ne soutiennent pas le recours à la transfusion de plaquettes chez ces patients. Ces résultats se basent sur 11 études rétrospectives et une étude prospective observationnelle, ils devront être confirmés par des études prospectives contrôlées randomisées afin de pouvoir tirer des conclusions définitives.

Il est possible qu'un sous-groupe de patients traités par AAP avec une hémorragie intracrânienne sans indication neurochirurgicale puisse avoir le bénéfice d'une transfusion plaquettaire, la mesure de la fonction plaquettaire peut être une des pistes pour les identifier.

## 2 Objectifs secondaires

### 2.1 Test fonctionnel plaquettaire et résistance aux AAP

Afin d'étudier les résultats du Multiplate<sup>®</sup> et la prévalence de la résistance aux différents AAP nous avons considéré tous les patients admis pour une hémorragie intracrânienne, chirurgicaux ou non, soit 161 patients.

Selon les experts des sociétés savantes Européennes et Américaines de Cardiologie, 3 tests fonctionnels plaquettaires sont recommandés en plus du *gold standard* (LTA), le dispositif VerifyNow<sup>®</sup>, le Multiplate<sup>®</sup> et le test VASP<sup>®</sup>. Aucun de ces trois n'est préféré l'un par rapport à l'autre (82). En pratique clinique le VerifyNow<sup>®</sup> et le Multiplate<sup>®</sup> semblent toutefois préférables du fait de leur standardisation et facilité d'utilisation (83,84).

Le Multiplate<sup>®</sup> a été choisi sur le CHU de Bordeaux entre autres suite à la demande de l'équipe de l'unité neuro-vasculaire, pour adapter les traitements antiagrégants des patients. Son utilisation a été étendue aux urgences dans les contextes hémorragiques des patients traités par AAP, ce qui a permis notre étude. Au total 145 ASPITest et 44 ADPTest ont été réalisés. Pour

la quasi-totalité des patients opérés sans transfusion plaquettaire, le résultat du Multiplate® montrait un traitement AAP inefficace. Le Multiplate® apparaît comme une aide simple, rapide et peu coûteuse pour apprécier le risque lié au traitement AAP et permet d'orienter la stratégie transfusionnelle de façon sûre d'après nos résultats.

La capacité du Multiplate® à détecter un traitement par aspirine ou clopidogrel a été documentée dans plusieurs études et sa corrélation avec le *gold standard* (test photométrique ou LTA) est plutôt bonne (62,65). Sur 24 volontaires sains, après une prise unique de 500 mg d'aspirine, l'agrégation plaquettaire mesurée par l'ASPItest a nettement diminué 4h après la prise. Après un délai de 5 jours d'arrêt de traitement par aspirine, l'ASPItest était comparable à la valeur de base (85). Calatzis et al ont également montré que le Multiplate® permettait une détection de la présence d'aspirine et/ou de clopidogrel (86). Il est aussi capable de détecter l'effet du clopidogrel, dans une étude sur 149 patients programmés pour une coronarographie, l'agrégation plaquettaire mesurée par l'ADPtest était significativement diminuée après la prise de clopidogrel. Ces résultats étaient corrélés avec le LTA (63). Le Multiplate® est également capable de détecter la présence d'un traitement par ticagrelor. Une étude a montré que les trois tests de la fonction plaquettaire recommandés dont le Multiplate®, reflètent de manière similaire *in-vivo* la présence de ticagrelor et de son métabolite actif (87).

Le choix des seuils de 400UA\*min et 390UA\*min pour l'ASPItest et ADPtest pour définir le statut résistant ou non du patient vis-à-vis de son traitement ont été définis localement. Ils ne sont pas validés de manière élargie dans la littérature avec des seuils décrits qui sont du même ordre de grandeur mais non identiques. Si ces seuils permettent de définir l'efficacité biologique, ou l'absence d'efficacité biologique d'un AAP, la corrélation des différents tests avec les événements cliniques reste mal documentée. En particulier, un test biologique montrant une efficacité du traitement antiagrégant (agrégation inférieure au seuil défini) n'est pas forcément associé à une augmentation significative du risque hémorragique. Sibbing et al à partir de plusieurs études ont proposé une fenêtre thérapeutique pour le clopidogrel (Figure 10). Une agrégation supérieure au seuil d'ADPtest de 468UA\*min était associée à un risque plus important de récurrence de syndrome coronarien dans les 30 jours après stenting coronarien avec une sensibilité de 70% et spécificité de 84%, aire sous la courbe ROC de 0,78 (IC95% :0,6-0,96, p=0,001)(88). Au contraire, une agrégation inférieure au seuil de 188UA\*min était associée à une augmentation du risque d'événements hémorragiques majeurs avec une sensibilité de 62% et spécificité de 62%, aire sous la courbe ROC de 0,61 (IC95% 0,51-0,70, p=0,017) (89).

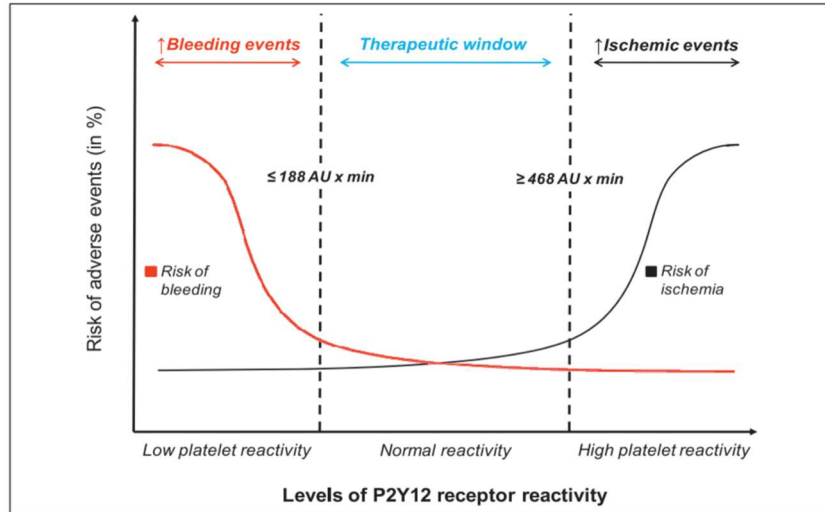


Figure 10. Seuil du Multiplate® pour la survenue d'évènements hémorragiques (188UA\*min) et ischémiques (468UA\*min) basés sur 2 études de patients traités par clopidogrel au décours d'un stenting coronarien.(88,89)

A notre connaissance il n'existe pas d'étude similaire sur l'ASPItest et les patients sous aspirine. Les études sur le Multiplate® dans le contexte d'hémorragie intracrânienne utilisaient les seuils proposés par le laboratoire Roche® (66,67,90).

Dans la majorité des cas, le Multiplate® n'a pas été monitoré après transfusion. Seulement 10,4% (n=7) des patients transfusés avec un traitement AAP efficace ont eu un Multiplate® après transfusion. Il a mis en évidence une correction de l'ASPItest pour 5 d'entre eux, pour les autres l'ASPItest augmente mais n'atteint pas le seuil de 400UA\*min. L'augmentation moyenne de l'ASPItest pour les 7 patients, était de 338UA\*min pour une dose de plaquettes transfusées de  $0,71 \times 10^{11}$  pour 10kg de poids. Un patient sous aspirine et ticagrelor avec un traitement efficace, transfusé d'une dose de  $0,85 \times 10^{11}$  plaquettes pour 10kg de poids, a corrigé seulement son ASPItest (619UA\*min vs 116UA\*min), alors que l'ADPtest était toujours en faveur d'une efficacité biologique du ticagrelor (275UA\*min vs 187UA\*min). Ces résultats nous montrent que la transfusion de plaquettes semble corriger l'agrégation plaquettaire mesurée par l'ASPItest pour les patients sous aspirine. Briggs et al (67) ont trouvé des résultats similaires chez 12 patients traumatisés crâniens sous aspirine. Le Multiplate® s'améliorait après transfusion mais il restait anormal, probablement du fait d'une faible dose de plaquettes transfusées (une unité de CPA). La capacité de la transfusion de plaquettes à corriger la fonction plaquettaire dans le contexte d'hémorragie intracrânienne a également été documentée avec

d'autres tests fonctionnels. Choi et al (91) ont monitoré l'activité plaquettaire avec le VerifyNow® avant et après transfusion chez des patients traumatisés crâniens sous aspirine et clopidogrel. L'agrégation plaquettaire moyenne était meilleure et plus de patients avaient un traitement non efficace après transfusion. Dans une étude sur 45 patients traumatisés crâniens avec un traitement par aspirine efficace la transfusion inversait l'inhibition plaquettaire mesurée par le VerifyNow® dans 64,4% des cas. Ces patients recevaient une posologie de plaquettes plus importante suggérant un effet dose-dépendant (92). Pour le seul patient sous ticagrelor dont l'on dispose d'un ADPTest après transfusion, cette dernière n'a pas permis de le corriger (275UA\*min vs 187UA\*min). Ceci est concordant avec les données actuelles de la littérature en faveur d'une inefficacité de la transfusion en cas de traitement par ticagrelor. Chez un patient sous bi-antiagrégation par aspirine et ticagrelor, la transfusion de 17 unités plaquettares avant un geste urgent de neurochirurgie (dérivation ventriculaire externe) n'a pas permis de corriger l'agrégation à l'ADP mesurée par le VerifyNow®, l'effet de l'aspirine a quant à lui été réversé (93). Une piste de traitement pour ces patients est en cours de développement, il s'agit d'un anticorps monoclonal, le PB2452. Il a été étudié sur des modèles animaux et, plus récemment, dans un essai de phase I sur des volontaires sains avec des résultats prometteurs (94). Bien qu'il ne soit pas encore approuvé par la Food and Drug Administration américaine, de futures études de phase 2 et 3 sont en cours et pourraient conduire à de nouvelles armes thérapeutiques pour les situations hémorragiques graves chez les patients sous ticagrelor.

La prévalence de la résistance à l'aspirine dans l'ensemble de la population (patients chirurgicaux et non chirurgicaux) était de 28%. Les prévalences retrouvées dans la littérature sont très différentes selon les études. Le dosage de l'aspirine, la méthode de mesure de la fonction plaquettaire et la définition de la résistance sont susceptibles d'influencer la prévalence estimée et expliquent l'hétérogénéité constatée entre les études. Hovens et al (47) dans une méta-analyse de 42 études retrouvaient une prévalence globale de 25% chez les patients traités en prévention secondaire, ce qui est comparable avec nos résultats. Une étude utilisant le Multiplate® a également retrouvé des résultats similaires avec une prévalence de 21,21% (61). Il semblerait que l'augmentation de la posologie d'aspirine pourrait diminuer le taux de patients non-répondeurs. Plusieurs études ont eu des résultats en faveur de cette hypothèse (95–97).

La résistance chez les patients sous clopidogrel seul était de 44,4% (8 sur 18 patients), 16 patients étaient sous bi-antiagrégation par aspirine/clopidogrel dont 3 étaient résistants au clopidogrel mais sensibles à l'aspirine. Au total, 11 patients sur les 34 sous clopidogrel étaient résistants à leur traitement soit une prévalence de 32,3%. Ces résultats concordent avec ce qui

est retrouvé dans la littérature. D'après un consensus d'experts de 2014, la prévalence de la résistance au clopidogrel est de l'ordre de 30% (82). Il existe une grande variabilité de prévalence retrouvée selon les études (de 5 à 40%), liée à la diversité des tests et des seuils utilisés.

Sur les 12 patients traités par aspirine et ticagrelor dans notre étude, seulement un avait un ADPTest normal, la première hypothèse est un patient non compliant. En effet la résistance ou hyperactivité plaquettaire sous ticagrelor est très faible comparée à ce qui est documenté sur l'aspirine et le clopidogrel. Elle est estimée entre 0 et 3% selon les études (98–100). L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau ci-après.

	AAP efficace*	AAP inefficace**
Aspirine (n=114)	82 (72)	32 (28)
Clopidogrel (n=18)	10 (65,6)	8 (44,4)
Aspirine/clopidogrel (n=16)	15 (93,8)	1 (6,2)
Aspirine/prasugrel (n=1)	1 (100)	0
Aspirine/ticagrelor (n=12)	11 (91,7)	1 (8,3)

*\*ASPITest<400UA\*min AND ADPTest<390UA\*min \*\* ASPITest>400UA\*min AND ADPTest>390UA\*min, AAP: Agent AntiPlaquettaire  
Les variables sont présentées avec leur pourcentage (%)*

Tableau 4. Résultats du Multiplate<sup>®</sup> chez tous les patients, chirurgicaux ou non.

## 2.2 Effets indésirables de la transfusion plaquettaire

Un seul évènement indésirable grave potentiellement imputable à la transfusion a été rapporté. Il s'agissait d'une patiente de 75 ans coronarienne multi-stentée sous clopidogrel admise pour un traumatisme crânien grave. Elle a été transfusée avant la prise en charge neurochirurgicale pour l'évacuation d'un hématome frontal gauche par craniotomie. Elle a présenté un syndrome coronarien aigu ST+, ayant conduit à un arrêt cardio-respiratoire puis à son décès. Aucun accident transfusionnel ou EIR à type de réaction fébrile, d'allergie, d'allo-immunisation, d'incompatibilité immunologique n'a été rapporté. Des complications cardiaques peuvent être imputables à la transfusion plaquettaire. Baschin et al (101), ont mis en évidence un taux de complication cardiaque de 5,5% sur une cohorte de 181 patients sous AAP transfusés avant une prise en charge chirurgicale (38,1% de neurochirurgie). Dans 1,7% des cas il s'agissait d'un syndrome coronarien aigu. Dans des études sur des patients admis pour hémorragie intracrânienne, la transfusion de plaquettes était associée à une augmentation de 14

à 16 % des effets indésirables tels que l'hypotension, la fièvre, les événements cardiaques ou respiratoires (14,78,80).

### 2.3 Evaluation des pratiques au sein du service

Pour ce faire nous avons également étudié tous les patients admis pour une hémorragie intracrânienne, chirurgicaux et non chirurgicaux (n=161). Les pratiques observées sur ces deux années de recueil sont plutôt en accord avec nos recommandations françaises sur la gestion des hémorragies intracrâniennes des patients traités par AAP (23). A noter que les données étudiées avant mai 2019 rendent compte des pratiques avant la sortie des recommandations. La prise en charge diffère par l'intégration du Multiplate® dans la stratégie décisionnelle. Au total 67 patients sur les 161 ont été transfusés. La posologie de plaquettes recommandée pour reverser un traitement par aspirine est de 0,5 à 0,7x10<sup>11</sup> pour 10kg de poids ou dose standard, cela correspond à ce qui a été réalisé pour nos patients avec une dose médiane de 0,63x10<sup>11</sup> (0,56-0,76). Concernant les patients sous clopidogrel ou prasugrel, il est recommandé de doubler la dose standard afin d'avoir une efficacité transfusionnelle optimale. Ce n'était pas le cas pour les patients traités par clopidogrel dans notre population avec une dose médiane de 0,63x10<sup>11</sup> pour 10kg de poids (0,55-0,76). Pour les patients traités par ticagrelor, la transfusion peut être envisagée si la dernière prise date de plus de 24h, avant ce délai la transfusion est inefficace. Nous ne disposons pas de cette information dans les dossiers. Neuf patients sous ticagrelor ont été transfusés avec une dose médiane de 0,67x10<sup>11</sup> pour 10kg de poids (0,56-0,85). Le tableau ci-après reprend les doses médianes de plaquettes transfusées en fonction du traitement AAP.

	Aspirine (n=45)	Clopidogrel et Aspirine/Clopidogrel (n=13)	Aspirine/Ticagrelor (n=9)
Dose de plaquettes (x10 <sup>11</sup> )	4,5 (4-5,2)	4,6 (4-5,4)	5,7 (5,1-6)
Dose de plaquettes pour 10kg de poids (x10 <sup>11</sup> )	0,63 (0,56-0,76)	0,63 (0,55-0,76)	0,67 (0,56-0,85)

*Les valeurs sont présentées avec leur médiane et interquartile (IQR 25-75)*

Tableau 5. Doses de plaquettes transfusées selon le traitement AAP.

Dans la grande majorité des cas, la transfusion a été réservée aux patients en préopératoire de neurochirurgie. Dans le contexte d'hémorragie intracrânienne sans indication neurochirurgicale, les recommandations proposent de discuter la transfusion plaquettaire en cas de score de Glasgow  $\leq 8$  ou de Glasgow  $> 8$  et de prise d'AAP autre que l'aspirine (Figure 11). En analysant les caractéristiques des patients transfusés ou non, nous avons remarqué que plusieurs paramètres intervenaient dans la décision de transfusion en plus du résultat du Multiplate<sup>®</sup> :

- **l'examen neurologique** et l'importance des lésions à l'imagerie : aucun patient avec un score de Glasgow=15 n'a été transfusé, ainsi qu'aucun patient au-delà de toute ressource thérapeutique.
- **l'indication du traitement AAP** : la transfusion semblait plus libérale en cas de prise d'AAP en prévention primaire et inversement une stratégie plus restrictive était adoptée en présence de patients à haut risque cardiovasculaire notamment les patients coronariens stentés.
- **Le Multiplate<sup>®</sup>** apportait une aide supplémentaire : tous les patients transfusés non opérés avaient un Multiplate<sup>®</sup> en faveur d'un traitement AAP efficace.

Neuf patients (13,4%) ont été transfusés en dehors d'un contexte neurochirurgical. Il s'agissait en majorité de patients traumatisés crâniens avec un score de Glasgow  $\leq 8$ . En se fiant aux recommandations, une transfusion aurait pu être évitée pour 3 d'entre eux car traités par aspirine avec un score de Glasgow  $> 8$  (figure 11), à noter qu'ils ont été pris en charge avant l'édition des recommandations.

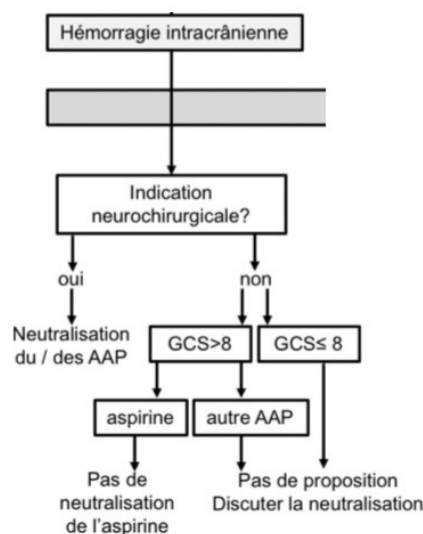


Figure 11. Algorithme de prise en charge des patients selon les recommandations de la SFAR (23)

En reprenant cet algorithme de prise en charge et en y ajoutant le résultat du Multiplate<sup>®</sup>, nous avons représenté la population étudiée sur le diagramme ci-après (figure 12).

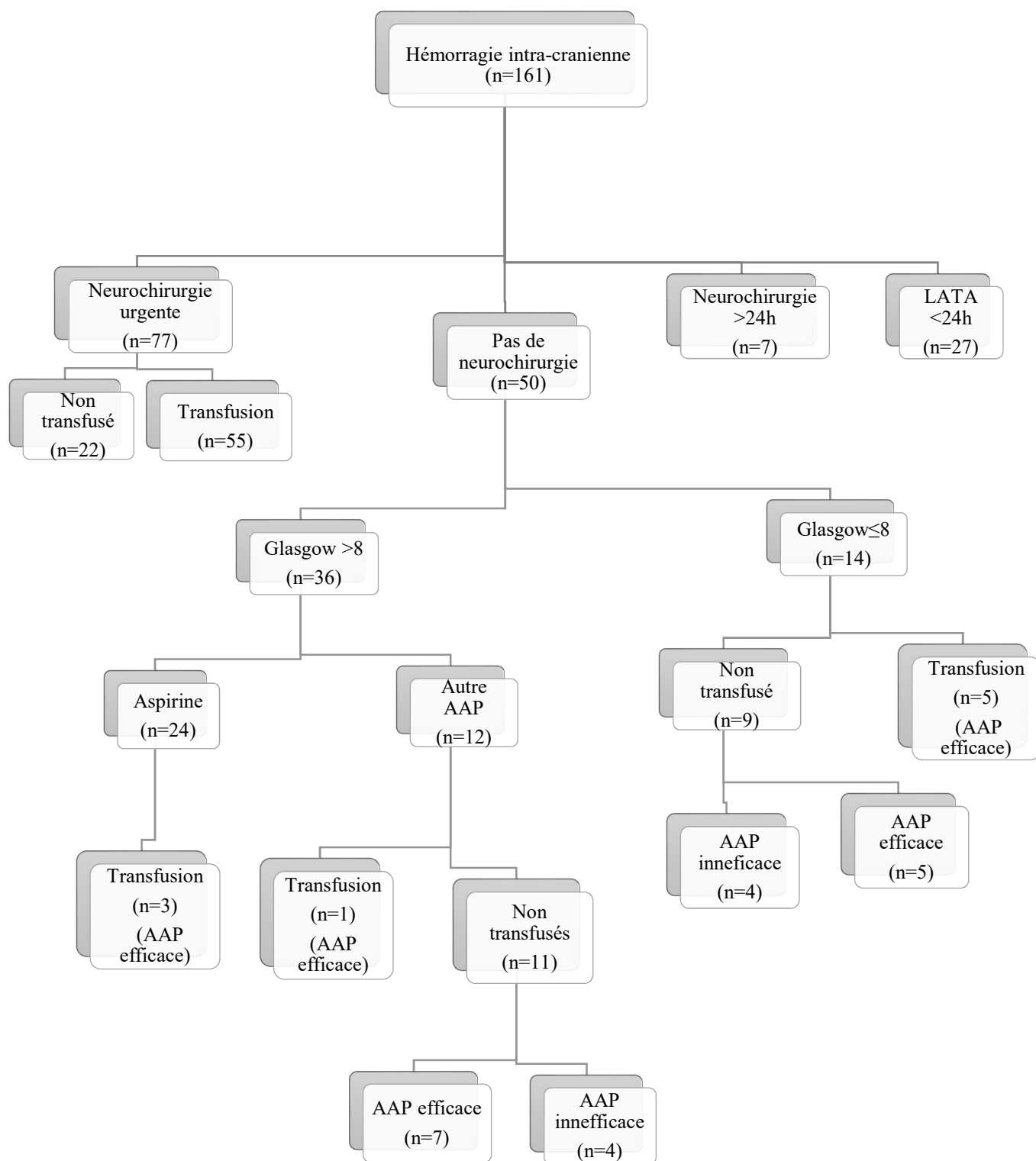
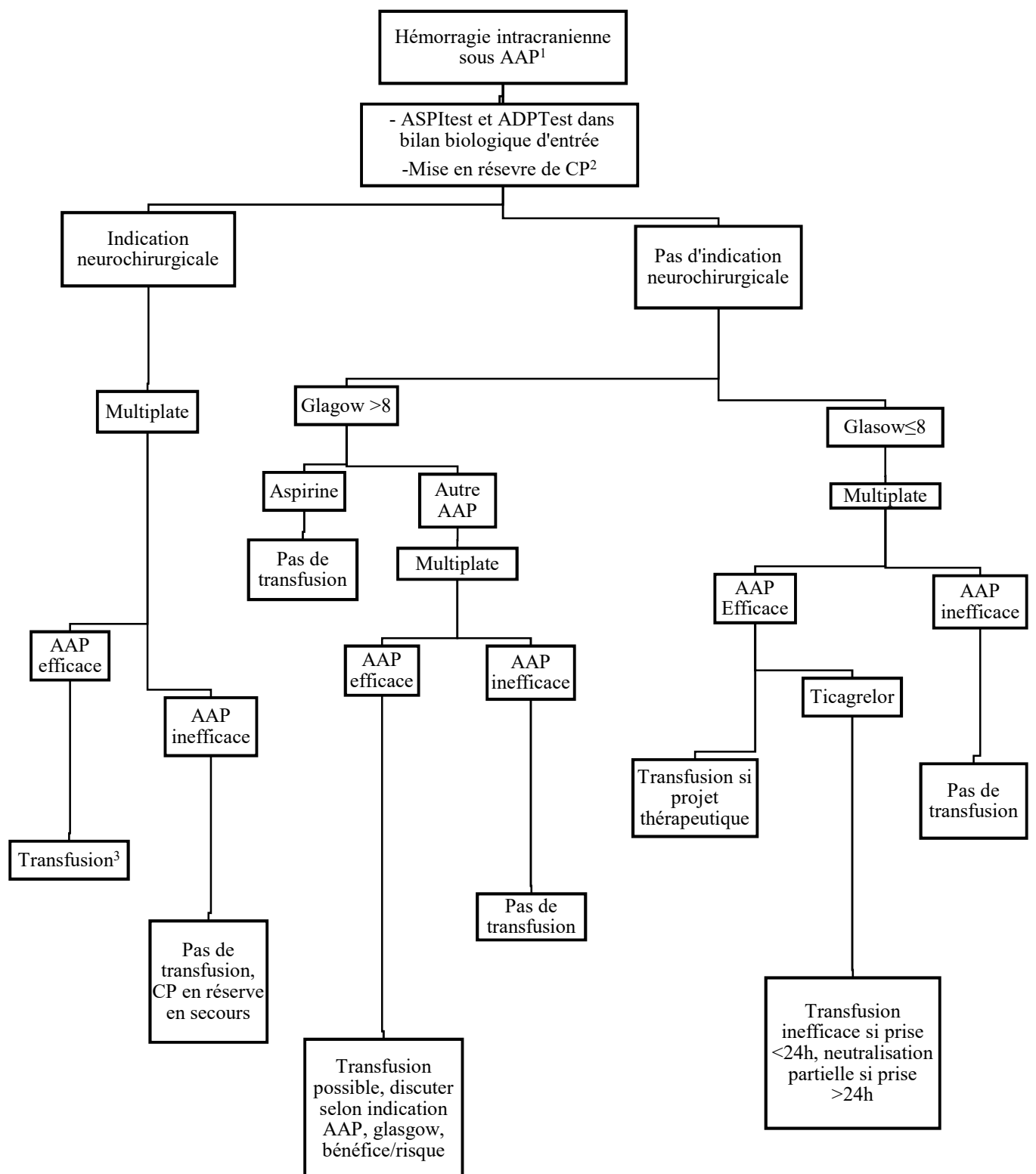


Figure 12. Représentation de la population étudiée selon les paramètres discriminants établis par la SFAR pour orienter ou non la transfusion d'un patient sous AAP avec une hémorragie intracrânienne.

A partir de ces éléments nous avons proposé un algorithme de prise en charge qui prend en compte les recommandations de la SFAR en y intégrant un test fonctionnel plaquettaire, ici le Multiplate<sup>®</sup>.



1 : Antiagrégant plaquettaire. 2 : Concentrés plaquettaires. 3 : Multiplate après transfusion pour monitorer la réversion de l'inhibition plaquettaire.

Dose à transfuser : - Aspirine : 0,5 à 0,7x10<sup>11</sup> pour 10kg de poids (dose standard)

- Clopidogrel : 2x dose standard
- Prasugrel : >2x dose standard
- Ticagrelor : transfusion inefficace si prise <24h, discuter Novoseven (rFVIIa)/ si prise >24h transfusion possible pour neutralisation partielle

## VI Conclusion

Dans la stratégie de prise en charge des patients traités par AAP admis aux urgences pour une hémorragie intracrânienne et nécessitant un geste urgent de neurochirurgie, l'utilisation du Multiplate<sup>®</sup> a permis une économie transfusionnelle pour 27,2% des patients du fait d'un traitement AAP inefficace. D'après nos recommandations françaises, tous ces patients auraient dû être transfusés. Cette stratégie semble ne pas présenter de risque pour le patient et est en accord avec les recommandations de la neurocritical care society. La majorité des patients épargnés étaient sous aspirine (95,2%). Le Multiplate<sup>®</sup> est également utile pour guider la transfusion en dehors du contexte neurochirurgical en association avec d'autres paramètres comme le score de Glasgow, le type d'AAP ou encore l'indication du traitement. La littérature semble en défaveur de la transfusion de plaquettes dans ce contexte. Ces conclusions sont en majorité basées sur des études rétrospectives rendant toute conclusion définitive difficile. Il est envisageable que certains patients puissent avoir le bénéfice d'une transfusion de plaquettes et pas d'autres. L'appréciation de la fonction plaquettaire est un outil qui pourrait permettre d'identifier ces patients. D'après nos résultats la transfusion plaquettaire peut être réservée aux patients dont le test fonctionnel plaquettaire est en faveur d'un traitement efficace et devant subir une intervention neurochirurgicale.

Des études contrôlées de plus grande ampleur sont nécessaires pour confirmer ces résultats. La validation d'un test plaquettaire dans ce contexte et de ces seuils indiquant ou non la transfusion reste à définir afin de standardiser la stratégie.

## VII Bibliographie

1. Zhou Y, Boudreau DM, Freedman AN. Trends in the use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general U.S. population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Jan;23(1):43–50.
2. Giannoudis PV, Harwood PJ, Court-Brown C, Pape HC. Severe and multiple trauma in older patients; incidence and mortality. *Injury.* 2009 Apr;40(4):362–7.
3. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol.* 2007 Jun;6(6):487–93.
4. Ahmed N, Bialowas C, Kuo Y-H, Zawodniak L. Impact of preinjury anticoagulation in patients with traumatic brain injury. *South Med J.* 2009 May;102(5):476–80.
5. 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.
6. Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. 2009;6.
7. 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.
8. 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.
9. Wong DK, Lurie F, Wong LL. The effects of clopidogrel on elderly traumatic brain injured patients. *J Trauma.* 2008 Dec;65(6):1303–8.
10. Fan J-S, Huang H-H, Chen Y-C, Yen DH-T, Kao W-F, Huang M-S, et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med.* 2012 Feb;19(2):133–8.
11. van den Brand CL, Tolido T, Rambach AH, Hunink MGM, Patka P, Jellema K. Systematic Review and Meta-Analysis: Is Pre-Injury Antiplatelet Therapy Associated with Traumatic Intracranial Hemorrhage? *J Neurotrauma.* 2017 01;34(1):1–7.
12. Fabbri A, Servadei F, Marchesini G, Bronzoni C, Montesi D, Arietta L. Antiplatelet therapy and the outcome of subjects with intracranial injury: the Italian SIMEU study. *Crit Care.* 2013;17(2):R53.
13. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. 2009;373:12.

14. 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*. 2009 Jul;40(7):2398–401.
15. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Dinger 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.
16. Kumar MA. Coagulopathy associated with traumatic brain injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Nov;13(11):391.
17. Geeraerts T, Haïk W, Tremey B, Duranteau J, Vigué B. Troubles de la coagulation lors du traumatisme crânio-encéphalique : physiopathologie et conséquences thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2010;29(9):e177–81.
18. Harhangi BS, Kompanje EJO, Leebeek FWG, Maas AIR. Coagulation disorders after traumatic brain injury. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008 Feb;150(2):165–75; discussion 175.
19. Alvikas J, Myers SP, Wessel CB, Okonkwo DO, Joseph B, Pelaez C, et al. A systematic review and meta-analysis of traumatic intracranial hemorrhage in patients taking prehospital antiplatelet therapy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2020;1.
20. Baharoglu MI, Cordonnier C, Salman RA-S, 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. *The Lancet*. 2016 Jun;387(10038):2605–13.
21. Martin A-C, Houssany-Pissot S, Zlotnik D, Taylor G, Godier A. [Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents]. *Rev Med Interne*. 2017 Jul;38(7):467–73.
22. Hindy-François C, Bachelot-Loza C, Le Bonniec B, Grelac F, Dizier B, Godier A, et al. Recombinant activated factor VII does not reduce bleeding in rabbits treated with aspirin and clopidogrel. *Thromb Haemost*. 2010 Oct;104(4):823–30.
23. Godier A, Fontana P, Motte S, Steib A, Bonhomme F, Schlumberger S, et al. Management of antiplatelet therapy in patients undergoing elective invasive procedures. Proposals from the French Working Group on perioperative haemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and haemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2018 Aug;37(4):379–89.
24. Hansson EC, Shams Hakimi C, Åström-Olsson K, Hesse C, Wallén H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo platelet supplementation on platelet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth*. 2014 Mar 1;112(3):570–5.
25. Taylor G, Osinski D, Thevenin A, Devys J-M. Is platelet transfusion efficient to restore platelet reactivity in patients who are responders to aspirin and/or clopidogrel before emergency surgery? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 May;74(5):1367–9.

26. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet Lond Engl.* 1996 Nov 16;348(9038):1329–39.
27. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7):494–502.
28. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, Montalescot G, Riesmeyer J, Weerakkody G, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the TRial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). *Am Heart J.* 2006 Oct;152(4):627–35.
29. Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the anti-platelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):521–8.
30. Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, Pfluecke C, Ende G, Christoph M, et al. Reversal of the platelet inhibitory effect of the P2Y12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: a new approach to an old issue. *Clin Res Cardiol Off J Ger Card Soc.* 2017 Nov;106(11):868–74.
31. O'Connor Stephen A., Amour Julien, Mercadier Anne, Martin Réjane, Kerneis Mathieu, Abtan Jérémie, et al. Efficacy of Ex Vivo Autologous and In Vivo Platelet Transfusion in the Reversal of P2Y12 Inhibition by Clopidogrel, Prasugrel, and Ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015 Nov 1;8(11):e002786.
32. Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs.* 2013 Oct;73(15):1681–709.
33. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Clinical Efficacy, and Safety. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2014;34(10):1077–90.
34. Storey RF, Bliden KP, Ecob R, Karunakaran A, Butler K, Wei C, et al. Earlier recovery of platelet function after discontinuation of treatment with ticagrelor compared with clopidogrel in patients with high antiplatelet responses. *J Thromb Haemost JTH.* 2011 Sep;9(9):1730–7.
35. Zafar M, Urooj, Smith Donald A., Baber Usman, Sartori Samantha, Chen Kevin, Lam David W., et al. Impact of Timing on the Functional Recovery Achieved With Platelet Supplementation After Treatment With Ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017 Aug 1;10(8):e005120.
36. Martin A-C, Berndt C, Calmette L, Philip I, Decouture B, Gaussem P, et al. The effectiveness of platelet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of platelet aggregation: An in-vitro study. *Eur J Anaesthesiol.* 2016 May;33(5):361–7.
37. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002 Jan 12;324(7329):71–86.

38. Weber A-A, Przytulski B, Schanz A, Hohlfeld T, Schrör K. Towards a definition of aspirin resistance: a typological approach. *Platelets*. 2002 Feb;13(1):37–40.
39. Maree AO, Curtin RJ, Chubb A, Dolan C, Cox D, O'Brien J, et al. Cyclooxygenase-1 haplotype modulates platelet response to aspirin. *J Thromb Haemost JTH*. 2005 Oct;3(10):2340–5.
40. Fan L, Cao J, Liu L, Li X, Hu G, Hu Y, et al. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2013;59(2):122–31.
41. Weng Z, Li X, Li Y, Lin J, Peng F, Niu W. The association of four common polymorphisms from four candidate genes (COX-1, COX-2, ITGA2B, ITGA2) with aspirin insensitivity: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(11):e78093.
42. Liu L, Gao Y-H, Cao J, Zhang H-X, Fan L, Hu G-L, et al. High prevalence of aspirin resistance in elderly patients with cardiovascular disease and metabolic syndrome. *J Geriatr Cardiol JGC*. 2016 Sep;13(6):531–6.
43. Kasmeridis C, Apostolakis S, Lip GYH. Aspirin and aspirin resistance in coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Apr;13(2):242–50.
44. Ertugrul DT, Tural E, Yildiz M, Akin O, Yalçın AA, Ure OS, et al. Aspirin resistance is associated with glycemic control, the dose of aspirin, and obesity in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2897–901.
45. Meek IL, Vonkeman HE, Kasemier J, Movig KLL, van de Laar M a. FJ. Interference of NSAIDs with the thrombocyte inhibitory effect of aspirin: a placebo-controlled, ex vivo, serial placebo-controlled serial crossover study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):365–71.
46. Kuliczowski W, Witkowski A, Polonski L, Watala C, Filipiak K, Budaj A, et al. Interindividual variability in the response to oral antiplatelet drugs: a position paper of the Working Group on antiplatelet drugs resistance appointed by the Section of Cardiovascular Interventions of the Polish Cardiac Society, endorsed by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):426–35.
47. 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.
48. Ray S. Clopidogrel resistance: The way forward. *Indian Heart J*. 2014 Sep;66(5):530–4.
49. Bonello L, Tantry US, Marcucci R, Blindt R, Angiolillo DJ, Becker R, et al. Consensus and future directions on the definition of high on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 14;56(12):919–33.
50. Sibbing D, Byrne RA, Bernlochner I, Kastrati A. High platelet reactivity and clinical outcome - fact and fiction. *Thromb Haemost*. 2011 Aug;106(2):191–202.

51. Bernlochner I, Steinhubl S, Braun S, Morath T, Jaitner J, Stegherr J, et al. Association between inflammatory biomarkers and platelet aggregation in patients under chronic clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2010 Dec;104(6):1193–200.
52. Geisler T, Anders N, Paterok M, Langer H, Stellos K, Lindemann S, et al. Platelet response to clopidogrel is attenuated in diabetic patients undergoing coronary stent implantation. *Diabetes Care.* 2007 Feb;30(2):372–4.
53. Serebruany V, Cherala G, Williams C, Surigin S, Booze C, Kuliczowski W, et al. Association of platelet responsiveness with clopidogrel metabolism: role of compliance in the assessment of “resistance.” *Am Heart J.* 2009 Dec;158(6):925–32.
54. 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.
55. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045–57.
56. Birkeland K, Parra D, Rosenstein R. Antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: focus on ticagrelor. *J Blood Med.* 2010 Sep 1;1:197–219.
56. Quidley AM, Whyte K. 156: Ticagrelor resistance detected by thromboelastography in a cardiac surgery patient. *Crit Care Med.* 2018 Jan;46(1):61.
58. Thomas MR, Storey RF. Clinical significance of residual platelet reactivity in patients treated with platelet P2Y12 inhibitors. *Vascul Pharmacol.* 2016;84:25–7.
59. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care.* 2019 Mar 27;23(1):98.
60. Paniccia R, Antonucci E, Maggini N, Romano E, Gori AM, Marcucci R, et al. Assessment of Platelet Function on Whole Blood by Multiple Electrode Aggregometry in High-Risk Patients With Coronary Artery Disease Receiving Antiplatelet Therapy. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(6):834–42.
60. Ulehlova J, Slavik L, Krcova V, Hutyra M, Galuszka J, Indrak K. The assessment of aspirin resistance by using light transmission and multiple electrode aggregometry. *Int J Lab Hematol.* 2011;33(3):305–9.
62. Pedersen SB, Grove EL, Nielsen HL, Mortensen J, Kristensen SD, Hvas A-M. Evaluation of aspirin response by Multiplate whole blood aggregometry and light transmission aggregometry. *Platelets.* 2009 Sep;20(6):415–20.
63. Beckerath N von, Kastrati A, Schömig A, Mehilli J, Vogt W, Jawansky S, et al. Assessment of ADP-induced platelet aggregation with light transmission aggregometry and multiple electrode platelet aggregometry before and after clopidogrel treatment. *Thromb Haemost.* 2017;99(01):121–6.

64. Dyszkiewicz-Korpanty A, Olteanu H, Frenkel EP, Sarode R. Clopidogrel anti-platelet effect: an evaluation by optical aggregometry, impedance aggregometry, and the platelet function analyzer (PFA-100). *Platelets*. 2007 Nov;18(7):491–6.
65. Velik-Salchner C, Maier S, Innerhofer P, Streif W, Klingler A, Kolbitsch C, et al. Point-of-care whole blood impedance aggregometry versus classical light transmission aggregometry for detecting aspirin and clopidogrel: the results of a pilot study. *Anesth Analg*. 2008 Dec;107(6):1798–806.
66. Beynon C, Scherer M, Jakobs M, Jung C, Sakowitz OW, Unterberg AW. Initial experiences with Multiplate® for rapid assessment of antiplatelet agent activity in neurosurgical emergencies. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(10):2003–8.
67. Briggs A, Gates JD, Kaufman RM, Calahan C, Gormley WB, Havens JM. Platelet dysfunction and platelet transfusion in traumatic brain injury. *J Surg Res*. 2015;193(2):802–6.
68. Li X, Sun Z, Zhao W, Zhang J, Chen J, Li Y, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*. 2013 Jan;118(1):94–103.
69. Bonhomme F. [The role of point-of-care platelet function testing in guiding platelet transfusion]. *Transfus Clin Biol J Soc Francaise Transfus Sang*. 2016 Nov;23(4):202–4.
70. Chen L, Bracey AW, Radovancevic R, Cooper JR, Collard CD, Vaughn WK, et al. Clopidogrel and bleeding in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Sep;128(3):425–31.
71. Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012 Sep;117(3):531–47.
72. Corredor C, Wasowicz M, Karkouti K, Sharma V. The role of point-of-care platelet function testing in predicting postoperative bleeding following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2015 Jun;70(6):715–31.
73. Frontera JA, Lewin III JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for Reversal of Antithrombotics in Intracranial Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2016 Feb 1;24(1):6–46.
74. Pelaez CA, Spilman SK, Bell CT, Eastman DK, Sidwell RA. Not all head injured patients on antiplatelet drugs need platelets: Integrating platelet reactivity testing into platelet transfusion guidelines. *Injury*. 2019 Jan;50(1):73–8.
75. Guillotte AR, Herbert JP, Madsen R, Hammer RD, Litofsky NS. Effects of platelet dysfunction and platelet transfusion on outcomes in traumatic brain injury patients. *Brain Inj*. 2018 Dec 6;32(13–14):1849–57.
76. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, Murray GD, Teasdale GM, Hope DT, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in

- Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2005 Feb 29;365(9457):387–97.
77. Mendelow AD, Gregson BA, Rowan EN, Murray GD, Gholkar A, Mitchell PM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial lobar intracerebral haematomas (STICH II): a randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2013 Aug 3;382(9890):397–408.
  78. 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.* 2013;32(7):706–10.
  79. 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.
  80. Washington CW, Schuerer DJE, Grubb RL. Platelet Transfusion: An Unnecessary Risk for Mild Traumatic Brain Injury Patients on Antiplatelet Therapy: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2011 Aug;71(2):358–63.
  81. 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.
  82. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, Trenk D, Gulba D, Kiss RG, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014 Jan;35(4):209–15.
  83. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong Y-H, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 17;62(24):2261–73.
  84. Aradi D, Collet J-P, Mair J, Plebani M, Merkely B, Jaffe AS, et al. Platelet function testing in acute cardiac care - is there a role for prediction or prevention of stent thrombosis and bleeding? *Thromb Haemost.* 2015 Feb;113(2):221–30.
  85. Jámbor C, Weber CF, Gerhardt K, Dietrich W, Spannagl M, Heindl B, et al. Whole Blood Multiple Electrode Aggregometry Is a Reliable Point-of-Care Test of Aspirin-Induced Platelet Dysfunction. *Anesth Analg.* 2009 Jul;109(1):25–31.
  86. Calatzis A, Rahe-Meyer N, Theisen F, Spannagl M. Detection of aspirin and clopidogrel using multiple electrode aggregometry: 6AP1-10. *Eur J Anaesthesiol EJA.* 2007 Jun;24:67.
  87. Koziński M, Ostrowska M, Adamski P, Sikora J, Sikora A, Karczmarzka-Wódzka A, et al. Which platelet function test best reflects the in vivo plasma concentrations of ticagrelor and its active metabolite?: The HARMONIC study. *Thromb Haemost.* 2016 Nov;116(12):1140–9.

88. Sibbing D, Braun S, Morath T, Mehilli J, Vogt W, Schömig A, et al. Platelet Reactivity After Clopidogrel Treatment Assessed With Point-of-Care Analysis and Early Drug-Eluting Stent Thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(10):849–56.
88. Sibbing D, Schulz S, Braun S, Morath T, Stegherr J, Mehilli J, et al. Antiplatelet effects of clopidogrel and bleeding in patients undergoing coronary stent placement. *J Thromb Haemost*. 2010;8(2):250–6.
90. Lindblad C, Thelin EP, Nekludov M, Frostell A, Nelson DW, Svensson M, et al. Assessment of Platelet Function in Traumatic Brain Injury-A Retrospective Observational Study in the Neuro-Critical Care Setting. *Front Neurol*. 2018;9:15.
91. Choi PA, Parry PV, Bauer JS, Zusman BE, Panczykowski DM, Puccio AM, et al. Use of Aspirin and P2Y12 Response Assays in Detecting Reversal of Platelet Inhibition With Platelet Transfusion in Patients With Traumatic Brain Injury on Antiplatelet Therapy: Neurosurgery. 2016 Aug;1.
92. Bachelani AM, Bautz JT, Sperry JL, Corcos A, Zenati M, Billiar TR, et al. Assessment of platelet transfusion for reversal of aspirin after traumatic brain injury. *Surgery*. 2011;150(4):836–43.
93. Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of platelet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):196–7.
94. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, Jennings LK, Xu S, Arnold SE, et al. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *N Engl J Med*. 2019 May 9;380(19):1825–33.
95. Abaci A, Yilmaz Y, Caliskan M, Bayram F, Cetin M, Unal A, et al. Effect of increasing doses of aspirin on platelet function as measured by PFA-100 in patients with diabetes. *Thromb Res*. 2005;116(6):465–70.
96. von Pape K-W, Strupp G, Bonzel T, Bohner J. Effect of compliance and dosage adaptation of long term aspirin on platelet function with PFA-100 in patients after myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2005 Oct;94(4):889–91.
97. Lee P-Y, Chen W-H, Ng W, Cheng X, Kwok JY-Y, Tse H-F, et al. Low-dose aspirin increases aspirin resistance in patients with coronary artery disease. *Am J Med*. 2005 Jul;118(7):723–7.
98. Siller-Matula JM, Hintermeier A, Kastner J, Kreiner G, Maurer G, Kratochwil C, et al. Distribution of clinical events across platelet aggregation values in all-comers treated with prasugrel and ticagrelor. *Vascul Pharmacol*. 2016 Apr;79:6–10.
99. Alexopoulos D, Stavrou K, Koniari I, Gkizas V, Perperis A, Kontoprias K, et al. Ticagrelor vs prasugrel one-month maintenance therapy: impact on platelet reactivity and bleeding events. *Thromb Haemost*. 2014 Sep 2;112(3):551–7.
100. Storey RF, Angiolillo DJ, Patil SB, Desai B, Ecob R, Husted S, et al. Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATElet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Oct 26;56(18):1456–62.

101. Baschin M, Selleng S, Hummel A, Diedrich S, Schroeder HW, Kohlmann T, et al. Preoperative platelet transfusions to reverse antiplatelet therapy for urgent non-cardiac surgery: an observational cohort study. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):709–17.

Ce travail fera l'objet d'une présentation au congrès 2020 de la SFAR :



Cher(e) Hendrik WILLEMSE,

Vous avez soumis un résumé dans le cadre du Congrès 2020 de la SFAR qui se tiendra à Paris du 24 au 26 septembre 2020 et nous vous en remercions.

Nous avons le plaisir de vous annoncer que votre résumé intitulé :

SFAR202000320

Multiple electrode aggregometry and platelet transfusion savings in patients on antiplatelet medication requiring urgent neurosurgical intervention. a été accepté en tant que e-poster.

## VIII Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

## **Intérêts du Multiplate® dans la gestion des hémorragies intracrâniennes du patient traité par agents antiplaquettaires**

**Résumé :** Les agents antiplaquettaires (AAP) sont utilisés pour la prévention des maladies cardiovasculaires. Ils sont associés à un risque accru d'hémorragie intracrânienne (HIC) après un traumatisme crânien et une progression des saignements après HIC spontanée. La transfusion de plaquettes est la seule option thérapeutique en cas d'hémorragie grave mais son bénéfice reste controversé. Environ 30 % des patients traités sont résistants à leur AAP. Le Multiplate® évalue l'efficacité d'un AAP, normal, il questionne la responsabilité de l'AAP dans l'hémorragie et donc le bénéfice de la transfusion plaquettaire. L'objectif était de montrer que l'utilisation du Multiplate® pour les patients traités par AAP avant une neurochirurgie urgente réduisait la transfusion de plaquettes. **Méthodes :** Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle. Tous les adultes sous AAP avec HIC nécessitant une prise en charge neurochirurgicale et ayant un Multiplate® ont été inclus. Nous avons estimé que la réduction transfusionnelle serait corrélée avec le taux de patient résistant aux AAP dans la population générale, soit 30 %. Les patients ont été comparés selon leur statut transfusé ou non transfusé. La sécurité a été évaluée en suivant l'évolution des patients notamment la survenue d'une complication hémorragique. Une régression logistique a été effectuée pour identifier des potentiels facteurs associés à une complication hémorragique. **Résultats :** 77 patients ont été inclus en 2 ans. Une transfusion a été épargnée pour 21 patients (27,2 %) du fait d'un AAP inefficace. Ce résultat est conforme à notre hypothèse d'une réduction d'environ 30 % des transfusions. L'évolution des patients était similaire dans le groupe transfusé et non-transfusé. **Conclusion :** Un protocole transfusionnelle utilisant le Multiplate® a épargné une transfusion chez près d'un tiers des patients traités par AAP admis pour une HIC et nécessitant une neurochirurgie urgente. Cette stratégie est sûre et reflète les recommandations actuelles qui tendent à optimiser la neutralisation des AAP.

### **Utility of platelet function assessment using multiple electrode aggregometry for patients on antiplatelet medication with spontaneous or traumatic intracerebral hemorrhage.**

**Abstract:** Antiplatelet therapy are widely used for prevention of cardiovascular related morbidity. APT is associated with greater risk of intracranial hemorrhage (ICH) after head trauma, also in bleeding progression in traumatic or spontaneous ICH. Platelet transfusion is the only therapeutic option for severe bleeding but its benefit remains controversial. Around 30% of treated patients are resistant to their APT. Multiplate® allows assessment of APT effectiveness. A normal Multiplate® questions the responsibility of APT in the hemorrhage and thus the benefit of platelet transfusion. The aim was to demonstrate that using Multiplate® for patients on APT with ICH requiring urgent neurosurgical procedure reduced platelet transfusion. **Methods:** This was a retrospective, observational study. All adults on APT with ICH requiring urgent neurosurgical procedure were included. They all had a Multiplate® to assess platelet function. We estimated that platelet transfusion reduction would correlate with APT non responsive rate in general population, approximately 30%. Surgical patients were compared according to their transfused or non-transfused status and safety of this targeted transfusion strategy was validated with patient's outcome including occurrence of a bleeding complication. A logistic regression was performed to identify potential factors associated with hemorrhagic complication. **Results:** Over the 2 years study period, 77 patients on APT with ICH, underwent urgent neurosurgical procedure. Among these patients, platelet transfusion saving was possible for 21 patients (27.2%) due to an ineffective APT. This results is in accordance to our hypothesis of approximately 30% transfusion reduction. Occurrence of bleeding complication, hospital length of stay and in-hospital mortality were similar in the transfused and non-transfused group. **Conclusion:** A targeted transfusion strategy using Multiplate® has reduced platelet use in nearly one-third of patients on APT admitted for ICH and requiring urgent neurosurgical intervention. This strategy is safe for patients and reflects current guidelines that aim to optimize APT neutralization.

Mots clefs : Hémorragie intracrânienne, neurochirurgie, agents antiplaquettaires, test fonctionnel plaquettaire, multiplate, transfusion plaquettaire.

Discipline : Anesthésie-Réanimation Coordonnées : Service d'Anesthésie-Réanimation Pellegrin Tripode, Pr Matthieu Biais (chef de pôle), CHU Bordeaux, place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux.