

Gestion des agents antiplaquettaires en cas de procédure invasive non programmée ou d'hémorragie. Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR)[☆]

Anne Godier^{1,2}, Delphine Garrigue^{3,4}, Dominique Lasne⁵, Pierre Fontana^{6,7}, Fanny Bonhomme⁸, Jean-Philippe Collet⁹, Emmanuel de Maistre¹⁰, Brigitte Ickx¹¹, Yves Gruel¹², Mikael Mazighi^{13,14}, Philippe Nguyen¹⁵, André Vincentelli^{16,17,18}, Pierre Albaladejo¹⁹, Thomas Lecompte^{6,7}, Membres du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP), S. Belisle²⁰, N. Blais²¹, A. Borel-Derlon²², J.Y. Borg²³, J.-L. Bosson²⁴, A. Cohen²⁵, D. Faraoni²⁶, D. Garrigue Huet²⁷, J. Guay²⁰, J.F. Hardy²⁰, Y. Huet²⁵, S. Laporte²⁸, J.H. Levy²⁹, J. Llau³⁰, G. Le Gal³¹, S. Lessire³², D. Longrois³³, S. Madi-Jebara³⁴, E. Marret³³, J.L. Mas³⁵, G. Meyer³⁶, P. Mismetti³⁷, P.E. Morange³⁸, S. Motte³⁹, F. Mullier⁴⁰, N. Nathan⁴¹, Y. Ozier⁴², G. Pernod²⁴, N. Rosencher³³, S. Roullet⁴³, P.M. Roy⁴⁴, C.M. Samama³³, S. Schlumberger⁴⁵, J.F. Schved⁴⁶, P. Sié⁴⁷, A. Steib⁴⁸, S. Susen⁴⁹, E. van Belle⁵⁰, P. van Der Linden⁵¹, P. Zufferey⁵²

Disponible sur internet le :

1. Fondation Adolphe-de-Rothschild, département d'anesthésie-réanimation, 29, rue Manin, 75019, Paris, France
2. Université Paris Descartes, faculté de pharmacie, Inserm UMR5 1140, 4, avenue de l'Observatoire, 75006 Paris, France
3. CHU de Lille, pôle d'anesthésie-réanimation, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
4. CHU de Lille, pôle de l'urgence, 2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille, France
5. AP-HP, hôpital Necker, laboratoire central d'hématologie, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France
6. Hôpitaux universitaires de Genève, département de spécialités de médecine, service d'angiologie et d'hémostase, Genève, Suisse
7. Université de Genève, faculté de médecine, Geneva platelet group, Genève, Suisse
8. Hôpitaux universitaires de Genève, département d'anesthésiologie, de pharmacologie et de soins intensifs, Genève, Suisse
9. AP-HP, Sorbonne universités Paris 06 (UPMC), hôpital Pitié-Salpêtrière, ACTION Study Group, Inserm UMR_S 1166, institut de cardiologie, département de cardiologie, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
10. CHU Dijon-Bourgogne, plateau technique de biologie, service d'hématologie biologique – secteur Hémostase, 5, boulevard Jeanne-d'Arc, 21000 Dijon, France

[☆] Ce texte a été publié en anglais dans *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine* et le sera également dans *Archives of Cardiovascular Diseases*.

A. Godier, D. Garrigue, D. Lasne, P. Fontana, F. Bonhomme, J-P Collet, et al.

11. Hôpital Erasme, département d'anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique
12. Hôpital universitaire de Tours, département d'hématologie-hémostase, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours, France
13. Fondation Adolphe-de-Rothschild, département de neuroradiologie interventionnelle, 29, rue Manin, 75019 Paris, France
14. Hôpital Bichat, Inserm U 1148, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris, France
15. CHU de Reims, pôle de biologie, service d'hématologie biologique, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France
16. University of Lille, Inserm U1011-EGID, 42, rue Paul-Duez, 59000 Lille, France
17. Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Professeur-Calmette, 59000 Lille, France
18. CHU de Lille, pôle de chirurgie cardiaque, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
19. Université Grenoble-Alpes, département d'anesthésie-réanimation, THEMAS, TIMC, UMR, CNRS 5525, 38000 Grenoble, France
20. Anesthésie, Montréal, Canada
21. Hématologie-hémostase, Montréal, Canada
22. Hématologie-hémostase, Caen, France
23. Hémostase, Rouen, France
24. Médecine vasculaire, Grenoble, France
25. Cardiologie, Paris, France
26. Anesthésie-réanimation, Toronto, Canada
27. Anesthésie-réanimation, Lille, France
28. Pharmacologie, Saint-Étienne, France
29. Anesthésie-réanimation, Durham, États-Unis
30. Anesthésie, Valence, Espagne
31. Médecine vasculaire, Ottawa, Canada
32. Anesthésie, Namur, Belgique
33. Anesthésie-réanimation, Paris, France
34. Anesthésie, Beyrouth, Liban
35. Neurologie, Paris, France
36. Pneumologie, Paris, France
37. Pharmacologie clinique, Saint-Étienne, France
38. Hématologie, Marseille, France
39. Pathologie vasculaire, Bruxelles, Belgique
40. Hématologie, Namur, Belgique
41. Anesthésie-réanimation, Limoges, France
42. Anesthésie-réanimation, Brest, France
43. Anesthésie-réanimation, Bordeaux, France
44. Médecine d'urgence, Angers, France
45. Anesthésie-réanimation, Suresnes, France
46. Hématologie, Montpellier, France
47. Hématologie, Toulouse, France
48. Anesthésie-réanimation, Strasbourg, France
49. Hématologie transfusion, Lille, France
50. Cardiologie, Lille, France
51. Anesthésie-réanimation, Bruxelles, Belgique
52. Anesthésie-réanimation, Saint-Étienne, France

Correspondance :

Anne Godier, Université Paris Descartes, faculté de pharmacie, Inserm UMRS 1140, Paris, France.
anne.godier@aphp.fr

Mots clés

Agents antiplaquettaires
Chirurgie
Hémorragie
Thrombose
Transfusion plaquettaire
Facteur VII activé
recombinant

Résumé

Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) en collaboration avec la Société française d'anesthésie et de réanimation (SFAR) ont fait des propositions sur la gestion des agents antiplaquettaires (AAP) en cas de procédure invasive non programmée ou d'hémorragie. Ces propositions ont été discutées puis validées par un vote, elles font toutes l'objet d'un accord fort. La gestion des AAP en urgence nécessite de prendre en compte leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, d'évaluer l'affaiblissement de la compétence hémostatique liée aux AAP et le risque hémorragique qu'il entraîne. Les tests fonctionnels plaquettaires peuvent aider à cette évaluation. Lorsque le risque hémorragique lié aux AAP est susceptible d'aggraver le pronostic, la neutralisation des AAP doit être envisagée, en prenant en compte l'efficacité des moyens de neutralisation (qui sont limités pour le prasugrel et le ticagrelor) mais aussi les risques associés

à ces moyens. Ceux-ci incluent la transfusion plaquettaire, à des doses adaptées à l'AAP considéré, et les agents hémostatiques (facteur VII activé recombinant et acide tranexamique). Pour les procédures invasives non programmées, le report de quelques jours, voire de quelques heures, doit être envisagé lorsqu'il ne compromet pas le pronostic vital ou fonctionnel du patient, jusqu'à élimination ou diminution suffisante de l'effet de l'AAP ou de son métabolite actif.

Keywords

Antiplatelet agents
Surgery
Invasive procedures
Bleeding
Thrombosis
Platelet transfusion
rFVIIa

■ Summary

Management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications: 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 of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR)

The French Working Group on Perioperative Haemostasis (GIHP) and the French Study Group on Haemostasis and Thrombosis (GFHT) in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) drafted up-to-date proposals on the management of antiplatelet therapy for non-elective invasive procedures or bleeding complications. The proposals were discussed and validated by a vote; all proposals could be assigned with a high strength. Management of oral antiplatelet agents (APA) in emergency requires knowledge on their pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters, evaluation of the degree of the alteration of haemostatic competence and the associated bleeding risk. Platelet function testing may be considered. When APA-induced bleeding risk may worsen the prognosis, measures should be taken to neutralise antiplatelet therapy by considering not only the efficacy of available means (which can be limited for prasugrel and even more for ticagrelor) but also the risks that these means expose the patient to. The measures include platelet transfusion at the appropriate dose and haemostatic agents (tranexamic acid; rFVIIa for ticagrelor). When possible, postponing non-elective invasive procedures at least for a few hours until the elimination of the active compound (which could compromise the effect of transfused platelets) or if possible a few days (reduction of the effect of APA) should be considered.

Introduction

Les agents antiplaquettaires (AAP) oraux sont un des piliers de la prise en charge de la maladie athéromateuse en particulier dans la prévention des récives d'accidents aigus athérothrombotiques.

Les procédures invasives non programmées ou la survenue d'hémorragies sous mono- ou bithérapie antiplaquettaire sont fréquentes. Leur prise en charge nécessite chaque fois d'évaluer l'affaiblissement de la compétence hémostatique liée au traitement antiplaquettaire et le risque hémorragique qu'il entraîne. Lorsque ce risque est susceptible d'aggraver le pronostic, il convient de tenter de neutraliser (terme défini plus loin) le traitement antiplaquettaire, en prenant en compte non seulement l'efficacité des moyens disponibles mais aussi les risques que ces moyens font encourir au patient. Pour les procédures invasives non programmées, il convient aussi d'envisager la possibilité de repousser de quelques jours, voire de quelques heures, la procédure jusqu'à élimination ou diminution suffisante de l'effet de l'AAP ou de son métabolite actif.

La prise en charge en urgence des patients traités par AAP est mal codifiée. Le Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire

(GIHP) et le Groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose (GFHT) ont mené une réflexion commune pour faire des propositions sur la gestion des AAP en cas de procédure invasive non programmée ou d'hémorragie. Ce travail est la suite des propositions publiées en 2018 concernant la gestion des AAP pour une procédure invasive programmée.

Les différentes parties de ce texte ont été attribuées à des groupes de travail, constitués de membres du GIHP et/ou du GFHT. Chacun des groupes a fait une recherche bibliographique à partir du moteur de recherche de PubMed, avec les mots-clés adéquats, recherche complétée par d'autres membres du groupe selon leurs archives et recherches dites manuelles. Puis chaque groupe a rédigé un texte et fait des propositions argumentées par les données de la littérature. Puis, les autres groupes ont relu, discuté et modifié ces propositions, qui ont ensuite été soumises à l'analyse critique de l'ensemble du GIHP et de membres du GFHT. Enfin, ces propositions ont été validées par un vote ($n = 38$), déterminant ainsi la force de chacune des propositions. Pour retenir une proposition sur un critère, au moins 50 % des membres devaient exprimer leur accord (pour qu'un accord soit fort, le seuil a été placé à 70 %), tandis que

TABLEAU I

Propriétés pharmacologiques des principaux AAP oraux [2,3]

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 ₁₂ de l'ADP	Inhibiteur irréversible du récepteur plaquettaire P2Y ₁₂ de l'ADP	Inhibiteur réversible du récepteur plaquettaire P2Y ₁₂ de l'ADP
Dose d'entretien	75-300 mg/j	75 mg × 1/j	10 mg × 1/j	90 mg × 2/j
Pic du principe actif	15-40 min	30-60 min	30 min	1,5-3 h
Demi-vie des principes actifs ¹	15-20 min	30 min	3,7 h	Ticagrelor : 6,7-9,1 h ; 1 ^{er} métabolite : 8,5-12,4 h

AAP : agents antiplaquettaires.

¹Voir le texte pour les intervalles de temps à prendre en compte après administration de l'AAP pendant lequel les plaquettes transfusées sont susceptibles d'être inhibées, ce qui compromettrait l'efficacité de la transfusion plaquettaire [4].

moins de 20 % d'entre eux pouvaient exprimer leur opposition. En l'absence d'accord, les propositions étaient reformulées et soumises à nouveau au vote dans l'objectif d'obtenir un meilleur accord éventuel. Ces propositions ont été faites en collaboration avec la Société française d'anesthésie-réanimation (SFAR).

Préambule sur les AAP

Les quatre principaux AAP oraux ont deux cibles moléculaires pharmacologiques distinctes : l'aspirine inhibe l'enzyme cyclooxygénase 1 (COX-1) et donc la synthèse de thromboxane A₂, tandis que le clopidogrel, le prasugrel (deux thiénopyridines) et le ticagrelor inhibent l'un des récepteurs plaquettaires de l'adénosine diphosphate (ADP), le récepteur P2Y₁₂ (*tableau I*) [1]. Ils ont une action irréversible, à l'exception du ticagrelor. Il n'existe pas au moment de l'écriture de ce texte d'antidote disponible pour les AAP.

Le thromboxane A₂ et l'ADP sont des activateurs plaquettaires ayant des récepteurs spécifiques. Ils proviennent essentiellement des plaquettes activées par le collagène du sous-endothélium exposé après lésion vasculaire et les premières traces de thrombine. Ils constituent des voies d'amplification de l'activation et de l'agrégation plaquettaires.

Dans certaines conditions (combinaison d'activateurs, concentrations élevées des activateurs forts que sont la thrombine et le collagène), les réponses plaquettaires (dont l'agrégation) dépendent moins voire pas du tout du système d'amplification reposant sur le thromboxane A₂ ni de celui reposant sur l'ADP. Par conséquent ces réponses ne sont que partiellement (voire pas du tout) inhibées par l'aspirine, ou par un inhibiteur même puissant du récepteur P2Y₁₂, ou par l'association des deux.

L'inhibition de la synthèse de thromboxane A₂ par l'aspirine et l'inhibition du récepteur P2Y₁₂ par une thiénopyridine (mais pas par le ticagrelor) sont irréversibles, mais de façon différente, ce qui impacte la gestion de la transfusion plaquettaire :

- avec l'aspirine l'inhibition est presque totale, tandis que celle induite par une thiénopyridine est toujours partielle (d'autant plus que l'activation plaquettaire par l'ADP passe aussi par un autre récepteur – P2Y₁) ;
- pour la première situation, une récupération partielle de synthèse de thromboxane A₂ par une fraction de plaquettes non inhibées, endogènes et nouvelles ou apportées par transfusion, peut stimuler pleinement les plaquettes adjacentes, endogènes, plus anciennes et irréversiblement inhibées par l'aspirine ; tandis que pour la seconde, seule la fraction de plaquettes nouvelles non inhibées par une thiénopyridine peut être pleinement activée par l'ADP.

Enfin il est important de noter que pour qu'un saignement s'arrête, il faut et il suffit que des plaquettes soient recrutées avec la constitution d'un agrégat de volume suffisant pour colmater la brèche en un temps raisonnable, ce qui ne nécessite pas que toutes les plaquettes en circulation soient pleinement fonctionnelles.

Place des tests fonctionnels plaquettaires

Quels sont les principaux tests disponibles ?

Plusieurs tests fonctionnels plaquettaires (*tableau II*) ont été utilisés pour étudier la pharmacologie des AAP. Ils présentent d'importantes différences entre eux et ne sont donc pas interchangeables [5]. Le fait que dans plusieurs études utilisant plusieurs tests fonctionnels plaquettaires, certains soient associés à la survenue d'un événement clinique et d'autres pas, s'explique, au moins en partie, par le fait que ces tests n'explorent pas les mêmes aspects fonctionnels plaquettaires. Les tests peuvent se classer selon leur approche à visée globale ou centrée sur l'effet sur la cible moléculaire, et selon leur capacité à estimer l'effet d'un traitement par aspirine ou par inhibiteurs de l'ADP ou de l'association des deux.

TABLEAU II

Description succincte des principaux tests fonctionnels plaquettaires utilisés pour évaluer in vitro la réponse aux traitements avec AAP

Test	Principe
Agrégation conventionnelle, photométrique	Variation de transmission lumineuse en plasma riche en plaquettes Activateurs : acide arachidonique pour aspirine, ADP pour les inhibiteurs de P2Y ₁₂ , ou activateur autre utilisant plus ou moins l'amplification de l'activation par ces deux systèmes (collagène, TRAP)
Thromboxane B₂ sérique	Coagulation du sang total à 37 °C et mesure du thromboxane B ₂ (métabolite stable du thromboxane A ₂) dans le sérum ainsi obtenu Évaluation au plus près la cible (COX1) de l'aspirine (mais peut être aussi diminué par un AINS autre qu'aspirine, ou une mauvaise coagulation du sang)
Test VASP (vasodilator stimulated phosphoprotein)	Inhibition par l'ADP ajouté, via son interaction avec le récepteur P2Y ₁₂ , de l'élévation de l'AMPC intraplaquettaire (second messenger inhibiteur de l'activation plaquettaire) induite par la PGE ₁ (prostaglandine inhibitrice de l'activation) puis détection par la quantification du degré de phosphorylation de la protéine VASP par cytométrie en flux ou Elisa Test en sang total qui évalue au plus près la cible (le récepteur de l'ADP P2Y ₁₂) des inhibiteurs de ce récepteur (mais peut être influencé par d'autres facteurs)
VerifyNow^{®1}	Mesure automatisée et en sang total de la conséquence de la liaison du fibrinogène au complexe GPIIb-IIIa activé (interaction avec des microbilles artificielles recouvertes de fibrinogène) Cartouches dédiées pour un traitement par aspirine, inhibiteurs de P2Y ₁₂ ou anti-GPIIb-IIIa
Agrégation détectée par variation d'impédance	Sang total (dilué)
Multiplate[®] (multiple electrode impedance platelet aggregometer)¹	Cinq canaux avec pilotage informatisé Activateurs plaquettaires pour évaluer l'effet de l'aspirine ou pour celui des inhibiteurs de P2Y ₁₂ (acide arachidonique et ADP respectivement)
ROTEM[®] Platelet¹	Nouveau module de l'appareil ROTEM [®]
PFA (Platelet Function Analyzer, 100 et 200)¹	En condition de flux, avec forces de cisaillement (très) élevées Obturation par un clou plaquettaire, formé en sang total en mouvement, d'un orifice situé au centre d'une membrane imprégnée de collagène et d'ADP ou de collagène et d'adrénaline Sensible à l'aspirine avec cartouche collagène et adrénaline, mais peu sensible aux inhibiteurs de P2Y ₁₂ ; il existe une cartouche sensibilisée, dédiée aux inhibiteurs de P2Y ₁₂ (Innovance PFA P2Y [®])
TEG[®] Platelet Mapping¹	Modification des propriétés viscoélastométriques du sang total au fur et à mesure de sa coagulation et de l'organisation du caillot (ses qualités mécaniques) ; évaluation sensibilisée de l'implication plaquettaire dans l'amplitude maximale ²

AAP : agents antiplaquettaires.

Ne sont pas inclus dans ce tableau des tests utilisés dans certaines études mais non largement disponibles.

Il est important de noter que les concentrations d'activateurs peuvent être différentes d'un test à l'autre.

¹Tests qui peuvent être utilisés à proximité du malade et en sang total = Point Of Care Testing (POCT). Le PFA[®] est en fait souvent localisé dans le laboratoire d'hémostase.

²Trois conditions sont utilisées pour la détermination de l'amplitude maximale : (1) la référence : en sang citraté avec kaolin et recalcification ; (2) la contribution de la fibrine : en sang hépariné avec un mélange reptilase – FXIIIa ; (3) la contribution des plaquettes : en comparant le résultat obtenu dans cette deuxième condition avec en plus l'addition d'un activateur plaquettaire approprié selon l'AAP à évaluer (acide arachidonique et ADP pour aspirine et inhibiteurs de P2Y₁₂ respectivement), avec la composante fibrine et avec la référence, les deux conditions mentionnées juste ci-dessus.

Ces tests ont des contraintes pré-analytiques plus ou moins bien définies, et leurs qualités métrologiques ne sont pas toujours bien évaluées. Certains peuvent être influencés par plusieurs paramètres comme la numération plaquettaire et l'hématocrite pour les tests avec du sang total ; il n'est pas établi que ces influences reflètent correctement le rôle que ces paramètres jouent dans l'hémostase primaire in vivo. Enfin l'exploration en condition de flux (et avec un cisaillement pertinent) est susceptible de fournir une appréciation sensiblement différente de celle obtenue en système clos et avec cisaillement très faible

[6,7]. Le seul dispositif avec flux largement disponible en clinique, est le Platelet Function Analyzer (PFA[®], Siemens), qui a toutefois des caractéristiques très particulières qui l'éloignent des dispositifs de référence, avec un écoulement du sang parallèle à la surface réactionnelle.

La question cruciale concerne la signification clinique de ces tests. L'évaluation des fonctions plaquettaires est d'autant plus pertinente que l'on a défini un objectif clair et que l'on connaît les limites de chaque test mais également la complémentarité de ces approches. Ces tests ont en commun la capacité de

documenter le degré d'inhibition de la cible moléculaire ou du fonctionnement global, ainsi que la rapidité et l'étendue de la récupération. L'appréciation exacte de l'effet du traitement antiplaquettaire nécessiterait pour la plupart des tests de disposer d'une exploration de base avant mise sous traitement, ce qui est rarement le cas en pratique. Cependant la constatation d'un certain niveau de réponse peut raisonnablement permettre de considérer que le retour à une hémostase primaire « normale », de pleine compétence, est survenue : c'est-à-dire non différenciable de celle d'un sujet qui n'a pas été exposé à un traitement antiplaquettaire et dont l'hémostase est intrinsèquement normale.

L'absence d'effet détectable avec un test centré sur la cible moléculaire du médicament est compatible avec une non-observance, ou une dernière prise éloignée, ce qui exclut le rôle de l'AAP dans l'hémorragie ou dans le risque d'hémorragie. Un test fonctionnel plaquettaire avec lequel un seuil de compétence hémostatique serait bien établi pourrait permettre de déterminer individuellement le temps minimal après interruption de l'AAP pendant lequel le geste doit être repoussé pour atteindre ce seuil. Il pourrait aussi permettre d'évaluer l'écart à ce niveau et donc le risque hémorragique, de prédire le risque de recours à la transfusion plaquettaire et d'adapter cette dernière (dose initiale pour obtenir une quantité et une proportion de plaquettes transfusées en circulation nécessaires à la compétence hémostatique ; intérêt d'une nouvelle transfusion pour maintenir cette quantité). Malheureusement peu de données cliniques soutiennent la possibilité de documenter que le seuil de compétence hémostatique désiré a été franchi. De plus, la non-détection par un test à visée globale d'un retentissement, ce qui est possible malgré un certain effet sur la cible, ne peut pas être considérée aujourd'hui comme une garantie d'absence d'affaiblissement de la compétence hémostatique. Les limites d'utilisation de ces tests incluent aussi leur disponibilité, leur facilité d'exécution, et leurs coûts. Enfin ces tests se faisant avec du sang frais, le contrôle de qualité, notamment externe, est difficile [8].

Dans le contexte périopératoire les tests étudiés sont essentiellement le Multiplate® et le TEG Platelet Mapping®, et dans une moindre mesure le VerifyNow®. Le temps nécessaire à l'acquisition d'un résultat avec ces POCT est de 10 minutes ou moins, sauf en viscoélastométrie (30 minutes) – auquel il faut ajouter le temps incompressible précédant l'analyse, qui même sans transport vers un site différent, comprend un temps « de repos » des plaquettes entre le prélèvement et le test et une pré-incubation pour obtenir une température homogène de 37 °C [9].

Si un test fonctionnel plaquettaire est utilisé en dehors du laboratoire (POCT), cela doit se faire :

- en coordination avec l'équipe d'hémostase et le dispositif local de médecine de laboratoire ;
- en accord avec la réglementation en vigueur ;
- en l'insérant dans une organisation codifiée de prise en charge avec les algorithmes transfusionnels retenus localement.

Puisque la validation clinique est actuellement toujours insuffisante, si un test fonctionnel plaquettaire est utilisé, il est souhaitable qu'une observation prospective rigoureuse et multidisciplinaire de son utilisation et des événements cliniques soit menée. La participation à des études cliniques de validation est encouragée.

Quelle est l'utilité de ces tests pour prédire le saignement avant une procédure invasive non programmée lorsque le traitement AAP n'a pas été arrêté ?

La Société européenne d'anesthésiologie suggère la réalisation de tests fonctionnels plaquettaires en préopératoire pour identifier des dysfonctions plaquettaires, qu'elles soient liées ou non aux AAP, en cas d'antécédent hémorragique (recommandation grade 2B) [10]. Cette suggestion prudente reflète bien le manque de données solides concernant une association entre dysfonction plaquettaire et excès de saignement en lien avec un traitement AAP.

Les premières études observationnelles, qui comportaient de faibles effectifs, ont suggéré que le degré d'inhibition plaquettaire (si détermination avant – après) ou de fonctionnement résiduel est associé aux événements hémorragiques périopératoires ou spontanés, chez les patients traités par thiénopyridines lors de revascularisation coronaire percutanée. Cette association n'a pas été confirmée par trois autres études avec un plus grand effectif [11-13].

Les études consacrées spécifiquement au risque hémorragique périopératoire ont été effectuées essentiellement dans le contexte de la chirurgie cardiaque et l'association entre le degré d'inhibition plaquettaire liée aux AAP et le saignement a été inconstamment détectée [5,14]. Ainsi, le TEG® Platelet Mapping™ permettait de prédire un saignement excessif dans deux études [15,16], mais pas dans une troisième comparant plusieurs tests et dans laquelle seul les résultats du test VerifyNow™ était prédictif du risque hémorragique [17]. Deux études observationnelles avec un petit effectif ont montré que le Multiplate™ pouvait identifier les patients à risque de saignement [18,19].

Une étude avec 197 patients en chirurgie non cardiaque et traités par clopidogrel jusque dans les derniers jours préopératoires, avec ou sans aspirine, a montré une association entre le saignement lié à la chirurgie et la réponse plaquettaire à l'ADP évalué en agrégation photométrique, alors qu'une telle association n'a pas été trouvée avec les autres tests utilisés (test VASP, test Multiplate®, et PFA-200 Innovance) [20].

Dans le contexte de la chirurgie cardiaque, l'accord était modeste entre les résultats en agrégation par variation d'impédance (Multiplate®) et ceux obtenus avec la cartouche PlateletMapping et le nouvel appareil d'étude viscoélastométrique TEG® 6 [21].

Un consensus sur la méthode à utiliser n'a pas été encore obtenu, et les valeurs seuils au-delà desquelles le risque hémorragique devient élevé restent à définir (et probablement

à adapter au risque hémorragique propre des procédures). Il apparaît donc prématuré de recommander la réalisation de tests fonctionnels plaquettaires pour aider à évaluer le risque hémorragique pour tout patient traité par AAP. En accord avec la Société européenne d'anesthésiologie, il est proposé d'utiliser un test fonctionnel plaquettair en préopératoire pour identifier des dysfonctions plaquettaires quelles qu'en soient les causes, AAP et autres, quand elles sont suspectées sur une base clinique, dans les équipes ayant ce type de tests à disposition et habituées à son utilisation.

Quelle est l'utilité de ces tests pour ajuster la durée d'arrêt avant une procédure invasive non programmée ?

Quand la procédure invasive peut être différée de quelques jours, la question est de déterminer s'il est possible de raccourcir les durées d'arrêt des AAP proposées pour les actes programmés [22]. L'objectif est de déterminer la durée la plus courte possible, avec un surcroît de risque hémorragique considéré acceptable. Alors que les procédures invasives pour leur vaste majorité peuvent être effectuées lorsque les patients sont traités avec de l'aspirine comme unique AAP, la bithérapie associant aspirine et un inhibiteur de P2Y₁₂ peut augmenter de manière clinique significative le risque de saignement, conduisant à proposer d'arrêter les inhibiteurs de P2Y₁₂ avant les procédures à risque hémorragiques modéré ou élevé [10,22,23]. Le GIHP propose ainsi une dernière prise à j – 5 pour le clopidogrel ou le ticagrelor, et à j – 7 pour le prasugrel [22].

Il existe une importante variabilité de la réponse aux inhibiteurs de P2Y₁₂ évaluée avec un test fonctionnel plaquettair, surtout pour le clopidogrel ; à un moindre degré pour le prasugrel et le ticagrelor [24,25]. Deux situations opposées peuvent se présenter : faible altération fonctionnelle plaquettair constatée, avec récupération partielle, mais jugée suffisante, après une durée d'arrêt plus courte que celle généralement recommandée, et ce d'autant que cette récupération peut être accélérée (augmentation du renouvellement plaquettair dans les contextes cardiovasculaires, avec proportion augmentée de plaquettes jeunes, très réactives) [26] ; ou au contraire durée d'arrêt plus longue nécessaire pour atteindre le même degré de récupération, du fait d'une forte altération (d'une grande sensibilité à l'AAP). Un certain degré de variabilité de la rapidité de la récupération après aspirine a également été rapporté, essentiellement en rapport avec un renouvellement plaquettair accéléré [27], tandis que l'inhibition atteinte de la cible moléculaire est maximale sauf en cas de mauvaise adhésion au traitement ou d'interférence par un autre AINS. L'idée d'adapter – de raccourcir si possible – la durée d'arrêt de ce type d'AAP en fonction des résultats d'un test fonctionnel est donc séduisante [28-30].

Même s'il existe un consensus sur l'existence d'une relation entre le niveau d'altération fonctionnelle plaquettair et le

risque d'hémorragie spontanée après la mise en place d'un stent coronaire [31], il y a peu d'études s'intéressant spécifiquement au niveau d'altération fonctionnelle plaquettair et au risque hémorragique péri-interventionnel associé. Comme déjà souligné, les résultats des différents tests ne sont pas interchangeables [32,33]. De plus, les définitions des saignements périopératoires sont très hétérogènes. Les données disponibles tendent néanmoins à montrer que l'intensité de l'altération fonctionnelle plaquettair est associée à un risque hémorragique périopératoire accru. Une méta-analyse de 19 études (totalisant 14 046 patients) a montré qu'un intervalle court entre la dernière prise d'AAP et l'intervention par rapport à un intervalle plus long était associé à un doublement des ré-interventions pour saignement et à une augmentation de 50 % de la mortalité, chez des patients opérés d'un pontage coronaire [34]. Les patients alloués au traitement par prasugrel dans l'étude TRITON-TIMI 38 et bénéficiant d'un pontage coronaire avaient un risque d'hémorragie majeure quatre fois supérieur à ceux traités par clopidogrel [35] et les patients qui avaient pris du ticagrelor dans les 24 heures avant un pontage coronaire avaient tendance à avoir des pertes sanguines par les drains thoraciques plus importantes que ceux traités par clopidogrel dans l'étude PLATO [36].

Il a été logiquement proposé que l'évaluation fonctionnelle plaquettair pouvait être un meilleur moyen de prédire le risque hémorragique périopératoire que les durées d'arrêt. Des études observationnelles, en petit nombre, vont dans ce sens. Une première étude a utilisé le TEG[®] Platelet Mapping et a pu montrer que le fait d'être dans le tertile supérieur de l'altération fonctionnelle plaquettair mesuré avec ce test était le seul facteur indépendamment associé à des transfusions accrues après une chirurgie de pontage coronaire, dans un collectif de 99 patients [15]. De plus, une autre étude avec 180 patients a pu montrer qu'une attitude fondée sur l'évaluation fonctionnelle plaquettair avec le même test (TEG[®] Platelet Mapping) pour décider du temps d'arrêt de clopidogrel avant un pontage coronaire, était associée à une durée d'attente moyenne inférieure de 50 % par rapport à la durée fixe de cinq jours, sans sur-risque hémorragique [37]. Enfin une étude avec 90 patients traités par bithérapie avec ticagrelor et devant bénéficier d'une chirurgie de pontage coronaire a montré que le niveau d'altération fonctionnelle plaquettair mesuré par l'ADP test du Multiplate[®] était prédictif du risque de complications hémorragiques [18]. Une récente étude suggère que l'ajustement de la durée d'arrêt avant chirurgie cardiaque, fondé sur les résultats du test VerifyNow[®], était coût-efficace, notamment en raccourcissant la durée d'hospitalisation [38].

Les experts de la Société des chirurgiens thoraciques et des Sociétés européennes de cardiologie et de chirurgie cardiothoracique ont formulé une recommandation de grade IIb sur l'intérêt de mesurer le niveau d'altération fonctionnelle plaquettair pour déterminer l'intervalle de temps entre la dernière

prise de médicament et la chirurgie cardiaque [39,40]. Cependant, comme noté ci-dessus, les études soutenant ces recommandations sont peu nombreuses et de petite taille ; elles se sont intéressées aux patients traités par clopidogrel ou ticagrelor et non à ceux traités par prasugrel ; le test fonctionnel plaquettaire le plus approprié dans le cadre de cette attitude n'est pas déterminé ; enfin, le type de chirurgie étudié dans ce contexte est presque toujours le pontage coronaire. La sécurité de la stratégie consistant à déterminer la durée d'arrêt de l'inhibiteur de P2Y₁₂ en se fondant sur un test fonctionnel plaquettaire avant un autre type d'intervention comme la neurochirurgie par exemple n'est pas connue. Au vu de ce qui précède, il apparaît prématuré de recommander une telle attitude de manière générale. Cependant, en cas de chirurgie de pontage coronaire semi-urgente, il est proposé d'utiliser un test fonctionnel plaquettaire pour raccourcir les durées d'arrêt des AAP, en particulier celles des inhibiteurs de P2Y₁₂, dans les équipes ayant ce type de tests à disposition et habituées à leur utilisation.

Quelle est l'utilité de ces tests pour guider la transfusion plaquettaire en cas d'hémorragie ?

Hémorragies liées à une procédure invasive

En ce qui concerne les hémorragies compliquant une procédure invasive, quelques études, restreintes à la chirurgie cardiaque, ont tenté de rationaliser la transfusion plaquettaire sur la base de tests fonctionnels plaquettaires associés à la mise en place d'un algorithme transfusionnel, avec des résultats variables, parfois opposés [41]. Ces études ne concernent pas toutes spécifiquement la question du traitement pré-procédural par AAP.

Ainsi, en chirurgie cardiaque, la mise en place d'un algorithme transfusionnel (incluant en préopératoire un test d'agrégométrie plaquettaire photométrique en laboratoire et en peropératoire le PFA-100®) a permis de réduire la quantité de produits transfusés et notamment de concentrés plaquettaires, que les patients soient traités par clopidogrel ou non. Cette étude prospective est l'une des rares à considérer spécifiquement l'aspect du traitement avec AAP [42]. Cependant, dans une deuxième étude en chirurgie cardiaque, cette fois-ci rétrospective, la mise en place d'un autre protocole, associant une évaluation viscoélastométrique et le test Multiplate®, a été associée à une diminution de la transfusion de concentrés érythrocytaires et de plasma, mais aussi à une augmentation de la transfusion plaquettaire [43]. Dans une étude prospective du même groupe, l'utilisation des deux tests précédents dans un algorithme modifié a diminué le nombre de patients transfusés en peropératoire et la quantité totale de produits transfusés, y compris de concentrés plaquettaires [44].

Les auteurs d'une revue systématique avec méta-analyse, qui a inclus 30 études observationnelles (3044 malades) et neuf essais randomisés (1057 malades) en chirurgie cardiaque, qui ne sont toutefois pas toutes orientées sur la question du

traitement préopératoire par AAP, ont conclu que l'incorporation de tests fonctionnels plaquettaires (et souvent d'études viscoélastométriques) dans un algorithme de gestion transfusionnelle est associée à la réduction du saignement et du recours à la transfusion (de globules rouges) [45]. Il n'est toutefois pas possible de privilégier l'un des algorithmes transfusionnels proposés intégrant un ou plusieurs de ces tests. Par ailleurs, ces tests ont été étudiés essentiellement en chirurgie cardiaque. L'extrapolation de ces résultats à d'autres situations doit être prudente.

Une étude réalisée dans le contexte des hémorragies intracrâniennes indique que les patients estimés par un test fonctionnel comme étant peu affectés par un traitement préalable par aspirine, et non transfusés, ont une évolution similaire que ceux qui n'étaient pas sous traitement par aspirine [46].

Au total la place réelle de ces algorithmes et de ces tests fonctionnels plaquettaires pour guider la transfusion plaquettaire reste encore à bien valider, que ce soit en chirurgie cardiaque ou dans d'autres types de chirurgies.

En outre des scores de prédiction du risque hémorragique et du recours à la transfusion ont été établis [47,48]. Néanmoins, aucun de ces scores n'intègre un test fonctionnel plaquettaire, et aucune étude s'intéressant aux tests fonctionnels plaquettaires ne se compare à ces scores. Les paramètres de laboratoires utilisés peuvent être (selon les scores) liés à l'anémie, la fonction rénale, et pour les plaquettes, leur simple numération.

Hémorragies hors contexte péri-procédural

Dans le cas d'une hémorragie hors contexte péri-procédural, la réalisation d'un test fonctionnel plaquettaire donne une appréciation de l'impact du traitement avec AAP sur l'hémostase primaire, ce qui pourrait aider à la prise en charge. L'absence d'effet détectable avec un test centré sur la cible moléculaire de l'AAP fait évoquer une mauvaise observance du traitement, ou une dernière prise éloignée, et pourrait justifier de ne pas envisager une neutralisation, alors inutile. Cependant il persiste une incertitude sur la capacité de certains tests POCT à détecter une altération faible mais cliniquement pertinente dans le contexte précis d'une hémorragie active et menaçante.

Quelle est l'utilité de ces tests pour guider la reprise des AAP en postopératoire ?

Il existe une base rationnelle de l'intérêt d'une évaluation fonctionnelle de l'hémostase primaire en postopératoire : certaines chirurgies induisent de profondes altérations de l'hémostase pouvant prédisposer au saignement (comme la chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle), avec une importante variabilité interindividuelle de l'intensité de ces altérations et de la vitesse de récupération. La phase inflammatoire qui s'en suit modifie aussi l'hémostase, essentiellement dans l'autre sens (avec des effets pro-thrombotiques) [49]. Des phénomènes analogues sont susceptibles de se produire après un épisode d'hémorragie grave. Il n'existe cependant pas à notre

connaissance d'études sur l'utilisation de tests fonctionnels plaquettaires pour guider la reprise des AAP (moment, dose, dose de charge. . .). Leur utilisation ne peut pas être proposée en dehors de protocoles de recherche.

Place des tests fonctionnels plaquettaires : propositions

Il est proposé d'utiliser un test fonctionnel plaquettaire en préopératoire pour identifier des dysfonctions plaquettaires, quelles qu'en soient les causes (AAP ou autres), quand elles sont suspectées sur une base clinique, dans les équipes formées et entraînées à son utilisation.

En cas de chirurgie de pontage coronaire semi-urgente⁵⁵, il est proposé d'utiliser un test fonctionnel plaquettaire pour raccourcir les durées d'arrêt des inhibiteurs de P2Y₁₂, dans les équipes formées et entraînées à son utilisation.

Si un test fonctionnel plaquettaire est utilisé en dehors du laboratoire (Point Of Care Testing), il est recommandé de le faire :

- en coordination avec l'équipe d'hémostase dans le cadre de la biologie dite délocalisée ;
- en accord avec la réglementation en vigueur ;
- en l'insérant dans une prise en charge incluant les algorithmes transfusionnels retenus localement ;
- par des personnels formés et entraînés à son utilisation.

Quels moyens sont susceptibles de neutraliser l'effet des AAP ?

Le mot neutraliser s'entend ici selon la définition du dictionnaire Larousse : amoindrir, atténuer, voire annuler l'effet de quelque chose, l'empêcher d'agir par une action contraire. Ainsi les moyens susceptibles de neutraliser les AAP sont ceux qui pourraient atténuer l'augmentation du risque hémorragique qu'ils entraînent. Ils incluent non seulement les moyens permettant de restaurer les fonctions plaquettaires inhibées par les AAP, mais aussi les moyens permettant d'améliorer plus largement l'hémostase primaire voire la coagulation. L'antidote du tica-grelor, s'il est commercialisé, fera partie de ces moyens de neutralisation. Plus largement, l'objectif est d'améliorer l'hémostase pour réduire le saignement.

Il convient de distinguer l'effet d'un moyen à visée neutralisante sur des tests fonctionnels plaquettaires réalisés in vitro, et plus rarement sur le temps de saignement, in vivo, de l'efficacité clinique, abordée essentiellement dans les sections « La neutralisation des AAP améliore-t-elle le pronostic des patients ? » et « Proposition de prise en charge d'une hémorragie associée aux AAP ».

⁵⁵ Définition en section 3.

La transfusion plaquettaire permet-elle de neutraliser l'effet des AAP ?

Préambule : produits plaquettaires et doses de plaquettes

Différents produits plaquettaires sont disponibles. Ils sont produits par aphérèse avec un donneur unique ou bien issus d'un mélange de suspensions plaquettaires préparées à partir d'un don de sang total de plusieurs donneurs. Les concentrés plaquettaires (CP) ont des contenus variables en plaquettes [50]. Les CP contiennent 1 à 4×10^{11} plaquettes. Le terme d'unité plaquettaire, équivalent de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes, n'est plus utilisé en France depuis plusieurs années. Dans la littérature internationale, le terme « unité » désigne souvent, mais pas toujours, ce qui est obtenu à partir d'un seul don de sang total (= $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes), donc un CP correspond à environ cinq à six unités de ce type.

En Suisse, le contenu minimal aux contrôles des concentrés plaquettaires est $> 2,4 \times 10^{11}$ et le contenu réel est souvent très proche, en moyenne $2,7 \times 10^{11}$ (extrêmes $2,4-3,5 \times 10^{11}$). En conséquence, pour une dose de $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes pour 10 kg de poids, deux CP sont nécessaires pour un individu pesant 70 kg.

En Belgique, les concentrés plaquettaires d'aphérèse contiennent environ 4×10^{11} plaquettes tandis que les concentrés standards, obtenus en mélangeant quatre à six suspensions plaquettaires contiennent $3 \text{ à } 4 \times 10^{11}$ plaquettes.

La posologie habituellement recommandée d'une transfusion plaquettaire, quel qu'en soit le motif, est de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids [50]. La transfusion de $0,5 \times 10^{11}$ plaquettes (soit 50 G, ce qui correspond au contenu de la suspension plaquettaire obtenue à partir d'un don de sang total) pour 7 kg de poids (ou 0,7 pour 10) entraîne une augmentation de la numération plaquettaire d'environ 50 G/L.

Transfusion plaquettaire et neutralisation des AAP

La transfusion plaquettaire est souvent recommandée pour neutraliser les effets des AAP, à la dose de 0,5 à $0,7 \times 10^{11}$ pour 10 kg de poids [10,51,52]. Le rationnel de la transfusion dans ce contexte est d'apporter des plaquettes non exposées à un AAP (pouvant être appelées « non-inhibées ») susceptibles de restaurer suffisamment l'hémostase primaire malgré la présence de plaquettes inhibées par le ou les AAP et ainsi corriger le sur-risque hémorragique lié aux médicaments. Il convient de distinguer trois situations :

- inhibiteurs irréversibles, principe(s) actif(s) encore présent(s) ;
- inhibiteurs irréversibles, plus de principe(s) actif(s) dans le sang ;
- inhibiteur réversible ; dans les premier et dernier cas, les plaquettes transfusées sont inhibées, ce qui compromet l'efficacité de la transfusion plaquettaire.

La capacité de la transfusion plaquettaire à corriger les effets de l'aspirine évalués par un test fonctionnel in vitro est bien

documentée. L'apport in vitro de plaquettes non inhibées, dans une proportion de 30 à 40 % de plaquettes non inhibées ou par l'équivalent d'une transfusion in vivo de deux à cinq concentrés plaquettaires, suffit à restaurer l'agrégation plaquettaire par transmission lumineuse à l'acide arachidonique [53,54]. De même, la transfusion préopératoire d'une dose moyenne de $0,5-0,75 \times 10^{11}$ plaquettes par 10 kg de poids à des patients recevant de l'aspirine et nécessitant un geste urgent de neurochirurgie corrige les fonctions plaquettaires évaluées avec le VerifyNow[®] aspirine [55]. Le temps de présence d'aspirine dans le sang est bref, lorsqu'il ne s'agit pas de formulations à libération prolongée : demi-vie de l'ordre de 20 minutes.

L'effet de la transfusion plaquettaire à corriger les effets des thiénoxydines évalués par un test fonctionnel in vitro est moins documenté mais des quantités de plaquettes plus importantes que pour l'aspirine semblent nécessaires. La correction de l'agrégation plaquettaire étudiée par transmission lumineuse et induite avec l'ADP inhibée par clopidogrel est graduelle avec l'augmentation de la proportion de plaquettes non inhibées – donc avec l'allongement du temps écoulé depuis la dernière prise [56]. La correction est partielle mais nette quand il y a plus de 40 % de plaquettes non inhibées ; toutefois un faisceau d'arguments indique qu'il faut tendre vers 100 % dans ces conditions expérimentales pour avoir une correction complète. L'obtention d'une correction détectable de l'effet du prasugrel semble nécessiter une quantité de plaquettes plus importante que pour clopidogrel [57,58]. La supplémentation in vitro par 60 % de plaquettes non inhibées ne permet qu'une correction partielle de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP et inhibée par prasugrel [59,60]. Le temps écoulé entre la prise d'une thiénoxydine et la transfusion est déterminant. En effet, la transfusion plaquettaire est rendue inefficace par le métabolite actif du prasugrel dont la concentration est maximale pendant les 2 premières heures et reste significative jusqu'à 6 heures après l'ingestion [59,61]. La demi-vie du métabolite actif du clopidogrel est rapportée être plus courte que celle du prasugrel (tableau I), mais en l'absence de données pharmacodynamiques solides, et pour réduire le risque d'inefficacité transfusionnelle, il est souvent considéré qu'une durée de six heures peut aussi être retenue pour clopidogrel.

Enfin, la transfusion plaquettaire ne peut probablement pas neutraliser l'effet du ticagrelor. Cet AAP, directement actif, et son premier métabolite, lui aussi inhibiteur plaquettaire, sont présents dans le plasma à des concentrations élevées ; leur effet est réversible mais leurs demi-vies sont longues : 7 heures pour le ticagrelor et 8,5 heures pour son métabolite actif [62,63]. Ainsi, le ticagrelor présent dans le plasma peut inhiber les plaquettes apportées par la transfusion [60,64,65] jusqu'à 24 h après la dernière prise [66]. Cette inefficacité de la transfusion plaquettaire a été vérifiée avec plusieurs modèles. L'apport in vitro ou ex vivo de plaquettes non inhibées ne permet pas de restaurer l'agrégation plaquettaire à l'ADP

inhibée par le ticagrelor [60,64]. À l'inverse, l'agrégation plaquettaire à l'ADP d'échantillons de volontaires sains est inhibée in vitro par l'apport, même en faible proportion (10 %) de plasma riche en plaquettes de patients traités par ticagrelor [61]. De même, la transfusion de $8,5 \times 10^{11}$ plaquettes à un patient traité par aspirine et ticagrelor et nécessitant une procédure neurochirurgicale en urgence a augmenté la numération plaquettaire mais n'a pas restauré l'agrégation à l'ADP évaluée avec le VerifyNow[®] [65].

Enfin, 52 patients ont été transfusés (environ $3,5 \times 10^{11}$ plaquettes) en périopératoire de chirurgie cardiaque de pontage réalisée alors qu'ils étaient traités par aspirine et clopidogrel ($n = 45$), prasugrel ($n = 6$), ou ticagrelor ($n = 3$) et avaient un saignement actif en cours rendant l'hémostase difficile ; le suivi par test fonctionnel n'a pas montré d'amélioration fonctionnelle plaquettaire après transfusion chez les patients traités par ticagrelor (ni prasugrel), alors que l'amélioration était statistiquement significative chez ceux traités par clopidogrel [57].

La desmopressine permet-elle de neutraliser l'effet des AAP ?

Bien que la desmopressine (1-deamino-8-D-arginine vasopressine ou DDAVP) soit régulièrement évoquée parmi les options thérapeutiques en prévention ou en traitement des hémorragies associées aux AAP (posologie de 0,3 à 0,4 µg/kg, perfusés dans 100 mL de sérum physiologique sur 30 min), son efficacité est très incertaine [67–69]. Ce médicament de synthèse agit en augmentant la concentration de facteur Willebrand et de facteur VIII et est utilisé dans certaines formes de maladie de Willebrand et d'hémophilie A. Il pourrait en outre avoir des effets directs sur les plaquettes, encore incomplètement caractérisés [70]. La desmopressine est utilisée pour certaines thrombopathies constitutionnelles [71] ou acquises [72], mais la démonstration clinique de son efficacité est faible. Des études avec tests fonctionnels plaquettaires suggèrent une certaine efficacité sur la thrombopathie induite par les AAP [73–75].

En chirurgie cardiaque, une méta-analyse de 10 essais randomisés suggère que la desmopressine peut permettre une réduction des besoins en concentrés de globules rouges, des pertes sanguines et surtout des reprises chirurgicales pour hémorragie [76]. Cependant, la moitié des essais inclus datent de plus de 20 ans, seuls six essais incluent des patients traités avec des AAP ($n = 284$ au total), essentiellement par aspirine, tous les essais sauf un concernent la chirurgie programmée, enfin le pourcentage des patients transfusés dans les groupes témoins est très hétérogène. En chirurgie cardiaque non programmée, la desmopressine administrée dans un essai randomisé à des patients sous bithérapie antiplaquettaire opérés d'un pontage aorto-coronaire ne s'est pas associée à une réduction des pertes sanguines, mais les effectifs sont petits [77]. L'utilisation de la desmopressine avec les AAP plus récents est décevante : elle ne

permet pas de réduire le saignement de lapins traités par prasugrel [78] et son administration à 21 volontaires sains ayant reçu du ticagrelor ne réduit pas le temps de saignement et ne corrige pas les fonctions plaquettaires [79].

Non seulement l'efficacité de la desmopressine n'est pas établie, mais sa sécurité a été peu évaluée. Elle exerce un effet vasodilatateur systémique qui induit hypotension artérielle, tachycardie réactionnelle, flush facial. Elle expose aussi à l'oligurie, l'hypervolémie et l'hyponatrémie. De rares cas d'événements thromboemboliques dans les suites de l'administration de desmopressine conduisent à recommander la prudence chez les patients à risque [80,81].

Le rFVIIa permet-il de neutraliser l'effet des AAP ?

Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) est une option proposée par le RCP du ticagrelor en cas d'hémorragie grave. En effet, le rFVIIa accélère la génération de thrombine ; par conséquent il pourrait améliorer l'hémostase. Il est utilisé lors des hémorragies liées à une thrombopathie constitutionnelle majeure (thrombasthénie de Glanzmann) [82].

Pour les inhibiteurs de P2Y₁₂, nous disposons d'études in vitro avec du sang humain et de données obtenues in vivo avec des modèles animaux et des volontaires sains. Dans le PRP préparé à partir de sang de volontaires sains recevant une bithérapie aspirine-clopidogrel, le rFVIIa garde sa propriété d'accélérer la génération de thrombine, après activation plaquettaire avec de l'acide arachidonique, de l'ADP, du collagène [83]. Le rFVIIa corrige tous les paramètres d'un test de génération de thrombine et du test viscoélastométrique utilisés altérés par le prasugrel [84]. Chez le volontaire sain, le rFVIIa réduit le volume de saignement après biopsie cutanée comparativement à un placebo [85]. Les données avec le ticagrelor se résument à une étude animale : l'injection de 1 mg/kg de rFVIIa à des souris ayant reçu du ticagrelor réduit le temps de saignement et les pertes sanguines après section de queue [86]. Ces données en faveur du rFVIIa soutiennent les propositions du Résumé des caractéristiques du produit [87], mais sont très préliminaires. De plus, pour les thiényopyridines, dont la cible (P2Y₁₂) est commune avec le ticagrelor, l'effet hémostatique du rFVIIa n'est pas observé : le rFVIIa ne réduit pas le saignement de lapins traités par clopidogrel [88] ou par prasugrel, alors qu'il favorise les thromboses artérielles [78].

L'antidote du ticagrelor pourra peut-être combiner efficacité et sécurité. Il s'agit d'un anticorps monoclonal qui est en développement avancé [89].

Acide tranexamique

L'acide tranexamique n'a vraisemblablement pas d'effet direct sur le fonctionnement plaquettaire altéré par les AAP. Cependant, cet agent antifibrinolytique permet de réduire le saignement en cas de chirurgie ou d'accident hémorragique [90]. Ainsi, que le patient soit traité ou non par AAP, l'acide tranexamique est recommandé en cas d'hémorragies graves péri-procédurales

ou traumatiques, [10]. En cas d'hémorragie traumatique, il doit être administré dans les trois premières heures suivant le traumatisme [91].

Moyens de neutralisation des AAP : propositions

Il est recommandé de tenir compte du type d'AAP et de l'heure de la dernière prise (pour prendre en compte la présence ou non d'un ou plusieurs métabolites actifs en circulation).

Dans les situations nécessitant une neutralisation de l'aspirine, il est proposé de transfuser des plaquettes. La dose de $0,5 \times 10^{11}$ pour 10 kg de poids est proposée. Avec les formes galéniques des AAP autres qu'à libération prolongée, le produit actif disparaît de la circulation en moins de 2 heures (accord fort).

Dans les situations nécessitant une neutralisation du clopidogrel ou du prasugrel, il est proposé de transfuser des plaquettes. Une dose de plaquettes plus élevée que pour la neutralisation de l'aspirine est proposée ; elle pourrait être au moins le double, et plus importante pour le prasugrel que pour le clopidogrel. L'efficacité de la transfusion des plaquettes peut être réduite si la dernière prise de clopidogrel ou de prasugrel est de moins de 6 heures. Il est proposé de ne pas administrer de rFVIIa pour neutraliser le clopidogrel ou le prasugrel (accord fort).

Dans les situations nécessitant une neutralisation du ticagrelor, et lorsque la dernière prise date de moins de 24 heures aucune prise en charge spécifique ne peut être recommandée : la transfusion plaquettaire aux doses utilisées pour neutraliser les autres AAP est inefficace. L'efficacité clinique de plus fortes doses de plaquettes transfusées n'a pas été évaluée. L'efficacité clinique du rFVIIa, proposée par le Résumé des caractéristiques du produit du ticagrelor, n'a pas été évaluée. Lorsque la dernière prise de ticagrelor date de plus de 24 heures, la transfusion plaquettaire pourrait permettre une neutralisation partielle (accord fort).

Il est proposé d'administrer de l'acide tranexamique pour son efficacité à réduire le saignement, que le patient soit ou non traité par AAP (accord fort).

Il est proposé de ne pas utiliser de desmopressine pour neutraliser les AAP (accord fort).

Prise en charge de patients traités par AAP en cas de procédures invasives non programmées

Les procédures invasives non programmées suivent la classification National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (NCEPOD), qui en définit le degré d'urgence [92]. Trois types de procédures sont distingués :

- les procédures de sauvetage, qui ont pour but immédiat de sauver une vie, un organe, un membre. Elles sont réalisées dans les minutes suivant la décision de réaliser la procédure. Elles incluent par exemple la rupture d'anévrisme aortique, le syndrome de loge, la rupture traumatique de rate ;

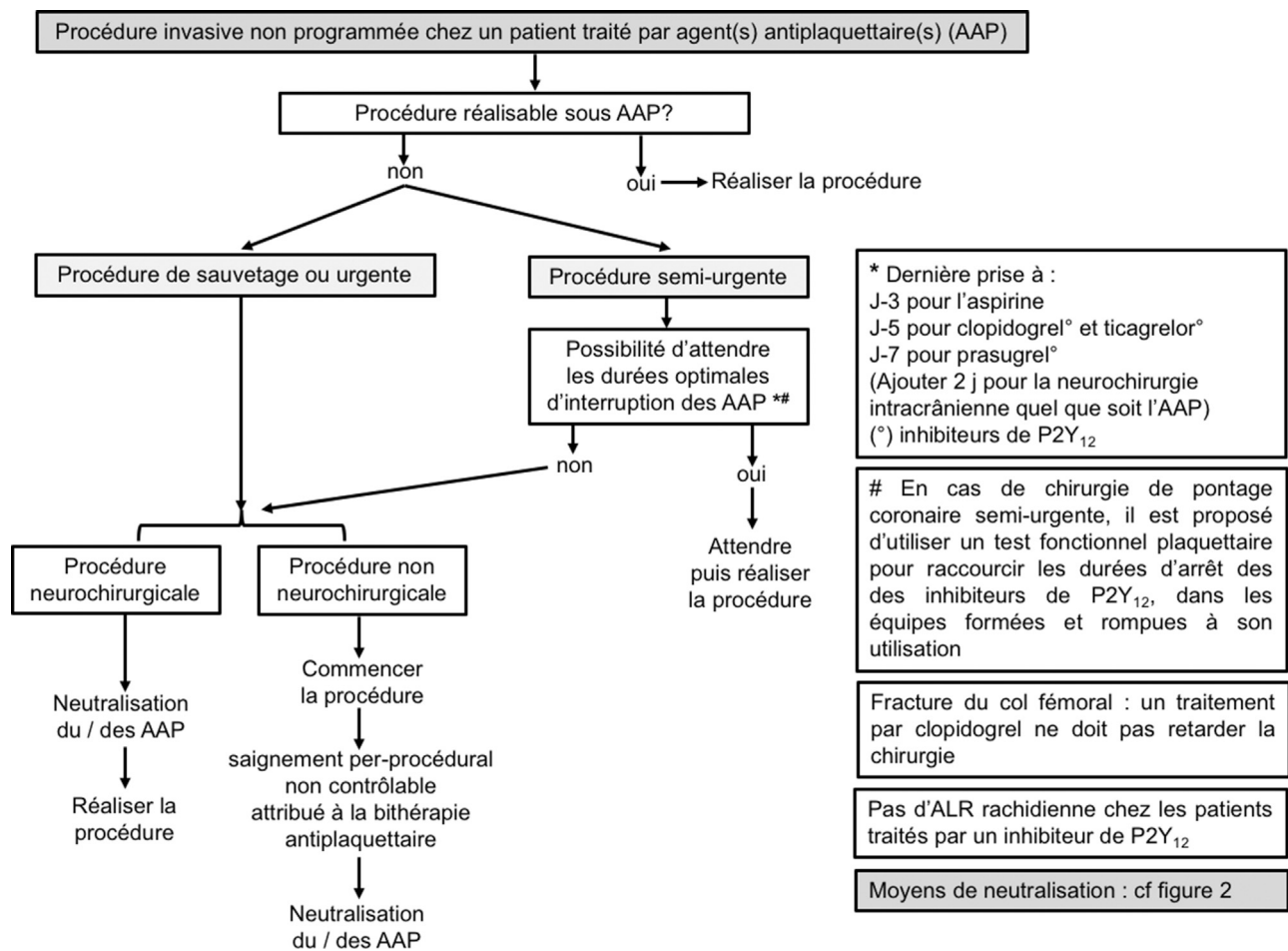


FIGURE 1

Prise en charge des agents antiplaquettaires (AAP) pour une procédure invasive non programmée

- les procédures urgentes, indiquées en cas de conditions susceptibles de menacer la vie ou la survie d'un organe ou d'un membre. Elles sont réalisées dans les heures suivant la décision de réaliser la procédure. Elles incluent par exemple la péritonite par perforation, l'ischémie aiguë de membre, la fixation de fracture ouverte ;
- les procédures semi-urgentes, destinées à des patients stables nécessitant une procédure pour une condition ne menaçant pas immédiatement la vie ou la survie d'un organe ou d'un membre. Elles sont réalisées dans les jours suivant la décision de réaliser la procédure. Elles incluent par exemple le décollement de rétine, le syndrome occlusif sur tumeur.

Ces procédures regroupent des gestes et des techniques très diverses incluant la chirurgie mais aussi les ponctions, les biopsies, les gestes endoscopiques, endovasculaires... L'effraction que génèrent ces gestes invasifs a des conséquences très différentes sur le risque hémorragique et le saignement en

fonction des situations. La question principale est de déterminer les procédures invasives non programmées pour lesquelles l'augmentation du risque hémorragique lié au traitement antiplaquettaire aggrave le pronostic de façon cliniquement significative. La question suivante est de déterminer si ce risque hémorragique peut être réduit par une prise en charge spécifique, incluant la neutralisation des agents antiplaquettaires et le report éventuel de la procédure de quelques heures. Enfin, il s'agit de mettre en balance le bénéfice de cette prise en charge spécifique et le risque associé.

Risque hémorragique lié au traitement antiplaquettaire

Le risque hémorragique lié aux AAP, en monothérapie ou en bithérapie, a été évalué pour différentes procédures invasives non programmées, de manière étendue quoiqu'incomplète. On retiendra quelques points.

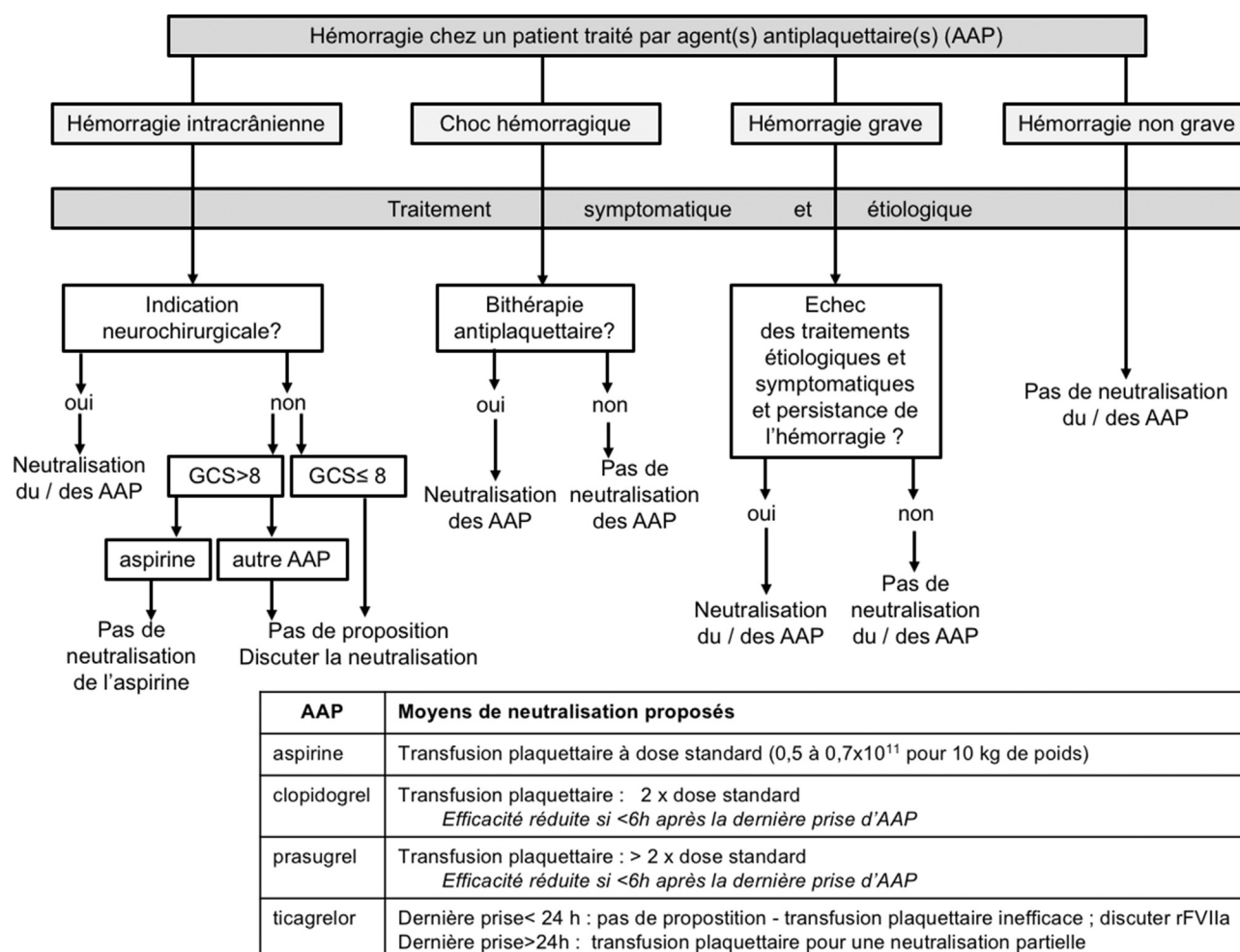


FIGURE 2
Prise en charge des agents antiplaquettaires (AAP) en cas d'hémorragie

La plupart des procédures peuvent être réalisées sous aspirine en monothérapie, à la posologie dite de « faible dose », en général ≤ 300 mg/j, qui ne majore pas de manière cliniquement significative le risque hémorragique péri-procédural [93-95]. Différentes évaluations ou classifications sont disponibles. Les procédures réalisables sous aspirine incluent la cholécystectomie, l'appendicectomie, les résections intestinales la fracture du col fémoral, les réductions des luxations, le drainage pleural [96,97].

Concernant le clopidogrel en monothérapie, il n'y a aucune donnée démontrant le sur-risque hémorragique du clopidogrel comparé à l'aspirine. En milieu non chirurgical, l'essai CAPRIE a comparé les deux AAP en monothérapie chez 19 185 patients ayant un infarctus cérébral, un infarctus du myocarde, ou une artériopathie des membres inférieurs symptomatique [98]. Les complications hémorragiques majeures et totales étaient

similaires avec le clopidogrel et l'aspirine (9,27 % vs 9,28 %). Toutefois, les saignements digestifs étaient moins fréquents avec le clopidogrel. En chirurgie programmée, un seul essai randomisé a comparé la poursuite du clopidogrel à son arrêt avant 43 actes de chirurgie abdominale générale (hernie, cholécystectomie) [99]. Aucun saignement nécessitant transfusion ni reprise chirurgicale n'était rapporté. La méta-analyse des 11 études comparant clopidogrel au contrôle avant chirurgie (397 patients traités par clopidogrel) conclut que le clopidogrel n'augmente pas le risque de reprise chirurgicale pour saignement (RR : 1,84, IC95 % : 0,87-3,87, $p = 0,11$) [100]. En chirurgie non programmée, peu de données sont disponibles. Pour la fracture du col fémoral, la méta-analyse des 14 études cas-témoins ne montre pas d'augmentation significative d'exposition à la transfusion chez les patients traités par clopidogrel [101]. De plus, dans une étude de patients traités par clopidogrel

et opérés d'une fracture du col fémoral, si la transfusion était plus importante lorsque les patients étaient opérés dans les 48 heures suivant l'admission plutôt qu'après cinq jours, les complications et la mortalité à trois mois étaient réduites [102]. Dans une petite série de transplantations rénales, les patients traités par clopidogrel ou ticlopidine ne présentaient pas de complications hémorragiques majeures comparativement aux patients non traités par AAP [103]. Au total, ces données suggèrent de prendre en charge les patients traités par clopidogrel de la même façon que ceux traités par aspirine. Et en particulier de les opérer sans délai en cas de fracture du col fémoral.

La bithérapie antiplaquettaire augmente le risque hémorragique des procédures invasives non programmée, et le risque transfusionnel [100]. Cependant, l'augmentation du risque hémorragique ne semble pas toujours cliniquement significative dans les chirurgies à risque hémorragique modéré. Par exemple, la bithérapie aspirine clopidogrel lors d'une appendicectomie par coelioscopie n'est associée ni à une augmentation des pertes sanguines ni à un recours plus fréquent à la transfusion comparativement à l'absence d'AAP chez des patients appariés [104]. Inversement, l'augmentation du risque hémorragique liée à la bithérapie est cliniquement significative dans les chirurgies majeures. Ainsi, dans une série de 171 dissections aortiques aiguës, les patients traités par bithérapie antiplaquettaire ont présenté un saignement peropératoire plus important que ceux traités par aspirine en monothérapie [105]. De plus, les patients traités par ticagrelor ont saigné davantage que ceux traités par clopidogrel, soulignant que l'augmentation du risque hémorragique dépend du type de traitement antiplaquettaire. Cependant, dans cette étude, si les AAP augmentaient les besoins transfusionnels, ils ne majoraient pas la mortalité. Enfin, si le risque hémorragique de la procédure est augmenté par la bithérapie, il présente une variabilité interindividuelle importante et tous les patients sous bithérapie ne nécessitent pas de recourir à la transfusion. Cette variabilité suggère d'évaluer le saignement en peropératoire et d'adapter la prise en charge en fonction de l'intensité du saignement.

Pour les procédures invasives non réalisables sous AAP, les durées optimales d'interruption des AAP pour réduire le sur-risque hémorragique lié à l'AAP peuvent être prises en compte chaque fois que possible (pour les procédures semi-urgentes essentiellement) [22]. À noter qu'une récupération qui ne serait que partielle (seuil non atteint) est probablement néanmoins associée à une atténuation du risque hémorragique. Pour différentes raisons toutefois, la récupération sur les 24 premières heures est très faible (produit actif encore présent dans la circulation ; effet sur les mégacaryocytes les plus matures pour les AAP d'action irréversible – donc les premières plaquettes libérées par la moelle hématopoïétique dans la circulation sont inhibées).

La neutralisation des AAP améliore-t-elle le pronostic des patients ?

Le bénéfice clinique de la transfusion plaquettaire a été peu évalué dans le contexte de procédures invasives non programmées. Les données disponibles concernent essentiellement la neurochirurgie urgente. La démonstration la plus rigoureuse de l'intérêt de la transfusion plaquettaire (mais il s'agit d'un produit très particulier : des plaquettes congelées, peu utilisées en Europe) provient d'un essai randomisé chinois ayant inclus 366 patients traités par aspirine et caractérisés répondeurs au traitement, nécessitant une craniotomie en urgence pour évacuation d'hématome intracrânien [46]. La transfusion plaquettaire a réduit les complications hémorragiques postopératoires, le handicap et la mortalité comparativement aux patients non transfusés en plaquettes. Ces données ont conduit différentes sociétés savantes à recommander la transfusion plaquettaire pour les patients traités par AAP, présentant une hémorragie intracrânienne nécessitant un acte de neurochirurgie [80,91]. L'analyse rétrospective d'une cohorte de 171 patients âgés de plus de 65 ans opérés de neurochirurgie urgente pour hémorragie intracrânienne traumatique a montré que les patients traités par aspirine avaient un pronostic comparable aux patients sans AAP, mais recevaient plus fréquemment une transfusion plaquettaire [106]. Surtout, parmi les patients traités par aspirine, ceux recevant une transfusion plaquettaire ($n = 38$, 44 %) avaient un saignement peropératoire et une mortalité hospitalière comparables aux patients non transfusés. Cependant la prise en charge était hétérogène, la réponse à l'aspirine n'était pas évaluée en préopératoire, l'analyse était rétrospective, autant de limites à la portée de ces résultats.

Les résultats d'une prise en charge standardisée avec transfusion plaquettaire préopératoire (2 concentrés plaquettaires d'un centre de transfusion allemand soit un peu plus de 4×10^{11} plaquettes) chez 72 patients consécutifs traités par AAP (bithérapie $n = 14$, ou monothérapie avec aspirine $n = 53$, ou clopidogrel $n = 5$) et ayant une hémorragie intracrânienne nécessitant un acte de neurochirurgie de décompression ont été rapportés [107]. Une récurrence du saignement était observée chez 26 % des patients et le traitement par clopidogrel en était un des facteurs de risque, suggérant que la dose de plaquettes transfusées était insuffisante pour neutraliser cet AAP.

En chirurgie générale, très peu de données ont été publiées. La même équipe a rapporté son expérience d'une prise en charge standardisée des patients sous bithérapie antiplaquettaire nécessitant une chirurgie non programmée à risque hémorragique [108]. L'objectif était de réduire le risque hémorragique périopératoire sur une période courte, pour ne pas augmenter le risque thrombotique de façon prolongée chez des patients à haut risque thrombotique. Le protocole associait la réalisation de la procédure 12 à 24 heures après la dernière prise d'AAP quand cela était possible, la transfusion de deux concentrés plaquettaires ($2,8 \pm 0,6 \times 10^{11}$ plaquettes par concentré) et ce, 1 à

2 heures avant la chirurgie puis la reprise de l'aspirine 6 à 9 heures et du clopidogrel 24 à 48 heures après la chirurgie. Quatorze patients ont été inclus. Une hémorragie n'est survenue que chez un seul patient, après une néphrectomie, sans nécessiter de transfusion. Cette prise en charge est séduisante mais sa généralisation est limitée par le très petit effectif et l'absence de groupe témoin.

Il n'y a pas d'étude clinique publiée confirmant l'inefficacité (très probable) de la transfusion plaquettaire à réduire le risque hémorragique de patients traités par ticagrelor.

La neutralisation des AAP induit-elle un risque thrombotique ?

La période péri-procédurale est une période à risque d'événements thrombotiques. La procédure invasive, indépendamment de la poursuite ou de la neutralisation des AAP, induit un état pro-inflammatoire et pro-coagulant favorisant les phénomènes thrombotiques. Une augmentation du risque d'événement cardiaque majeur a été démontrée lors de la réalisation en urgence d'une procédure invasive [109]. Intuitivement, ce risque est d'autant plus élevé que le risque thrombotique basal du patient, indépendamment de la situation d'urgence, est élevé, ce qui inclut particulièrement le premier mois qui suit la pose d'un stent.

Le risque thrombotique de la transfusion plaquettaire a été peu évalué. La transfusion de 72 patients consécutifs traités par AAP et ayant une hémorragie intracrânienne nécessitant un acte de neurochirurgie de décompression ne s'est accompagnée d'aucun syndrome coronaire aigu [107]. Dans une cohorte de 14 patients traités par bithérapie pour un stent coronaire, la transfusion plaquettaire réalisée avant une chirurgie hémorragique n'a pas induit de thrombose de stent [108]. Un patient a présenté un syndrome coronaire aigu au 4^e jour postopératoire, alors que la bithérapie antiplaquettaire avait été reprise. Trois cas de thrombose de stent survenant 6 à 18 heures après une transfusion plaquettaire ont été rapportés [110]. La transfusion avait été réalisée dans les 3 cas dans les 10 jours suivants la pose d'un stent pour syndrome coronaire aigu dans deux cas pour cause d'hémorragie et dans le troisième pour permettre une procédure chirurgicale.

Prise en charge des AAP pour une procédure invasive non programmée : propositions (figure 1)

Il est proposé de séparer les procédures invasives non programmées en procédures de sauvetage, à réaliser dans les minutes suivant la décision de réaliser la procédure (ex : rupture d'anévrisme aortique, le syndrome de loge...), procédures urgentes, à réaliser dans les heures suivant la décision (péritonite par perforation, l'ischémie aiguë de membre...), procédures semi-urgentes, à réaliser dans les jours suivant la décision (ex : décollement de rétine, le syndrome occlusif sur tumeur...) (accord fort).

Pour les procédures invasives non réalisables sous AAP, il est proposé que les durées optimales d'interruption des AAP pour réduire le sur-risque hémorragique lié à l'AAP soient prises en compte chaque fois que possible (procédures semi-urgentes essentiellement). Il est alors proposé de les interrompre de la façon suivante : dernière prise d'aspirine à j - 3 (j0 correspond au jour de la procédure), dernière prise de clopidogrel et de ticagrelor à j - 5, dernière prise de prasugrel à j - 7 (en ajoutant deux jours pour la chirurgie intracrânienne quel que soit l'AAP) (accord fort).

Quand il n'est pas possible d'attendre ces durées d'interruption, il est proposé :

- chez les patients traités par aspirine ou clopidogrel en monothérapie :
 - de débuter les procédures invasives non programmées non neurochirurgicales sans neutralisation (accord fort),
 - de neutraliser le traitement antiplaquettaire avant un acte de neurochirurgie intracrânienne urgent ou de sauvetage (accord fort) ;
- chez les patients traités par une bithérapie antiplaquettaire :
 - de débuter les procédures invasives non programmées non neurochirurgicales sans neutralisation. Si le saignement per-procédural n'est pas contrôlable par l'opérateur senior et est attribué au traitement antiplaquettaire, il est alors proposé de le neutraliser (accord fort),
 - de réaliser les procédures invasives semi-urgentes plus de 24 heures après la dernière prise de prasugrel ou de ticagrelor (accord fort),
 - de neutraliser les agents antiplaquettaires avant un acte de neurochirurgie intracrânienne urgent ou de sauvetage (accord fort) ;
- chez les patients traités par un inhibiteur de P2Y₁₂ en mono- ou en bithérapie, il est proposé de ne pas réaliser de gestes d'anesthésie locorégionale rachidienne (rachianesthésie, péri-durale) (accord fort).

Prise en charge d'une hémorragie associée aux AAP

Les hémorragies associées aux AAP forment un groupe hétérogène avec des caractéristiques variables : siège et intensité de l'hémorragie, type de traitement par AAP, date de dernière prise, risque thrombotique du patient...

Dans tous les cas, le traitement étiologique de l'hémorragie s'impose, incluant les gestes hémostatiques, c'est-à-dire tous les moyens mécaniques permettant d'accéder au site et de contrôler le saignement (chirurgie, endoscopie, embolisation, tamponnement...). Il s'associe au traitement symptomatique de l'hémorragie, incluant le remplissage vasculaire, les vasopresseurs, la transfusion de concentrés de globules rouges, la lutte contre l'hypothermie et l'administration précoce d'acide tranexamique. Cet agent antifibrinolytique, peu onéreux et responsable de peu d'effets indésirables, est recommandé en

cas d'hémorragie grave. Les grands essais qui l'ont évalué n'ont pas montré de sur-risque thrombotique associé, que ce soit en traumatologie ou en chirurgie cardiaque [10,111,112].

Il faut noter cependant que la survenue d'une hémorragie chez des patients traités par AAP au long cours est un facteur de risque thrombotique. Ce sur-risque d'événements cardiaques majeurs ou d'infarctus a été rapporté chez des patients stentés, que ce soit en périopératoire [113] ou non [114].

Quatre types d'hémorragie sont distinguées.

Les hémorragies intracrâniennes

Elles surviennent dans 10 à 30 % des cas chez des patients traités par AAP au long cours [115]. Les AAP aggravent le pronostic des hémorragies intracrâniennes. La mortalité des patients traités par bithérapie est supérieure à celle de ceux traités par aspirine en monothérapie [116], elle-même supérieure à celle des patients non traités [117]. Le clopidogrel est aussi un facteur de risque indépendant de mortalité [117]. La transfusion précoce de plaquettes a été proposée en faisant l'hypothèse que la neutralisation des AAP permettrait de réduire le risque de re-saignement et son volume, et ainsi d'améliorer le pronostic des patients. Par ailleurs, dans une étude observationnelle de patients présentant une hémorragie intracrânienne au cours d'un traitement par aspirine, confirmé par une hyporéactivité mise en évidence par des tests plaquettaires, la transfusion plaquettaire précoce, dans les 12 heures suivant le début des symptômes, comparée à la transfusion tardive, après la 12^e heure, était associée à une croissance moindre de l'hématome et à un handicap plus limité à trois mois [118]. Une méta-analyse des études évaluant la transfusion plaquettaire en cas d'hémorragie intracrânienne non traumatique chez des patients traités par AAP concluait que la transfusion réduisait la mortalité [119]. Les auteurs soulignaient cependant les limites de ce travail, reposant sur trois études observationnelles. Le bénéfice de la transfusion plaquettaire a été mis en doute par l'essai PATCH [120]. En effet, chez 190 patients traités par aspirine et présentant une hémorragie intracérébrale avec un score de Glasgow ≥ 8 à l'arrivée et ne nécessitant pas de neurochirurgie urgente, la transfusion plaquettaire a induit une augmentation de la mortalité et de la dépendance à 3 mois comparativement au groupe témoin. Ces résultats ont conduit à remettre en cause la transfusion dans cette population spécifique. De même, des résultats négatifs ont été obtenus par l'analyse d'une cohorte rétrospective de 97 patients traités par AAP et présentant une hémorragie intracrânienne non traumatique ; 39 recevaient une transfusion plaquettaire [121]. Dans cette cohorte, non appariée, les patients transfusés avaient un risque plus élevé de recours à la chirurgie, de handicap et de décès. Après appariement selon un score pronostique d'hémorragie intracérébrale, la transfusion ne s'associait à aucune amélioration mais n'était cependant pas un facteur prédictif de mauvais pronostic.

Aucune étude n'a évalué l'intérêt de la transfusion chez les patients ayant une hémorragie intracrânienne avec troubles de la conscience, ni en cas de traitement par antagonistes des récepteurs P2Y₁₂. Dans tous les cas, le traitement par AAP doit être interrompu.

Le choc hémorragique

L'hypothèse souvent retenue est que les AAP, en particulier les AAP prescrits en bithérapie et les nouveaux inhibiteurs de P2Y₁₂, majorent le saignement et que la transfusion plaquettaire en neutralisant les AAP permettrait de revenir à une situation standard, celle du traitement du choc hémorragique d'un patient sans AAP. Pourtant, l'intérêt de la transfusion plaquettaire pour neutraliser les AAP n'a pas été évalué dans cette situation. Cependant, chez les patients non traités par AAP, la transfusion plaquettaire précoce fait partie du traitement recommandé du choc hémorragique, en particulier dans les protocoles basés sur les ratios élevés [91]. Il semble donc raisonnable de neutraliser les AAP en particulier s'ils sont prescrits en bithérapie.

Les autres hémorragies graves

Elles correspondent à la définition proposée dans les recommandations HAS 2008 concernant les accidents des AVK (hémorragie intracrânienne et choc hémorragique exclus) : « Une hémorragie grave, ou potentiellement grave est définie par la présence d'au moins un des critères suivants : hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels ; instabilité hémodynamique : PAS < 90 mmHg ou diminution de 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle, ou PAM < 65 mmHg, ou tout signe de choc ; nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle, endoscopie ; nécessité de transfusion de concentrés érythrocytaires ; localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel, par exemple : hémorragie intracrânienne ou intraspinale, hémorragie intraoculaire ou rétro-orbitaire, hémothorax, hémor- ou rétropéritoine, hémopéricarde, hématome musculaire profond ou syndrome de loge, hémorragie digestive aiguë, hémarthrose. »

Dans ces situations, l'intérêt de la neutralisation des AAP prête à discussion, dans la mesure où, d'une part, les mesures hémostatiques générales peuvent suffire à contrôler l'hémorragie, d'autre part, faute d'évaluation rigoureuse, il persiste une incertitude quant à l'efficacité de la transfusion. En cas d'hémorragie digestive, localisation la plus fréquente des hémorragies associées aux AAP, s'il semble établi que les AAP favorisent la reprise d'un saignement [122], le bénéfice de la transfusion plaquettaire n'a pas été évalué. Les rares données disponibles, essentiellement rétrospectives, ne montrent pas de bénéfice à la transfusion en cas de saignement gastro-intestinal mais leurs limites méthodologiques sont majeures [123,124]. Les recommandations proposent de transfuser des plaquettes pour aider à l'arrêt du saignement et prévenir la reprise d'un saignement mais il est proposé de ne réserver la transfusion plaquettaire

qu'en cas de persistance de l'hémorragie, après échec des premiers traitements mis en œuvre [125].

Les hémorragies non graves

Les plus fréquentes, nécessitent uniquement un traitement symptomatique, sans neutralisation des AAP ni interruption du traitement AAP. Leur prise en charge inclut la réévaluation systématique de l'indication du traitement antiplaquettaire en mono- ou bithérapie.

Prise en charge d'une hémorragie associée aux AAP : propositions (figure 2)

La balance bénéfice/risque d'une neutralisation du traitement antiplaquettaire doit tenir compte du type d'hémorragie et des moyens mécaniques disponibles pour la traiter, des caractéristiques du traitement antiplaquettaire, incluant le type d'AAP et l'heure de la dernière prise, et du risque thrombotique du patient.

En cas d'hémorragie intracrânienne nécessitant un traitement neurochirurgical urgent, il est proposé de neutraliser le traitement antiplaquettaire en préopératoire. En cas d'hémorragie intracrânienne ne nécessitant pas de traitement neurochirurgi-

cal urgent, il est proposé de ne pas transfuser de plaquettes si le patient est traité par aspirine et présente un score de Glasgow > 8 à l'arrivée. Dans les autres cas, aucune proposition ne peut être faite ni en faveur ni en défaveur de la neutralisation des AAP. Il est proposé d'interrompre les AAP.

En cas de choc hémorragique chez les patients traités par bithérapie, il est proposé de neutraliser le traitement antiplaquettaire.

Dans les autres hémorragies graves, il est proposé de neutraliser le traitement antiplaquettaire en cas de persistance de l'hémorragie après échec des traitements étiologiques et symptomatiques.

Dans les hémorragies non graves, il est proposé de réaliser un traitement symptomatique, sans neutraliser le traitement antiplaquettaire.

Déclaration d'intérêts : J.P. Collet : honoraires d'AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis, WebMD, Lead-Up, Medtronic et bourses de recherche de la Fédération française de cardiologie, BMS and Pfizer.

M. Mazighi : conseil pour Acticor.

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Patrono C, Morais J, Baigent C, Collet JP, Fitzgerald D, Halvorsen S, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1760-76.
- [2] Nagelschmitz J, Blunck M, Kraetzschmar J, Ludwig M, Wensing G, Hohlfeld T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid after intravenous and oral administration to healthy volunteers. *Clin Pharmacol* 2014;6:51-9.
- [3] Floyd CN, Passacuale G, Ferro A. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of platelet adenosine diphosphate receptor antagonists and their clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics* 2012;51:429-42.
- [4] Rossini R, Tarantini G, Musumeci G, Masiero G, Barbato E, Calabrò P, et al. A multidisciplinary approach on the perioperative antithrombotic management of patients with coronary stents undergoing surgery: surgery after stenting 2. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:417-34.
- [5] Larsen JB, Hvas A-M. Predictive value of whole blood and plasma coagulation tests for intra- and postoperative bleeding risk: a systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:772-805.
- [6] Jahn K, Suchodolski K, Schäfer A, Sahlmann B, Küster U, Echtermeyer F, et al. Effect of clopidogrel on thrombus formation in an ex vivo parallel plate flow chamber model cannot be reversed by addition of platelet concentrates or vWF concentrate. *Anesth Analg* 2017;124:1091-8.
- [7] Li R, Grosser T, Diamond SL. Microfluidic whole blood testing of platelet response to pharmacological agents. *Platelets* 2017;28:457-62. <http://dx.doi.org/10.1080/09537104.2016.1268254>.
- [8] Prüller F, Roskopf K, Mangge H, Mahla E, von Lewinski D, Weiss EC, et al. Implementation of buffy-coat-derived pooled platelet concentrates for internal quality control of light transmission aggregometry: a proof of concept study. *J Thromb Haemost* 2017;15:2443-50.
- [9] Le Quellec S, Bordet J-C, Negrier C, Dargaud Y. Comparison of current platelet functional tests for the assessment of aspirin and clopidogrel response. A review of the literature. *Thromb Haemost* 2016;116:638-50.
- [10] Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, Albaladejo P, Aldecoa C, Barauskas G, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology: first update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332-95.
- [11] Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay J-F, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs. high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105.
- [12] Breet NJ, Van Werkum JW, Bouman HJ, Kelder JC, Ruven HJT, Bal ET, et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. *JAMA* 2010;303:754-62.
- [13] Collet JP, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100-9.
- [14] Hansson EC, Jeppsson A. Antiplatelet therapy, platelet function testing, and bleeding complications in cardiac surgery patients. *Semin Thromb Hemost* 2017;43:699-705.
- [15] Kwak YL, Kim J-C, Choi Y-S, Yoo K-J, Song Y, Shim JK. Clopidogrel responsiveness regardless of the discontinuation date predicts increased blood loss and transfusion requirement after off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1994-2002.
- [16] Preisman S, Kogan A, Itzkovsky K, Leikin G, Raanani E. Modified thromboelastography evaluation of platelet dysfunction in patients undergoing coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1367-74.
- [17] Alström U, Granath F, Oldgren J, Ståhle E, Tydén H, Siegbahn A. Platelet inhibition assessed with VerifyNow, flow cytometry and PlateletMapping in patients undergoing heart surgery. *Thrombosis Res* 2009;124:572-7.
- [18] Malm CJ, Hansson EC, Åkesson J, Andersson M, Hesse C, Shams Hakimi C, et al.

- Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2016;117:309-15.
- [19] Ranucci M, Baryshnikov A, Soro G, Ballotta A, De Benedetti D, Conti D, et al. Multiple electrode whole blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann Thorac Surg* 2011;91:123-9.
 - [20] Mahla E, Metzler H, Bornemann-Cimenti H, Pruellner F, Raggam RB, Pregartner G, et al. Platelet inhibition and bleeding in patients undergoing non-cardiac surgery - The BIANCA Observational Study. *Thromb Haemost* 2018.
 - [21] Kirmani BH, Johnson RI, Agarwal S. Platelet function testing in cardiac surgery: a comparative study of electrical impedance aggregometry and thromboelastography. *Platelets* 2017;28:550-4.
 - [22] 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 hemostasis (GIHP) and the French Study Group on thrombosis and hemostasis (GFHT). In collaboration with the French Society for Anesthesia and Intensive Care (SFAR). *Arch Cardiovasc Dis* 2018.
 - [23] Authors/Task Force Members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.
 - [24] Hansson EC, Malm CJ, Hesse C, Hornestam B, Dellborg M, Rexius H, et al. Platelet function recovery after ticagrelor withdrawal in patients awaiting urgent coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51:633-7 [ezw373-ezw375].
 - [25] Alexopoulos D, Stavrou K, Koniari I, Gkizas V, Perperis A, Kontopris K, et al. Ticagrelor vs. prasugrel one-month maintenance therapy: impact on platelet reactivity and bleeding events. *Thromb Haemost* 2014;112:551-7.
 - [26] Armstrong PC, Hoefer T, Knowles RB, Tucker AT, Hayman MA, Ferreira PM, et al. Newly formed reticulated platelets undermine pharmacokinetically short-lived antiplatelet therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:949-56.
 - [27] Lordkipanidze M, Harrison P. Aspirin twice a day keeps new COX-1 at bay. *J Thromb Haemost* 2012;10:1217-9.
 - [28] Mazzeffi MA, Lee K, Taylor B, Tanaka KA. Perioperative management and monitoring of antiplatelet agents: a focused review on aspirin and P2Y12 inhibitors. *Korean J Anesthesiol* 2017;70:379-89.
 - [29] Mahla E, Tantry US, Gurbel PA. Platelet function testing before cabg is recommended in the guidelines: but do we have enough evidence? *J Interv Cardiol* 2015;28:233-5.
 - [30] Grove EL, Hossain R, Storey RF. Platelet function testing and prediction of procedural bleeding risk. *Thromb Haemost* 2013;109:817-24.
 - [31] 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;62:2261-73.
 - [32] Berger PB, Kirchner HL, Wagner ES, Ismail-Sayed I, Yahya S, Benoit C, et al. Does preoperative platelet function predict bleeding in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery? *J Interv Cardiol* 2015;28:223-32.
 - [33] Vries MJA, Bouman HJ, Olie RH, Veenstra LF, Zwaveling S, Verhezen PWM, et al. Determinants of agreement between proposed therapeutic windows of platelet function tests in vulnerable patients. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2017;3:11-7.
 - [34] Morici N, Moja L, Rosato V, Oreglia JA, Sacco A, De Marco F, et al. Time from adenosine diphosphate receptor antagonist discontinuation to coronary bypass surgery in patients with acute coronary syndrome: meta-analysis and meta-regression. *Int J Cardiol* 2013;168:1955-64.
 - [35] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
 - [36] Held C, Asenblad N, Bassand J-P, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:672-84.
 - [37] Mahla E, Suarez JA, Bliden KP, Rehak P, Metzler H, Sequeira AJ, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261-9.
 - [38] Bobbitt J, Petro K, Martin M. Evaluating the effectiveness of preoperative platelet inhibition testing to reduce costs and preoperative length of stay. *Appl Nurs Res* 2018;39:241-3.
 - [39] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, Song HK, Rosengart T, Reece TB, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761-81.
 - [40] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.
 - [41] Bonhomme F. [The role of point-of-care platelet function testing in guiding platelet transfusion]. *Transfus Clin Biol* 2016;23:202-4.
 - [42] 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;128:425-31.
 - [43] Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011;115:1179-91.
 - [44] 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;117:531-47.
 - [45] 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;70:715-31.
 - [46] 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;118:94-103.
 - [47] Bartoszko J, Karkouti K. Can predicting transfusion in cardiac surgery help patients? *Br J Anaesth* 2017;119:350-2.
 - [48] Biancarini F, Tauriainen T, Kinnunen E-M, Airaksinen J. External validation of the WILL-BLEED Risk Score. *Thromb Haemost* 2018;118:433-4.
 - [49] Olechowski B, Khanna V, Mariathas M, Ashby A, Dalton RT, Nordon I, et al. Changes in platelet function with inflammation in patients undergoing vascular surgery. *Platelets* 2017;1-9.
 - [50] HAS, ANSM. Recommandation de bonne pratique : transfusion de plaquettes : produits, indications. HAS; 2015p. 1-50, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-11/recommandations_-_transfusion_de_plaquettes.pdf.
 - [51] ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires; 2012;p. 1-11, <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/>

- pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquetitaires.pdf.
- [52] Rossaint J, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care* 2016;20:100.
 - [53] Li C, Hirsh J, Xie C, Johnston MA, Eikelboom JW. Reversal of the antiplatelet effects of aspirin and clopidogrel. *J Thromb Haemost* 2012;10:521-8.
 - [54] Hansson EC, Shams Hakimi C, Astrom-Olsson K, Hesse C, Wallen H, Dellborg M, et al. Effects of ex vivo plateletlet supplementation on plateletlet aggregability in blood samples from patients treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel, or ticagrelor. *Br J Anaesth* 2014;112:570-5.
 - [55] Taylor G, Osinski D, Thevenin A, Devys J-M. Is plateletlet transfusion efficient to restore plateletlet reactivity in patients who are responders to aspirin and/or clopidogrel before emergency surgery? *J Trauma Acute Care Surg* 2013;74:1367-9.
 - [56] Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, et al. Normalization of plateletlet reactivity in clopidogrel-treated subjects. *J Thromb Haemost* 2007;5:82-90.
 - [57] O'Connor SA, Amour J, Mercadier A, Martin R, Kerneis M, Abtan J, et al. Efficacy of ex vivo autologous and in vivo plateletlet transfusion in the reversal of P2Y12 inhibition by clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor: the APTITUDE study. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002786.
 - [58] Schoener L, Jellinghaus S, Richter B, Pfluecke C, Ende G, Christoph M, et al. Reversal of the plateletlet inhibitory effect of the P2Y12 inhibitors clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor in vitro: a new approach to an old issue. *Clin Res Cardiol* 2017;106:868-74.
 - [59] Zafar MU, Santos-Gallego C, Vorchheimer DA, Viles-Gonzalez JF, Elmariah S, Giannarelli C, et al. Plateletlet function normalization after a prasugrel loading-dose: time-dependent effect of plateletlet supplementation. *J Thromb Haemost* 2013;11:100-6.
 - [60] Bonhomme F, Bonvini R, Reny J-L, Poncet A, Fontana P. Impact of non-inhibited plateletlet supplementation on plateletlet reactivity in patients treated with prasugrel or ticagrelor for an acute coronary syndrome: an ex vivo study. *Platelets* 2015;26:324-30.
 - [61] Bertling A, Fender AC, Schüngel L, Rumpf M, Mergemeier K, Geißler G, et al. Reversibility of plateletlet P2Y12 inhibition by plateletlet supplementation: ex vivo and in vitro comparisons of prasugrel, clopidogrel and ticagrelor. *J Thromb Haemost* 2018.
 - [62] Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* 2014;34:1077-90.
 - [63] Ferri N, Corsini A, Bellosta S. Pharmacology of the new P2Y12 receptor inhibitors: insights on pharmacokinetic and pharmacodynamic properties. *Drugs* 2013;73:1681-709.
 - [64] Martin A-C, Berndt C, Calmette L, Philip I, Decouture B, Gaussem P, et al. The effectiveness of plateletlet supplementation for the reversal of ticagrelor-induced inhibition of plateletlet aggregation. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:361-7.
 - [65] Godier A, Taylor G, Gaussem P. Inefficacy of plateletlet transfusion to reverse ticagrelor. *N Engl J Med* 2015;372:196-7.
 - [66] Zafar MU, Smith DA, Baber U, Sartori S, Chen K, Lam DW, et al. Impact of timing on the functional recovery achieved with plateletlet supplementation after treatment with ticagrelor. *Circ Cardiovasc Interv* 2017;10:e005120.
 - [67] Levi M, Eerenberg E, Kamphuisen PW. Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost* 2011;9:1705-12.
 - [68] Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth* 2016;117 [iii18-iii30].
 - [69] Martin AC, Houssany-Pissot S, Zlotnik D, Taylor G, Godier A. [Management of the bleeding risk associated with antiplatelet agents]. *Rev Med Interne* 2017;38:467-73.
 - [70] Colucci G, Stutz M, Rochat S, Conte T, Pavicic M, Reusser M, et al. The effect of desmopressin on plateletlet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary plateletlet function defects. *Blood* 2014;123:1905-16.
 - [71] Orsini S, Noris P, Bury L, Heller PG, Santoro C, Kadir RA, et al. Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited plateletlet disorders. *Haematologica* 2017;102:1192-203.
 - [72] Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first 20 years. *Blood* 1997;90:2515-21.
 - [73] Mannucci PM. Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood* 1988;72:1449-55.
 - [74] Reiter RA, Mayr F, Blazicek H, Galehr E, Jilma-Stohlawetz P, Domanovits H, et al. Desmopressin antagonizes the in vitro plateletlet dysfunction induced by GPIIb/IIIa inhibitors and aspirin. *Blood* 2003;102:4594-9.
 - [75] Ranucci M, Nano G, Pazzaglia A, Bianchi P, Casana R, Tealdi DG. Plateletlet mapping and desmopressin reversal of plateletlet inhibition during emergency carotid endarterectomy. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21:851-4.
 - [76] Desborough MJR, Oakland KA, Landoni G, Crivellari M, Doree C, Estcourt LJ, et al. Desmopressin for treatment of plateletlet dysfunction and reversal of antiplatelet agents: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2017;15:263-72.
 - [77] Altun G, Hemşinli D, Pulathan Z, Civelek A. Emergency coronary bypass surgery in patients under the influence of dual antiplatelet therapy: effects of tranexamic acid and desmopressin acetate. *Turk J Med Sci* 2017;47(6).
 - [78] Bonhomme F, Lecompte T, Samama CM, Godier A, Fontana P. Evaluation of recombinant factor VIIa, tranexamic acid and desmopressin to reduce prasugrel-related bleeding: a randomised, placebo-controlled study in a rabbit model. *Eur J Anaesth* 2018;35:208-14.
 - [79] Teng R, Mitchell PD, Butler K. The effect of desmopressin on bleeding time and plateletlet aggregation in healthy volunteers administered ticagrelor. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:186-91.
 - [80] Frontera JA, Lewin JJ, Rabinstein AA, Aisiku IP, Alexandrov AW, Cook AM, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. *Neurocrit Care* 2016;24:6-46.
 - [81] Leissinger C, Carcao M, Gill JC, Journeyck J, Singleton T, Valentino L. Desmopressin (DDAVP) in the management of patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2014;20:158-67.
 - [82] Godier A, Greinacher A, Faraoni D, Levy JH, Samama C-M. Use of factor concentrates for the management of perioperative bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:170-4.
 - [83] Altman RR, Scazzotta AA, Herrera MMDL, Gonzalez CC. Recombinant factor VIIa reverses the inhibitory effect of aspirin or aspirin plus clopidogrel on in vitro thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2006;4:2022-7.
 - [84] Mazzeffi M, Szlam F, Jakubowski JA, Tanaka KA, Sugidachi A, Levy JH. In vitro effects of recombinant activated factor VII on thrombin generation and coagulation following inhibition of plateletlet procoagulant activity by prasugrel. *Thromb Res* 2013;132:106-11.
 - [85] Skolnick BE, Shenouda M, Khutoryansky NM, Pusateri AE, Gabriel D, Carr ME. Reversal of clopidogrel-induced bleeding with rFVIIa in healthy subjects. *Anesth Analg* 2011;1.
 - [86] Pehrsson S, Hansson K, Nelander K, Nylander S. Boosting the coagulation restores haemostasis in ticagrelor-treated mice. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016;27:913-9.
 - [87] EMEA. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001241/WC500100494.pdf [n.d.].
 - [88] 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;104:823-30.
 - [89] Buchanan A, Newton P, Pehrsson S, Inghardt T, Antonsson T, Svensson P, et al. Structural and functional characterization of a specific antidote for ticagrelor. *Blood* 2015;125:3484-90.
 - [90] Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e3054.

A. Godier, D. Garrigue, D. Lasne, P. Fontana, F. Bonhomme, J-P Collet, et al.

- [91] Duranteau J, Asehnoune K, Pierre S, Ozier Y, Leone M, Lefrant J-Y, et al. Recommandations sur la réanimation du choc hémorragique. *Anesth Reanim* 2015;1:62-74.
- [92] <http://www.ncepod.org.uk/classification.html> [n.d.].
- [93] Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, Biccard BM, Guyatt G, Leslie K, et al. Aspirin in patients with previous percutaneous coronary intervention undergoing noncardiac surgery. *Ann Intern Med* 2018;168:237-44.
- [94] Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, Jarhult J, Nystrom M, Pettersson E, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-12.
- [95] Mantz J, Samama C-M, Tubach F, Devereaux PJ, Collet JP, Albaladejo P, et al. Impact of preoperative maintenance or interruption of aspirin on thrombotic and bleeding events after elective non-cardiac surgery: the multicentre, randomized, blinded, placebo-controlled, STRATAGEM trial. *Br J Anaesth* 2011;107:899-910.
- [96] Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, et al. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention* 2014;10:38-46.
- [97] B. Joseph, B. Rawashdeh, H. Aziz, N. Kulvatuny, V. Pandit, Q. Jehangir, et al. An acute care surgery dilemma: emergent laparoscopic cholecystectomy in patients on aspirin therapy. *Am J Surg* 2015;209:689-94.
- [98] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329-39.
- [99] Chu EW, Chernoguz A, Divino CM. The evaluation of clopidogrel use in perioperative general surgery patients: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg* 2016;211:1019-25.
- [100] Columbo JA, Lambour AJ, Sundling RA, Chauhan NB, Bessen SY, Linshaw DL, et al. A meta-analysis of the impact of aspirin, clopidogrel, and dual antiplatelet therapy on bleeding complications in noncardiac surgery. *Ann Surg* 2018;267:1-10.
- [101] Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, Shatwell MA. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:136.
- [102] Zehir S, Zehir R, Sarak T. Early surgery is feasible in patients with hip fractures who are on clopidogrel therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2015;49:249-54.
- [103] Benahmed A, Kianda M, Ghisdal L, Broeders N, Massart A, Lemy A, et al. Ticlopidine and clopidogrel, sometimes combined with aspirin, only minimally increase the surgical risk in renal transplantation: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:463-6.
- [104] Percy C, Almahmoud K, Jackson T, Hartline C, Cahill A, Spence L, et al. Risky business? Investigating outcomes of patients undergoing urgent laparoscopic appendectomy on antithrombotic therapy. *Am J Surg* 2017;214:1012-5.
- [105] Chemtob RA, Moeller-Soerensen H, Holmvang L, Olsen PS, Ravn HB. Outcome after surgery for acute aortic dissection - influence of preoperative antiplatelet therapy on prognosis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:569-74.
- [106] Lee AT, Gagnidze A, Pan SR, Sookplung P, Nair B, Newman S-F, et al. Preoperative low-dose aspirin exposure and outcomes after emergency neurosurgery for traumatic intracranial hemorrhage in elderly patients. *Anesth Analg* 2017;125:514-20.
- [107] Baschin M, Selleng S, Zeden JP, Westphal A, Kohlmann T, Schroeder HW, et al. Platelet transfusion to reverse antiplatelet therapy before decompressive surgery in patients with intracranial haemorrhage. *Vox Sang* 2017;112:535-41.
- [108] Thiele T, Sümnig A, Hron G, Müller C, Althaus K, Schroeder HWS, et al. Platelet transfusion for reversal of dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent surgery: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2012;10:968-71.
- [109] Albaladejo P, Marret E, Samama CM, Collet JP, Abhay K, Loutrel O, et al. Non-cardiac surgery in patients with coronary stents: the RECO study. *Heart* 2011;97:1566-72.
- [110] Cornet AD, Klein UJ, Groeneveld ABJ. Coronary stent occlusion after platelet transfusion: a case series. *J Invasive Cardiol* 2007;19:E297-9.
- [111] Myles PS, Smith JA, Forbes A, Silbert B, Jayarajah M, Painter T, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2017;376:136-48.
- [112] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010;376:23-32.
- [113] Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, Lennon RJ, Thomsen KM, Wood DL, et al. Perioperative cardiovascular risk of prior coronary stent implantation among patients undergoing noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1038-49.
- [114] Mehran R, Baber U, Steg PG, Ariti C, Weisz G, Witzenbichler B, et al. Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study. *Lancet* 2013;382:1714-22.
- [115] Jaben EA, Mulay SB, Stubbs JR. Reversing the effects of antiplatelet agents in the setting of intracranial hemorrhage. *J Intensive Care Med* 2014;30:3-7.
- [116] Inohara T, Xian Y, Liang L, Matsouaka RA, Saver JL, Smith EE, et al. Association of intracerebral hemorrhage among patients taking non-vitamin K antagonist vs. vitamin K antagonist oral anticoagulants with in-hospital mortality. *JAMA* 2018;319:463-73.
- [117] Kobayashi L, Barmparas G, Bosarge P, Brown CV, Bukur M, Carrick MM, et al. Novel oral anticoagulants and trauma: the results of a prospective American Association for the Surgery of Trauma Multi-Institutional Trial. *J Trauma Acute Care Surg* 2017;82:827-35.
- [118] Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, Lindholm PF, Bernstein RA, Batjer HH, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;16:82-7.
- [119] Leong LB, David TKP. Is platelet transfusion effective in patients taking antiplatelet agents who suffer an intracranial hemorrhage? *J Emerg Med* 2015;49:561-72.
- [120] Baharoglu MI, Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, de Gans K, Koopman MM, Brand A, et al. Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:2605-13.
- [121] Arnone GD, Kumar P, Wonais MC, Eshahani DR, Campbell-Lee SA, Charbel FT, et al. Impact of platelet transfusion on intracerebral hemorrhage (ICH) in patients on antiplatelet therapy - An analysis based on ICH score. *World Neurosurgery* 2018.
- [122] Oakland K, Desborough MJ, Murphy MF, Schachter M, Jairath V. Re-bleeding and mortality after lower gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelets or anticoagulants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;S1542-3565. 31528-8.
- [123] Zakko L, Rustagi T, Douglas M, Laine L. No benefit from platelet transfusion for gastrointestinal bleeding in patients taking antiplatelet agents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:46-52.
- [124] ASGE Standards of Practice Committee, Acosta RD, Abraham NS, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Early DS, et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2016;83:3-16.
- [125] Makris M, Van Veen JJ, Tait CR, Mumford AD, Laffan M, British Committee for Standards in Haematology. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. *Br J Haematol* 2013;160:35-46.