

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT**

#### **DE DOCTEUR EN MEDECINE**

#### **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le Mardi 26 Avril 2016 à Poitiers  
par **Mademoiselle Roxana Arjmand**

Pronostic des hématomes intracérébraux  
sous antiagrégant plaquettaire  
admis en Unité Neuro Vasculaire du CHU de Poitiers.

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

**Membres** :

Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto  
Monsieur le Professeur Pierre Ingrand  
Monsieur le Professeur Rémy Guillevin  
Madame le Docteur Solène Ansquer

**Membre invité** : Monsieur le Professeur Jean-Louis Mas

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT**

#### **DE DOCTEUR EN MEDECINE**

#### **(décret du 16 janvier 2004)**

présentée et soutenue publiquement  
le Mardi 26 Avril 2016 à Poitiers  
par **Mademoiselle Roxana Arjmand**

Pronostic des hématomes intracérébraux  
sous antiagrégant plaquettaire  
admis en Unité Neuro Vasculaire du CHU de Poitiers.

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

**Membres** :

Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto  
Monsieur le Professeur Pierre Ingrand  
Monsieur le Professeur Rémy Guillevin  
Madame le Docteur Solène Ansquer

**Membre invité** : Monsieur le Professeur Jean-Louis Mas

**Directeur de thèse** : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

*Le Doyen,*

Année universitaire 2015 - 2016

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

### Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

### **Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

### **Professeur des universités de médecine générale**

- GOMES DA CUNHA José

### **Professeurs associés de médecine générale**

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

### **Professeurs émérites**

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau,  
Maître, Président de thèse et Chef de service.**

Vous me faites l'honneur et le privilège de présider et de diriger ma thèse.  
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre confiance et votre rigueur dans la supervision de ce travail.

Votre passion pour la Neurologie, votre forte implication universitaire et votre humanisme nous aident chaque jour à progresser dans l'apprentissage de notre si bel exercice.  
Monsieur et cher maître, veuillez trouver dans ce travail l'expression de toute ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto, Maître.**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.  
Je n'ai malheureusement pas utilisé les connaissances acquises lors de mon stage au sein de votre Unité Parkinson pour ma thèse et j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur.  
Profiter de votre enseignement est un plaisir et un réel privilège.  
Veuillez croire en ma plus grande admiration et ma sincère reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Jean Louis Mas,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.  
J'ai pu apprécier vos cours au DIU NeuroVasculaire, et de façon indirecte, à travers vos publications, une partie de l'étendue de vos travaux. Vos connaissances dans le domaine du NeuroVasculaire font de vous l'une des références nationales et internationales de cette spécialité.  
Merci de m'accueillir dans votre service à l'Hôpital Sainte-Anne ce prochain semestre afin d'enrichir ma formation.  
Veuillez croire, Monsieur, en ma plus grande admiration et accepter ma reconnaissance la plus sincère.

**A Monsieur le Professeur Pierre Ingrand,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Votre pédagogie, votre disponibilité et votre écoute, m'ont permis d'avancer à pas de géant dans ma thèse. Sans votre aide, elle n'aurait jamais pu aboutir.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

**A Monsieur le Professeur Rémy Guillevin,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

J'ai pu apprécier, à travers divers avis, à l'occasion de gardes en neurologie, en réanimation médicale, ou à travers ce travail, l'étendue de vos connaissances dans le domaine de la neuro radiologie.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

**A Madame le Docteur Solène Ansquer,**

Tu me fais l'honneur de juger ce travail.

Dès mes premiers pas d'interne, tu as su partager ton savoir, ta rigueur, ton enthousiasme, ta sensibilité et tu m'as toujours guidée et encouragée. Le partage des connaissances en stage et en consultation, ta disponibilité et ta pédagogie ont contribué à rendre, entre autre chose, ce stage en Neurophysiologie, si riche. Sois assurée de ma gratitude et de mon plus grand respect.

A mes chefs et collègues de Neurologie :

Dr **Jonathan Ciron**, Dr **Matthias** (la classe) **Lamy**, Dr **Adrien Julian**, Dr **Delphine Larrieu Ciron**, Dr **Stéphane Mathis** et sa formation dans le domaine de l'EMG, Dr **Foucaud Duboisguehéneuc**, Dr **Isabelle Benatru**. Dr **Colin Olivier**, Dr **Boyer Karine**.

C'est un plaisir de « grandir » et de progresser à vos côtés. Avec toute ma reconnaissance et mon amitié.

A toute l'équipe para-médicale de Neurologie avec une affection toute particulière à **Sylvie Sauvion** (sans qui mon stage en hôpital de semaine n'aurait pas été le même), **Sylvie Royer** et **Nathalie Moinot**. Aux secrétaires, **Virginie**, **Ingrid**, **Catherine**, **Brigitte**, merci pour vos petites attentions.

J'adresse ma profonde gratitude à toute l'équipe de Neurophysiologie :

A **Monsieur le Professeur Xavier Drouot** pour avoir su transmettre sa passion du sommeil et ses pathologies.

Au **Docteur Véronique Stal**, pour sa formation dans le domaine de l'épileptologie

Et à tous les Techniciens de neurophysiologie pour leurs astuces dans ce domaine.

Au **Docteur Christine Kremer**, pour son écoute et sa disponibilité.

Aux Docteurs **Buisson**, **Gueyraud et Dabbadie**, et à toute l'équipe du service de Rééducation de Roulet Saint Estèphe, je vous remercie pour votre accueil, votre formation et vos conseils durant mon semestre là bas. Merci aux Docteurs **Devoize**, **Pin**, et **Prat** de m'avoir accueilli le temps de quelques consultations et d'EMG à Girac... Et merci d'avoir participé à ma course-relais autour de Girac !

A l'équipe médicale et para médicale du service de réanimation médicale :

Merci pour votre accueil. Une attention toute particulière au **Docteur Rémy Coudroy** qui a su, par sa pédagogie et son écoute, m'apporter de précieux conseils durant la dernière ligne droite de cette thèse.

A mes proches

A mes parents, Afsaneh et Hassan, pour leur amour inconditionnel, pour leur soutien à toute épreuve, et les valeurs qu'ils ont su nous transmettre.

A Shiva, ma petite sœur chérie, qui connaît trop bien mes ambitions, et sait me faire garder le cap ! Merci pour ton soutien et plus encore !

A mon cœur, Vincent, avec qui tout semble possible. Merci pour ton soutien sans faille. J'ai une chance inouïe de t'avoir rencontré. La vie est belle et simple à tes côtés.  
Merci pour ta patience, ta bienveillance et ton amour.

A mon oncle Davar, ma tante Sylvie, et ma petite Marjane merci pour votre amour. A mes cousins Sylvain, Marion et Shayine, merci pour vos encouragements et nos bons moments partagés ensemble.

A mes beau parents, Jean Pierre et Ghislaine, merci d'avoir été présents dans les moments les plus difficiles de ce travail, d'avoir été un soutien constant. Merci à Nicolas. Merci pour tout !

A mes amis, Elisa et Arnaud qui se détachent de Toulouse pour venir me voir!  
Elisa, je ne saurais comment écrire à quel point je suis heureuse de partager ce moment précieux avec toi. Nous nous sommes connus en P1, et avons « grandi » ensemble. J'adore me souvenir ces pauses gourmandes tant attendues à la BU, avant de se remettre à travailler.  
Arnaud, je suis très émue à l'idée de te savoir à mes côtés pour ce moment important dans ma vie. Nous aussi, depuis la P1, avons su garder contact et se retrouver à des occasions heureuses.

Aux co-internes :

La Neuroteam!!! Aline, Anna-Chloé, Clément, Aude, Blandine, Paul(o), WP, SoSo, Isa, les tout-petits : Sina (Avicenne !), Adrien, Laurianne, Julia, Fanny ! Merci pour votre soutien et votre folie !

Aux co-internes de Réanimation médicale : Marie-Eve, Carine, Maëlle, Flo, Faustine, Thomthom, Marie. Merci d'avoir été là pour la dernière ligne droite, merci pour votre soutien.

Les autres : Nielsou, Audreyflex (et nos moments « muffinisés »), Pierroflex, Justine et Sylvain, Gwennael, Bertrand, Julie qui m'a vu passer mes « supers » soirées d'été en neurophysio à collecter mes données..., à Matthieu B.

Et à tous ceux que j'oublie...

A nos patients.

## **PLAN DE LA THESE**

|                                                          |             |
|----------------------------------------------------------|-------------|
| <b>INTRODUCTION.....</b>                                 | <b>p 11</b> |
| <b>MATERIEL ET METHODE.....</b>                          | <b>p 13</b> |
| <b>Type d'étude.....</b>                                 | <b>p 14</b> |
| <b>Population à l'étude.....</b>                         | <b>p 14</b> |
| <b>L'analyse statistique.....</b>                        | <b>p 18</b> |
| <b>RESULTATS.....</b>                                    | <b>p 20</b> |
| <b>Sur le plan clinique.....</b>                         | <b>p 22</b> |
| <b>Sur le plan biologique.....</b>                       | <b>p 22</b> |
| <b>Sur le plan radiologique.....</b>                     | <b>p 23</b> |
| <b>Sur le plan pronostique.....</b>                      | <b>p 23</b> |
| <b>DISCUSSION.....</b>                                   | <b>p 26</b> |
| <b>Résultats de l'étude.....</b>                         | <b>p 27</b> |
| <b>Comparaison avec la littérature et discussion....</b> | <b>p 27</b> |

|                                  |             |
|----------------------------------|-------------|
| <b>Conclusion.....</b>           | <b>p 32</b> |
| <b>ANNEXES.....</b>              | <b>p 33</b> |
| <b>REFERENCES.....</b>           | <b>p 48</b> |
| <b>RESUME.....</b>               | <b>p 55</b> |
| <b>SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b> | <b>p 57</b> |

# **INTRODUCTION**

Les hématomes intracérébraux (HIC) représentent entre 10 à 15% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et sont à l'origine de 50 % de décès. Seulement 20% des patients rescapés<sup>1</sup> vivent de façon autonome. Des facteurs de mortalité et de mauvais pronostic fonctionnel des hématomes intra cérébraux sont clairement établis, tels que l'âge de survenue<sup>2</sup>, le score Glasgow à l'admission<sup>3</sup>, la pression artérielle élevée à l'admission<sup>4,5</sup>, des critères biologiques tels que les coagulopathies<sup>6,7</sup> et des critères radiologiques tels que le grand volume d'admission<sup>8</sup>, l'expansion volumique<sup>9</sup>, l'inondation ventriculaire<sup>10</sup>. Ces différents critères pronostiques sont, d'ailleurs, à l'origine du score pronostique vital à 30 jours de Hemphill<sup>11</sup>

Les anticoagulants oraux (anti coagulants oraux directs (AOD) et anti vitamine K (AVK)) sont également des facteurs aggravant le pronostic vital et fonctionnel des HIC.<sup>12,13,14,15,16,17</sup> Le rôle des antiagrégants plaquettaires (AAP) dans les HIC spontanés reste quant à lui, aujourd'hui, mal établi.

L'objectif principal de notre étude était de vérifier si la présence d'AAP était corrélée à la croissance volumique de l'HIC à la 48<sup>ième</sup> heure

Les objectifs secondaires étaient d'identifier l'implication de ces AAP dans le pronostic vital et fonctionnel des HIC spontanés de l'adulte.

Nous avons donc, à partir d'une cohorte consécutive de patients sous AAP hospitalisés (de Janvier 2008 à Décembre 2014) à la phase aiguë de leur HIC dans l'Unité NeuroVasculaire du CHU de Poitiers, évalué :

- L'augmentation de volume des HIC spontanés dans les quarante-huit premières heures (H+48) de la prise en charge
- La mortalité à H+48, à un mois (M1), et à trois mois (M3)
- Le pronostic fonctionnel à M3.

Nous avons comparé les résultats de cette cohorte d'HIC sous AAP à des patients hospitalisés durant la même période pour un HIC spontané et ne prenant aucun traitement anti thrombotique (AVK, AOD, AAP).

## **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

### *Type d'étude*

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective incluant les patients consécutifs avec hématome intracérébral spontané de l'adulte admis en Unité Neuro Vasculaire (UNV) au CHU de Poitiers du 1 Janvier 2008 au 31 Décembre 2014.

### *La population à l'étude*

- Les critères d'inclusion étaient :
  - Patients âgés de plus de 18 ans,
  - Admis en Unité Neuro-Vasculaire du CHU de Poitiers,
  - Hématome intracérébral spontané,
  - Hématome intracérébral supra-tentoriel (lobaire ou profond),
  - Les premiers signes cliniques témoignant de l'HIC ne devant pas excéder 12 heures avant l'imagerie cérébrale réalisée à l'admission,
  - Prise d'un traitement AAP (Aspirine {ASA} et/ou Clopidogrel {CPG}) depuis au moins une semaine.
  
- Les critères d'exclusion étaient :
  - HIC secondaires à une malformation vasculaire (malformation artérioveineuse, anévrisme artériel, cavernome), une vasculopathie, un infarctus cérébral (artériel ou veineux) avec remaniement hémorragique, une thrombose veineuse cérébrale, une tumeur cérébrale primitive ou secondaire ou tout autre étiologie évidente,
  - Une coagulopathie connue,
  - HIC nécessitant une chirurgie évacuatrice prévue dans les 24 heures suivant l'admission et/ou la présence d'une hémorragie intra ventriculaire abondante nécessitant la pose d'une Dérivation Ventriculaire Externe (DVE),
  - La prise associée d'un AVK et un INR>1,3 ou d'un anticoagulant oral direct,
  - HIC sous-tentoriel,
  - Hémorragie intra-ventriculaire pure.

- Les données cliniques recueillies à l'admission étaient :
  - Le sexe,
  - L'âge,
  - L'Indice de Masse Corporelle (IMC en Kg/m<sup>2</sup>),
  - La pression artérielle systolique, diastolique et l'estimation de la pression artérielle moyenne (mmHg),
  - Les scores de NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) et de Glasgow.
  
- Les antécédents recueillis:
  - L'hypertension artérielle (HTA) si elle était connue, traitée ou non, avant la survenue de l'hémorragie cérébrale. Les cas où l'HTA a été mise en évidence au moment de la survenue de l'hémorragie intracérébrale n'ont pas été retenus comme antécédent,
  - Le tabagisme actif,
  - Le diabète (connu, traité ou non),
  - La dyslipidémie (connue, traitée ou non),
  - La prise de Statine,
  - L'éthylisme chronique (soit une dépendance à l'alcool avec consommation chronique ou excessive ; la consommation excessive étant définie selon les recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé par plus de deux verres par jour pour les femmes et plus de trois verres par jour pour les hommes),
  - Présence d'AVC ischémique ou hémorragique survenus avant l'HIC,
  - La prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire (ASA ou CPG), la présence d'une double antiagrégation, sa posologie, son ancienneté et son indication étaient notés.
  
- Les paramètres biologiques recueillis à l'admission étaient :
  - La glycémie en gramme par Litre (g/L),
  - La créatininémie (en micromol par litre) et la clairance de la créatinine par calcul selon la formule de Cockcroft<sup>18</sup>,
  - Le taux de plaquettes en Giga par litre (G/L),
  - Le taux de prothrombine (TP) en pourcentage (%),

- Le fibrinogène en gramme par litre (g/L).
- Les données radiologiques recueillies à l'admission étaient :
  - Le type d'imagerie cérébrale initiale (TDM n°1 ou IRM),
  - Toutes les imageries cérébrales (IRM et TDM) étaient analysées par un radiologue et un neurologue expérimentés,
  - La localisation de l'HIC était recueillie sous deux formes : lobaire ou profonde :
    - La localisation lobaire pour les localisations frontales, pariétales, temporales ou occipitales,
    - La localisation profonde si l'hémorragie siégeait au niveau des noyaux gris centraux, de la capsule interne et du centre ovale,
  - L'hémisphère cérébral atteint (droit ou gauche),
  - Le volume de l'HIC en millilitres (mL),
  - La présence d'une inondation ventriculaire associée,
  - Le score de Hemphill (Annexe 1).
- Les critères de suivi étaient :
  - Suivi clinique et biologique :
    - Les paramètres à H+48 recueillis selon les mêmes modalités qu'à l'admission,
    - La date des dernières nouvelles des patients était recueillie dans le dossier médical du patient (grâce aux courriers de suivi en consultation, des structures d'accueil du patient) ou dans le dossier informatisé en recueillant la date de dernière venue à l'hôpital. Puis, le délai entre la survenue de l'hématome intra cérébral et la date des dernières nouvelles était calculé en mois,
    - À quarante huit heures (H+48), les paramètres biologiques supplémentaires évalués étaient :
      - La glycémie à jeûn,
      - L'hémoglobine glyquée,
      - LDL cholestérol,
      - HDL cholestérol,
      - Triglycérides

- Cholestérol total en gramme par litre.

○ Suivi radiologique :

- L'imagerie cérébrale était à nouveau réalisée à H+48 de l'admission (TDM n°2),
- Sur les IRM réalisées (d'admission ou de contrôle à M3), nous notions la présence ou non de leucoaraïose, évaluée par les stades de Fazékas<sup>19,20</sup> et de microhémorragies. Les microhémorragies cérébrales étaient retenues si elles correspondaient à la définition retrouvée dans la littérature<sup>21</sup>. Elles étaient définies comme des petites lésions arrondies, homogènes et visibles en hyposignal uniquement sur les séquences en écho de gradient T2\*. Ces microhémorragies ont donc pu être recherchées seulement chez les patients ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec séquence T2\*.
- Les volumes initiaux et à H+48 de l'HIC étaient évalués selon la formule  $ABC/2$  ; où A est en coupe axiale, le plus grand diamètre de l'hématome ; B est le diamètre situé à 90° de A sur la même coupe ; et C est en coupe coronale la plus grande hauteur, ou en coupe axiale, le nombre de coupes d'imagerie multiplié par l'épaisseur de coupe<sup>8,22</sup>
- Uniformisation et vérification du calcul du volume de l'HIC à nouveau entre les différents opérateurs,
- L'augmentation du volume de l'HIC à H+48 a été définie comme une majoration égale ou supérieure à 33% du volume initial.<sup>23,24</sup>. Cette mesure n'a pu évidemment être réalisée pour les patients décédés avant leur seconde imagerie à H+48.

○ Le pronostic :

- Le pronostic vital était évalué à H+48, à un mois (M1) et à trois mois (M3),
- Le pronostic fonctionnel était évalué à M1 et M3, à l'aide du score de Rankin modifié (Annexe 2).

- Les critères de jugement étaient :
  - Critère principal : pourcentage de patients présentant une augmentation de volume de leur hématome intracérébral à H+48  $\geq 33\%$ ,
  - Critères secondaires :
    - Mortalité à H+48, M1, M3,
    - Pronostic fonctionnel à M3. Ce dernier était considéré comme mauvais en cas de handicap sévère c'est à dire un score de Rankin modifié (mRs)  $\geq 3$ , autrement dit compris entre 3 et 5<sup>25</sup>.

### ***L'analyse statistique :***

Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne avec écart type et comparées grâce au test de Mann Whitney. La médiane, le premier et troisième interquartile (IQ) étaient exprimés pour les variables ne suivant pas la loi normale.

Les variables qualitatives sont analysées par le test exact de Fisher.

La comparaison du pourcentage de patients ayant une augmentation de leur volume supérieur ou égal à 33% entre les deux populations a été réalisée grâce au test exact de Fisher.

L'étude de l'association de la prise d'antiagrégant plaquettaire et de la mortalité ainsi que l'étude de l'association de l'augmentation de volume  $\geq 33\%$  de l'hématome intracérébral à la mortalité ont été réalisées grâce à un test du Log-Rank. L'association de ces deux variables a été analysée grâce à un test du Log-Rank.

L'analyse bivariée entre la prise d'antiagrégant plaquettaire et l'augmentation de volume  $\geq 33\%$  de l'HIC en 48 heures, ainsi que leur interactions, ont été réalisées grâce au modèle de Cox.

Aussi, l'étude des facteurs prédictifs de mortalité de l'hématome intracérébral est réalisée grâce au modèle de Cox.

L'étude de l'association de la prise d'antiagrégant plaquettaire et le pronostic fonctionnel à 1 mois puis à 3 mois a été réalisée grâce à un test z de tendance de Cochran et Armitage.

Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

L'ensemble des analyses ont été réalisées grâce aux logiciels Excel (Microsoft®), GraphPadInStat® et SAS®.

Compte tenu du caractère rétrospectif de cette étude, aucun consentement n'a été demandé aux patients.

## **RESULTATS**

Sur 683 patients admis pour HIC durant cette période 2008-2014, 60 patients prenant un AAP (Aspirine et/ou Clopidogrel) correspondaient aux critères d'inclusion.

Ces 60 patients ont été appariés (2 témoins pour 1 HIC sous AAP) à 120 patients hospitalisés durant la même période de temps (2008-2014) pour un HIC spontané supra-tentorial (patients exempts de thérapeutique modifiant les propriétés de coagulation du sang et d'une étiologie évidente).

Sur les 683 HIC initiaux hospitalisés durant cette période de temps, 287 patients répondaient aux critères d'inclusion. Parmi eux, 60 HIC (soit environ 21%) sous antiagrégant plaquettaire sont comparés à 120 témoins ne prenant pas d'antiagrégant plaquettaire (Figure 1). Ces derniers sont extraits des 227 patients avec HIC spontanée et ne prenant pas d'anti-thrombotique.

Parmi les 60 patients prenant un traitement antiagrégant plaquettaire depuis plus de 7 jours, au moment de l'HIC, 56 étaient en mono antiagrégation plaquettaire et 4 en double antiagrégation plaquettaire.

- 47 patients étaient traités par acide acétylsalicylique pure (25 dosés à 75mg, 2 dosés à 100mg, 18 dosés à 160 mg et 2 dosés à 300mg)
- 9 sous Clopidogrel seul à 75 mg/j
- 3 en association ASA-CPG (dont 2 dosés à 75mg chacun, et une association dosée respectivement à 160mg et 75mg)
- 1 sous Asasantine (association d'aspirine 25 mg et de dipyramidole 200 mg).

L'indication de l'AAP était :

- Prévention primaire pour 18 patients ;
- Prévention secondaire pour 42 patients dont l'indication précise était :
  - Cardiovasculaire pour 21 patients.
  - Neurovasculaire pour 15 patients.
  - 6 patients présentaient une autre indication ou une indication inappropriée.

Parmi eux, les indications en prévention secondaire étaient :

- Cardiopathie ischémique : 20 patients.
- Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs : 1 patient.
- Accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire : 15 patients dont un patient pour une occlusion de l'artère centrale de la rétine.

- Troubles du rythme : 5 patients, dont 4 patients pour de l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire (ACFA) et 1 patient pour une bradycardie sino auriculaire.
- Bioprothèse : 1 patient.

La durée de prescription de l'antiagrégant plaquettaire était en moyenne de 105 mois (minimum de 1 mois et maximum de 468 mois).

### **Sur le plan clinique (Tableau 1.1) :**

Les patients prenant un AAP ( $79,5 \pm 9,1$  ans) étaient significativement ( $p < 0,0001$ ) plus âgés que la population sans AAP ( $71,9 \pm 12,4$  ans). Parmi les antécédents, ils étaient significativement plus hypertendus (82% versus 60% ;  $p = 0,004$ ). Ils prenaient davantage de statines (40% versus 15%,  $p = 0,0003$ ) et présentaient significativement plus d'antécédent de dyslipidémie (58% versus 32,5% ;  $p = 0,001$ ). Les patients sous antiagrégant plaquettaire présentaient significativement plus d'antécédent d'AVC ischémique (27% contre 3, 3% ;  $p < 0,0001$ ). Les autres facteurs de risque vasculaires habituels n'étaient pas statistiquement différents entre les 2 populations.

A l'admission, la pression artérielle diastolique (PAD) était significativement inférieure chez les patients sous antiagrégant plaquettaire ( $87 \text{ mmHg} \pm 15,3$  versus  $94,5 \text{ mmHg} \pm 17,9$  ;  $p = 0,01$ ) ; mais la pression artérielle systolique (PAS) n'était pas significativement différente, tout comme la pression artérielle moyenne (PAM).

Le score de Glasgow et le NIHSS n'étaient pas significativement différents à l'admission.

### **Sur le plan biologique :**

La clairance rénale estimée par la formule de Cockcroft était en moyenne significativement plus basse dans le groupe de patients prenant des antiagrégants plaquettaires ( $60,5 \text{ mL/min/1,73m}^2$  versus  $72,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$  ;  $p = 0,02$ ). A 48 heures, l'exploration des anomalies lipidiques montrait que le cholestérol total et le LDL cholestérol (LDL c) étaient significativement plus bas dans la population prenant un antiagrégant plaquettaire ( $p$  respectivement à 0,01 et 0,03) qui par ailleurs étaient significativement davantage sous statines. En outre, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes que ce soit à l'admission ou à H+48, tant sur le plan clinique et biologique (Tableaux 1.1 et 1.2).

### **Sur le plan radiologique :**

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale dès l'admission, puis à 48 heures des symptômes, et les critères radiologiques sont décrits dans les tableaux 1. La répartition entre lobaire et profond des HIC n'était pas différente entre les 2 groupes :

- Dans la population avec AAP, 47% des HIC étaient profonds et 53% lobaires ; alors qu'il y avait 42,5% d'hématomes des noyaux gris centraux et 57,5% d'HIC lobaires dans la population sans antiagrégant plaquettaire ( $p=0,6$ ).

58% des HIC sous antiagrégant plaquettaire se situaient dans l'hémisphère droit et 42% étaient à gauche ; contre 45% d'HIC à droite dans la population sans antiagrégant plaquettaire ( $p=0,1$ ).

A l'admission, le volume des HIC sous AAP (médiane 11,7mL; IQ [4,5; 41,8]) n'était pas significativement différent de celui du groupe témoin (médiane 13,75ml ; IQ [5,2-35,8]).

L'inondation ventriculaire à l'admission concernait 27% de la population sous AAP contre 30,8 % sans AAP ( $p=0,6$ ).

A 48 heures, le critère de jugement principal, à savoir, l'augmentation de volume de l'HIC  $\geq 33$  %, a été constatée dans 15,25% de la population avec anti agrégeant plaquettaire contre 13,9% dans le groupe sans AAP ( $p=0,8$ ).

Au total, les patients avaient significativement davantage d'IRM dans la population sans antiagrégant plaquettaire (68% contre 48% ;  $p=0,01$ ).

Sur celles-ci, dans la population prenant des AAP, 25% présentaient des microbleeds en T2\* ( $p=0,3$ ), ce qui n'est pas significativement différent de la population sans AAP (38,3%). Et 21,4% ( $p=0,6$ ) de la population sous AAP présentaient une leucoaraïose de stade 3 de Fazékas (Tableau 1.3).

### **Sur le plan pronostique :**

La survie de la population en fonction de la prise d'antiagrégant plaquettaire est représentée par la figure 2. La population sous antiagrégant plaquettaire présentait une surmortalité significative ( $p=0,03$ ).

La survie à 48 heures de survenue de l'hématome intracérébral était de 98,3% ( $\pm 1,7\%$ ) dans la population prenant des antiagrégants plaquettaires contre 99,2% ( $\pm 0,8\%$ ). 1 patient était

décédé avant 48 heures dans la population sous AAP, et 5 patients étaient décédés avant leur imagerie de contrôle à 48 heures dans la population sans AAP. Il n'existait pas de différence significative à H+48.

A 1 mois, la survie était de 78% ( $\pm 5,4$ ) dans la population sous AAP contre 85% ( $\pm 3,3\%$ ) dans la population sans AAP. A 3 mois, la survie représentait 70,9% ( $\pm 6\%$ ) dans la population sous antiagrégant plaquettaire contre 84,1% ( $\pm 3,4\%$ ) (Tableau 2).

La survie en fonction de la différence de volume supérieure ou égale à 33% en 48 heures est représentée par la figure 3. A 1 mois, la survie de la population qui présente une augmentation de volume supérieure ou égale à 33% en 48 heures, était de 64% ( $\pm 9,6\%$ ) versus 89,1% ( $\pm 2,6\%$ ) dans la population sans augmentation de volume en 48 heures ( $p < 0.0001$ ). A 3 mois, cette survie ne représente plus que 60% ( $\pm 9,9\%$ ) dans la population avec augmentation de volume  $\geq 33\%$ , contre 86,3% ( $\pm 2,9\%$ ) dans la population sans cette augmentation volumique en 48 heures.

La survie de la population associant la prise d'antiagrégant plaquettaire et l'augmentation de volume  $\geq 33\%$  en 48 heures est représentée par la figure 4. A un mois, la survie de la population associant une augmentation de volume  $\geq 33\%$  et prenant des antiagrégants plaquettaires est de 44,4% ( $\pm 16,6\%$ ). Alors qu'à la même période, la population sans ces deux variables présentait une survie à un mois de 90,9% ( $\pm 2,9\%$ ) ( $p < 0,0001$ ).

Par l'analyse de Cox, la prise d'antiagrégant plaquettaire était un facteur indépendant de mortalité ( $p=0,04$ ). L'augmentation de volume de l'hématome intracérébral de 33% ou plus en 48 heures était aussi un facteur indépendant de mortalité ( $p=0,0006$ ). Leur interaction est non significative. (Tableau 3).

En comparant à des facteurs indépendants de mortalité habituels des hématomes intracérébraux, la prise d'antiagrégant plaquettaire reste un facteur indépendant de mortalité ( $p=0,001$ ) (Tableau 4).

Le score de Rankin modifié moyen à un mois puis à trois mois est décrit dans le tableau 2.

Dans la population sous AAP, 5 patients (8,3%) étaient perdus de vue et dans la population sans antiagrégants plaquettaires 11 patients (9,2%) étaient perdus de vue.

A trois mois, le score de Rankin modifié est représenté sur la figure 5. Le pronostic était sévère (score de Rankin modifié compris entre 3 et 5) dans 31,7% de la population prenant un

anti agrégeant régulièrement avant l'HIC contre 30% dans la population HIC sans AAP  
( $p=0,07$ ).

## **DISCUSSION**

## Résultats de l'étude

Dans notre étude, le taux d'HIC avec augmentation de volume  $\geq 33\%$  à la 48<sup>ième</sup> heure n'est pas significativement différent entre les deux populations avec et sans AAP. La prise d'antiagrégant plaquettaire précédant la survenue de l'hématome intra cérébral chez nos 60 patients admis en Unité NeuroVasculaire est un facteur indépendant de mortalité à un mois et à trois mois. L'augmentation de volume supérieur ou égal à 33% en 48 heures est aussi un facteur indépendant de mortalité. Le pronostic fonctionnel n'est pas significativement différent à M1 puis à M3.

## Comparaison avec la littérature (Tableau 5) et discussion.

### Population.

Dans notre cohorte de patients hospitalisés à la phase aigüe d'un HIC supra-tentorial, la population sous aspirine de longue date représentait environ 21% de la population incluse après sélection; comme l'ont déjà décrits Cordonnier et al dans le registre de Dijon<sup>26</sup>. Nous avons appliqué de nombreux critères d'exclusion (HIC sous tentoriels, association aux AVK, étiologie suspectée sous-jacente...), aboutissant au fait que cette population reste sous les seuils des 30 % décrits dans la cohorte PITCH<sup>26</sup> et habituellement décrits dans la littérature<sup>27,28,29,30,31,32,33,34,35</sup>.

### Données cliniques et biologiques.

Notre étude retrouve les comorbidités classiques d'une population d'HIC supratentorial de l'adulte. Notre population d'hématomes intracérébraux sous antiagrégant plaquettaire était significativement plus âgée et plus hypertendue que la population d'HIC sans AAP, ce qui est déjà objectivé dans littérature<sup>36,37</sup>. Notre population prenait d'avantage de statines: l'AAP est prescrit en prévention secondaire d'une maladie vasculaire dans la très grande majorité de la population (70%) avec efficacité puisque le taux de LDL cholestérol était significativement plus bas.

Aussi, elle présentait d'avantage d'antécédent d'AVC ischémique comme l'ont déjà décrit Toyoda et al<sup>27</sup>, et Roquer et al<sup>28</sup>.

La fonction rénale était d'avantage altérée dans la population sous AAP, avec une clairance Cockcroft plus basse. Cette notion a déjà été remarquée dans la littérature<sup>38</sup>. Cette insuffisance rénale serait un facteur pronostique indépendant de mortalité<sup>39</sup>. Chez les patients insuffisants

rénaux, il s'agit d'un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral<sup>40</sup>. Il a aussi été décrit comme facteur prédictif d'un pronostic fonctionnel péjoratif au décours d'un hématome intracérébral<sup>41</sup>.

La pression artérielle diastolique plus basse à l'admission chez les patients sous AAP est également corrélée à leurs antécédents cardiaques comme décrit dans la littérature<sup>42</sup>. A H+48, elle n'est plus significativement basse. La variabilité tensionnelle a été décrite chez les patients victimes d'HIC comme indicateur évolutif à 3 mois<sup>43</sup>.

Par contre, en dehors de ces éléments les populations étaient similaires en terme de facteur de risque vasculaire, de paramètres biologiques, de gravité clinique à l'admission (NIHSS, score de Hemphill, pression artérielle systolique) et de paramètres radiologiques des HIC (répartition profonde ou lobaire, hémisphère cérébral affecté, volume de l'hématome, inondation ventriculaire).

Données radiologiques.

A propos des données radiologiques, les études démontrent que la grande taille de l'hématome à l'admission est un facteur de mauvais pronostic en dehors de la prise ou non d'anti agrégeant plaquettaires. Dans notre étude, les volumes des HIC avec et sans AAP à l'admission présentaient une médiane similaire, et non significativement différentes (11.7 mL dans la population sous AAP et 13,75mL dans la population sans AAP) et comparables à ce qui est retrouvée dans la littérature<sup>27</sup>; bien que d'autres études comportaient des HIC sous AAP de plus gros volume<sup>34</sup>.

En 48 heures, le taux d'HIC avec augmentation volumique  $\geq 33\%$  n'est pas significativement différent dans la population prenant des AAP (9 patients sur 59 survivants) que celle n'en prenant pas (16 patients sur 115 survivants).

L'exclusion de certains patients dans notre étude est à l'origine de ce résultat. En effet, la population candidate à une évacuation neurochirurgicale dans les 24 premières heures de l'HIC est exclue de cette analyse, contrairement à l'article de Toyoda et al.<sup>27</sup>

De plus, l'augmentation de volume de l'HIC  $\geq 33\%$  dans les jours suivant un HIC est un facteur indépendant de mauvais pronostic fonctionnel<sup>57</sup>. Cette donnée peut être discutée notamment sur les HIC de petit volume, où une augmentation même strictement supérieure à 33% aboutit à un HIC conservant un petit volume. D'autres critères d'expansion volumique auraient pu être appliqués<sup>58</sup>.

Survie à H+48, M1, M3.

Sur le plan pronostique immédiat, nous savons que l'augmentation de volume a lieu dans les 6 premières heures de l'HIC, et donc prédictif du pronostic à court terme<sup>44, 45</sup>. Nous avons retrouvé une surmortalité comme certaines études à un mois et trois mois. Dont certaines ont démontré une surmortalité intra-hospitalière à M1 comme à M3<sup>26, 27, 28, 29, 30</sup> ainsi que dans une méta-analyse portant sur 25 publications<sup>46</sup>.

La survie à la 48<sup>ième</sup> heure n'était pas significativement différente entre les deux populations ; cela peut s'expliquer par plusieurs éléments. Sur le plan clinique, les scores de Glasgow à l'admission et H+48 n'étaient pas significativement différents. Sur le plan radiologique, les volumes à l'admission n'étaient pas significativement différents à l'admission, puis à H+48. Le score de Hemphill n'était pas significativement différent à l'admission. De plus, ce dernier était limité par le fait que les HIC sous-tentoriels étaient exclus du score dans notre étude. Par ailleurs, l'évaluation de la survie à H+48 était probablement trop précoce compte tenu de la surmortalité retrouvée à M1 dans la population sous AAP.

Pronostic fonctionnel.

Quant au pronostic fonctionnel que nous ne trouvons pas statistiquement différent à M3, il n'a que peu été étudié. Il s'est avéré parfois identique<sup>35</sup>, parfois plus mauvais<sup>32</sup> voire sans impact<sup>47</sup> significatif dans une méta-analyse portant sur 10 études<sup>46</sup>.

L'étude prospective de Roquer conclut, quant à elle à une augmentation de la mortalité à 30 jours chez les patients victimes d'HIC sous AAP, mais n'évalue pas le pronostic fonctionnel à 3 mois<sup>28</sup>.

Ces résultats discordants dans la littérature, concernant le pronostic fonctionnel à 3 mois, peuvent également s'expliquer par la difficulté de réalisation du suivi et les perdus de vue. Par ailleurs, il existe des facteurs confondants atténuant l'effet délétère recherché des AAP ; tel que les statines dans cette population. En effet, en 2014, Alexander Flint et al démontraient que les patients sous statine présentent une meilleure survie lors d'un hématome intracérébral que ceux n'en prenant pas<sup>48</sup>.

Dans notre étude, il existe une surmortalité à long terme dans notre population prenant des antiagrégants plaquettaires. L'indication principale du traitement antiagrégant plaquettaire reste la prévention secondaire que ce soit pour une étiologie cardiovasculaire (infarctus du

myocarde...) ou neurovasculaire (AVC ischémique). Dans la littérature, ces terrains précaires sont plus à même d'expliquer cette surmortalité que, à elle seule, la prise d'antiagrégant<sup>49</sup>.

#### Perspectives.

En amont de la complication hémorragique, la question de modèles prédictifs d'hématome intracérébraux chez les patients sous antiagrégant se pose<sup>50</sup>.

Puis, dans ce contexte, en phase aiguë d'un HIC, la question de la réversibilité des antiagrégants plaquettaires a été posée, à l'instar de ce qui est recommandé pour les HIC sous AVK et sous AOD<sup>51.52</sup>.

Deux études rétrospectives évaluant l'efficacité de la transfusion plaquettaire chez des patients sous antiagrégants avec un hématome intracérébral non traumatique, ou un traumatisme crânien n'ont mis en évidence aucun bénéfice de ce traitement sur l'expansion de l'hématome ou sur la mortalité.<sup>53.54</sup> L'étude PATCH (Platelet Transfusion in Cerebral Hemorrhage), qui vient d'être arrêtée avant terme, a pour objectif de répondre à cette question dans une population d'HIC sous AAP<sup>23</sup>.

#### Forces et limites de l'étude.

Notre étude présente plusieurs forces et limites. Il s'agit d'une population homogène de malades pris en charge récemment (2008-2014) dans un centre n'ayant pas modifié ses pratiques sur cette période. Le protocole a été identique pour chaque patient avec une imagerie de contrôle systématique à H48. Seuls les HIC hospitalisés et ayant bénéficié d'une imagerie cérébrale dans les 12 heures suivant le début des signes cliniques ont été inclus dans cette étude. Notre travail a pris en compte l'ensemble des facteurs prédictifs péjoratifs des HIC aujourd'hui décrits dans la littérature, pour les HIC supra tentoriels spontanés de l'adulte. Enfin, peu de patients ont été perdus de vue (environ 9%). La survie a été évaluée grâce au suivi dans le même centre voire aux lettres de retour des structures d'accueil (convalescence, rééducation...). Bien que la population initiale (683 patients de 2008 à 2014) soit importante, la population de patients constituant le groupe à l'étude (HIC sous AAP) reste modeste puisque constituée de 60 patients seulement. Cette population reste cependant comparable à d'autres études de la littérature<sup>27.28.29</sup>. Aussi, il peut exister un biais de recrutement étant donné que les patients non admis en Unité Neurovasculaire n'étaient pas inclus. En effet, les HIC les plus graves étaient d'emblée admis en Neurochirurgie ou Réanimation Neurochirurgicale.

Cette observation permet d'expliquer que le pronostic fonctionnel évalué à 3 mois soit moins péjoratif et que la population soit plus âgée dans la population sous AAP.

Il s'agit d'une étude rétrospective, avec présence de données manquantes tels que le poids de certains patients, la présence de patients perdus de vue.

De plus, il nous est difficile de conclure sur les effets d'une double antiagrégation plaquettaire versus mono antiagrégation plaquettaire compte tenu du très faible nombre de patients sous double AAP.

Enfin, les patients sous AAP sont considérés comme étant observant de leur traitement quotidiennement, autrement cela aurait pu affecter les résultats.

## Conclusion

In fine, le pourcentage de patients présentant une augmentation du volume  $\geq 33\%$  de leur HIC à la 48<sup>ième</sup> heure n'est pas significativement différent entre les deux populations. La mortalité n'est pas significativement différente à H+48. La prise d'antiagrégant plaquettaire est un facteur indépendant de mortalité des HIC supra-tentoriels à M1 et M3. L'augmentation de volume supérieure ou égale à 33% en 48 heures est un facteur indépendant de mortalité. Leur association est significativement responsable d'une surmortalité. Le pronostic fonctionnel à 3 mois, en comparaison avec les patients sans AAP, n'est pas d'avantage altéré.

## **ANNEXES**

**Tableau 1.1** Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques, à l'admission

| Caractéristiques                                 | AAP + (n=60)   | AAP - (n=120)    | p       |
|--------------------------------------------------|----------------|------------------|---------|
| Homme, n (%)                                     | 29 (48)        | 56 (47)          | 0,9     |
| Femme, n (%)                                     | 31 (52)        | 64 (53)          |         |
| Indice de masse corporel en kg.m-2, moyenne (ET) | 25,4 (5,3)     | 26,6 (5,8)       | 0,5     |
| Moyenne d'âge, années (ET)                       | 79,5 (9,1)     | 71,9 (12,4)      | <0,0001 |
| <b>Antécédents</b>                               |                |                  |         |
| Hypertension artérielle, n (%)                   | 49 (82)        | 72 (60)          | 0,004   |
| Dyslipidémie, n (%)                              | 35 (58)        | 39 (32,5)        | 0,001   |
| Prise de statine, n (%)                          | 24 (40)        | 18 (15)          | 0,0003  |
| Diabétique, n (%)                                | 12 (20)        | 14 (11,7)        | 0,2     |
| Tabagisme actif, n(%)                            | 6 (10)         | 17 (14,2)        | 0,5     |
| Alcoolisme, n (%)                                | 11 (18)        | 23 (19,2)        | 1       |
| AVC hémorragique, n (%)                          | 3 (5)          | 10 (8,3)         | 0,6     |
| AVC ischémique, n (%)                            | 16 (27)        | 4 (3,3)          | <0,0001 |
| <b>Clinique à l'admission</b>                    |                |                  |         |
| PAS mmHg, moyenne (ET)                           | 167,15 (26)    | 167,6 (27,6)     | 0,8     |
| PAD mmHg, moyenne (ET)                           | 87 (15,3)      | 94,5 (17,9)      | 0,01    |
| PAM mmHg, moyenne (ET)                           | 113,7 (16,6)   | 118,8 (18,2)     | 0,06    |
| NIHSS, moyenne (ET)                              | 8,8 (6,4)      | 8,8 (6,4)        | 1       |
| Glasgow, moyenne (ET)                            | 14,4 (1,5)     | 14,1 (1,8)       | 0,3     |
| <b>Biologie à l'admission</b>                    |                |                  |         |
| Glycémie en g/L moyenne (ET)                     | 1,3 (0,4)      | 1,2 (0,4)        | 0,08    |
| TP en %, moyenne (ET)                            | 88,3 (10,9)    | 91,2 (7,8)       | 0,2     |
| fibrinogène en g/L, moyenne (ET)                 | 4,4 (1,1)      | 4,4(1,2)         | 0,6     |
| Créatininémie en micromol/L, moyenne (ET)        | 82,25 (35)     | 79,3 (28,3)      | 0,7     |
| Cockcroft en mL/min/1,73m2, moyenne (ET)         | 60,5 (24,9)    | 72,6 (30,9)      | 0,02    |
| plaquettes en Giga/L, médiane [IQ]               | 225 [188-257]  | 225,5 [196-257]  |         |
| <b>Imagerie à l'admission</b>                    |                |                  |         |
| Localisation                                     |                |                  |         |
| Droite/Gauche, n (%)                             | 35/25 (58/42)  | 54/66 (45/55)    | 0,1     |
| Lobaire, n (%)                                   | 32 (53)        | 69(57,5)         | 0,6     |
| NGC, n (%)                                       | 28(47)         | 51(42,5)         |         |
| Volume en mL, moyenne (ET)                       | 25,4 (26,7)    | 24,7 (28,2)      | 0,9     |
| Volume en mL, médiane [IQ]                       | 11,7[4,5-41,8] | 13,75[5,18-35,8] |         |
| Inondation ventriculaire, n (%)                  | 16 (27)        | 37 (30,8)        | 0,6     |
| Score de Hemphill, moyenne (ET)                  | 1,25 (1)       | 1,1 (1,05)       | 0,2     |
| Score de Hemphill, médiane [IQ]                  | 1[0,75-2]      | 1[0-2]           |         |

**Tableau 1.2.** Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques à H+48.

| Caractéristiques                                | AAP + (n=60)   | AAP - (n=120) | p    |
|-------------------------------------------------|----------------|---------------|------|
| <b>Clinique H+48</b>                            |                |               |      |
| PAS mmHg, moyenne (ET)                          | 156,7 (25,8)   | 155,6 (23,4)  | 0,8  |
| PAD mmHg, moyenne (ET)                          | 81 (15,4)      | 86,4 (18,8)   | 0,1  |
| PAM mmHg, moyenne (ET)                          | 104,5(21,8)    | 109,5(18)     | 0,4  |
| NIHSS moyenne (ET)                              | 7,6 (6,3)      | 8,5 (6,5)     | 0,5  |
| Glasgow moyenne (ET)                            | 14 (2,5)       | 14 (2,5)      | 0,9  |
| <b>Biologie H+48</b>                            |                |               |      |
| Glycémie en g/L moyenne (ET)                    | 1,2(0,4)       | 1,2(0,3)      | 0,8  |
| Hba1c médiane [IQ]                              | 5,7[5,5-6,2]   | 5,7[5,4-6]    |      |
| Cholestérol total en g/L, moyenne (ET)          | 1,8 (0,5)      | 2 (0,5)       | 0,01 |
| LDLc en g/L, moyenne (ET)                       | 1 (0,4)        | 1,2 (0,4)     | 0,03 |
| LDL c en g/L, médiane [IQ]                      | 0,96[0,7-1,3]  | 1,1[0,9-1,4]  |      |
| HDL c en g/L, moyenne (ET)                      | 0,6 (0,2)      | 0,6 (0,2)     | 0,1  |
| Triglycérides en g/L, moyenne (ET)              | 1 (0,4)        | 1 (0,5)       | 0,8  |
| <b>Imagerie H+48</b>                            |                |               |      |
| Inondation ventriculaire, n (%)                 | 21 (35)        | 40 (33,3)     | 0,7  |
| Volume en mL, moyenne (ET)                      | 28,2 (32,8)    | 24,4 (29)     | 0,7  |
| Volume en mL, médiane [IQ]                      | 13,7[4,6-41,8] | 13[4,7-32,8]  |      |
| Différence de volume en % en H+48, médiane [IQ] | 3 [-12;24]     | -1[-16;21]    |      |

**Tableau 1.3.** Caractéristiques des IRM réalisées dans les deux populations.

| Caractéristiques               | AAP + (n=60)              | AAP - (n=120)            | p           |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| Caractéristiques radiologiques |                           |                          |             |
| <i>IRM, n (%)</i>              | <i>29 (48)</i>            | <i>82 (68)</i>           | <i>0,01</i> |
| Présence de microbleeds, n (%) | 7 (25) sur 28 IRM T2*     | 31 (38,3) sur 81 IRM T2* | 0,3         |
| Stade fazékas = 3, n (%)       | 6 (21,4) sur 28 IRM Flair | 12 (15) sur 80 IRM Flair | 0,6         |

**Tableau 2. Les critères de jugement principal et secondaires.**

| Critère de jugement principal                                   | AAP+                                 | AAP-                                   | p    |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------|------|
| Nombre de patient avec majoration de volume $\geq 33\%$ en H+48 | 9 sur 59 patients survivants (15,25) | 16 chez 115 patients survivants (13,9) | 0,8  |
| Critères de jugements secondaires                               |                                      |                                        |      |
| Survie H48, % ( $\pm$ standard error)                           | 98,3 (1,7)                           | 99,2 (0,8)                             | 0,03 |
| Survie M1, % ( $\pm$ standard error)                            | 78 (5,4)                             | 85 (3,3)                               |      |
| Survie M3, % ( $\pm$ standard error)                            | 70,9 (6)                             | 84,1 (3,4)                             |      |
| Score de rankin modifié M1, moyenne (ET)                        | 3,2 (2,1)                            | 3,2 (1,8)                              | 1    |
| Score de rankin modifié M3, moyenne (ET)                        | 3,5 (2,4)                            | 2,8 (2)                                | 0,07 |

**Tableau 3. Analyse de Cox**

| Variables                                          | DF | Chi-square | P>ChiSq |
|----------------------------------------------------|----|------------|---------|
| Antiagrégant plaquettaire                          | 1  | 4,0284     | 0,04    |
| Différence de volume $\geq 33\%$                   | 1  | 11,6595    | 0,0006  |
| Interaction AAP x Différence de volume $\geq 33\%$ | 1  | 0,4117     | 0,5     |

**Tableau 4. Analyse de Cox multivariée**

| Variables                        | DF | Chi-Square | P>ChiSq |
|----------------------------------|----|------------|---------|
| Antiagrégant plaquettaire        | 1  | 10,4065    | 0,001   |
| Différence de volume $\geq 33\%$ | 1  | 15,6077    | <0,0001 |
| Glasgow H0                       | 1  | 17,0123    | <0,0001 |
| Inondation ventriculaire H0      | 1  | 11,1636    | 0,0008  |

**Tableau 5. Principales études portant sur l'effet des antiagrégants plaquettaires chez les patients présentant un hématome intracérébral**

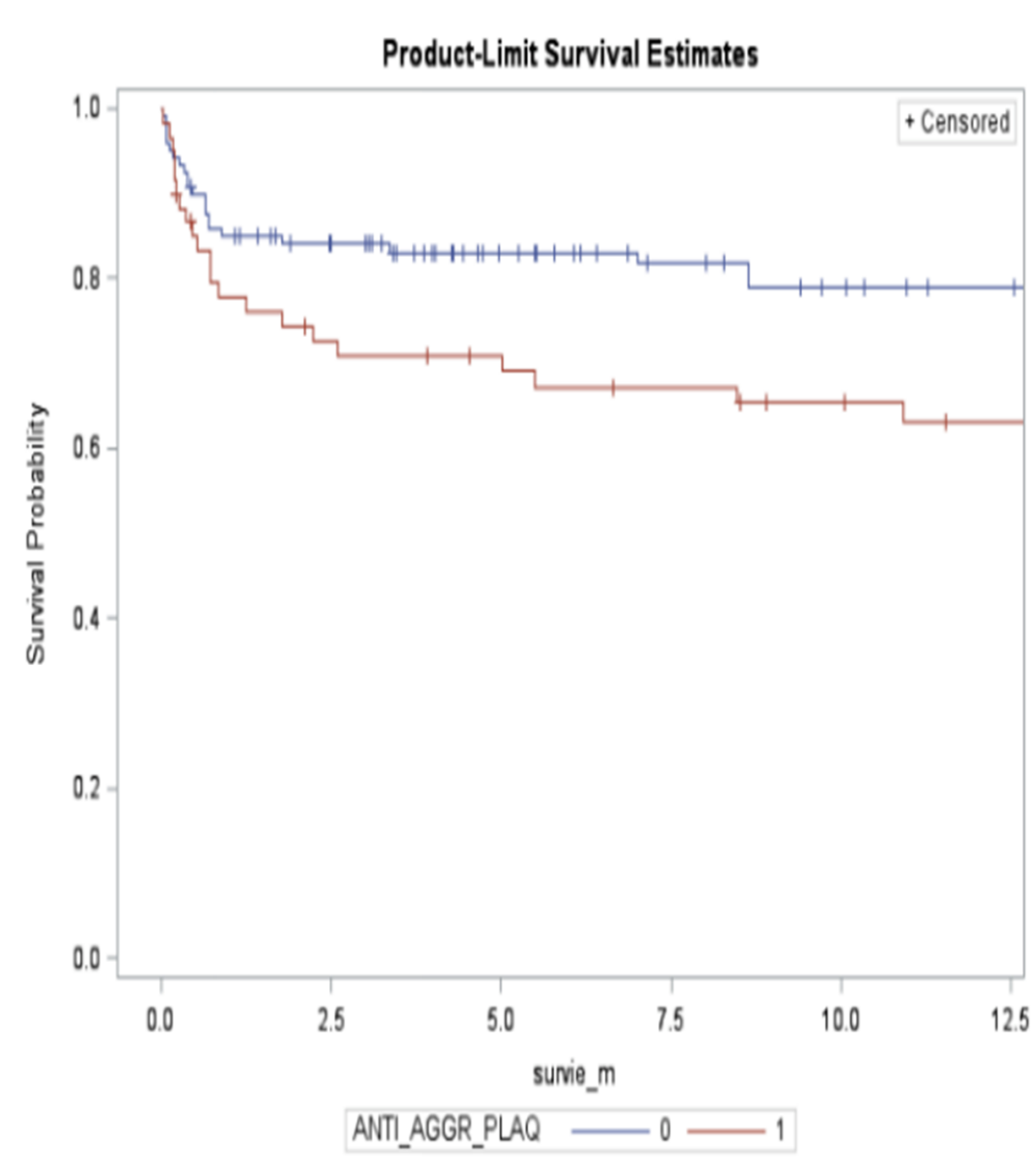
| Auteurs                                 | Nombre (AAP/total) | Type d'étude                                 | Résultats                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Roquer et al, 2005 <sup>28</sup>        | 47/194             | Prospective observationnelle                 | Facteur indépendant de mortalité à 30 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Toyoda et al, 2005 <sup>27</sup>        | 57/251             | Rétrospective observationnelle               | Facteur indépendant d'expansion volumique de l'hématome                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Cantalapiedra et al, 2006 <sup>44</sup> | 49/500             | Rétrospective observationnelle               | Mortalité à 30 jours pour le groupe sous AAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Foerch et al, 2006 <sup>32</sup>        | 441/1691           | Prospective observationnelle                 | Pronostique fonctionnel défavorable (mRs>2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Saloheimo et al, 2006 <sup>29</sup>     | 44/208             | Rétrospective observationnelle               | Facteur prédictif d'expansion volumique<br>Survie à 3 mois 43% pour le groupe AAP (vs 22% pour le groupe contrôle)                                                                                                                                                                                                                                                |
| Lacut et al, 2008 <sup>30</sup>         | 30/138             | Prospective observationnelle                 | Mortalité à 30 jours de 40% pour le groupe AAP vs 13% pour le groupe contrôle.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Creutzfeldt et al, 2009 <sup>56</sup>   | 161/368            | Rétrospective observationnelle               | Augmentation de la mortalité intra hospitalière pour le groupe AAP                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Gea-Garcia et al, 2012 <sup>34</sup>    | 37/156             | Prospective observationnelle                 | Prédictif d'expansion volumique de l'HIC<br>Mortalité élevée dans le groupe AAP                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Caso et al, 2007 <sup>33</sup>          | 94/457             | Prospective observationnelle                 | Mortalité intra hospitalière 23,4% vs 23,1% pour le groupe contrôle<br>Pronostique fonctionnel défavorable à la sortie d'hospitalisation 52,1% vs 59,7%.                                                                                                                                                                                                          |
| Sansing et al, 2009 <sup>35</sup>       | 70/282             | Prospective observationnelle<br>Bras placebo | Pas d'effet sur l'expansion volumique de l'HIC, mortalité à 90 jours, nécessité d'évacuation chirurgicale ou pronostique fonctionnel à 90 jours (mRs<3).                                                                                                                                                                                                          |
| Moussouttas et al 2010 <sup>31</sup>    | 17/70              | Rétrospective observationnelle               | Pas d'effet sur l'expansion volumique de l'HIC (H+48), AAP non prédicteur de mortalité intrahospitalière.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Notre étude, 2016                       | 60/287             | Rétrospective observationnelle               | Pas d'effet sur le taux de patients avec expansion volumique à H+48 dans les deux groupes<br>Survie à 3 mois de 70,9% pour le groupe AAP vs 84,1% pour le groupe contrôle.<br>Survie à 1 mois de 64% pour le groupe avec expansion volumique en 48 heures vs 89,1% pour le groupe contrôle.<br>Pas de différence pour le pronostique fonctionnel à 3 mois (mRs≥3) |

**Figures 1. Diagramme de flux.**



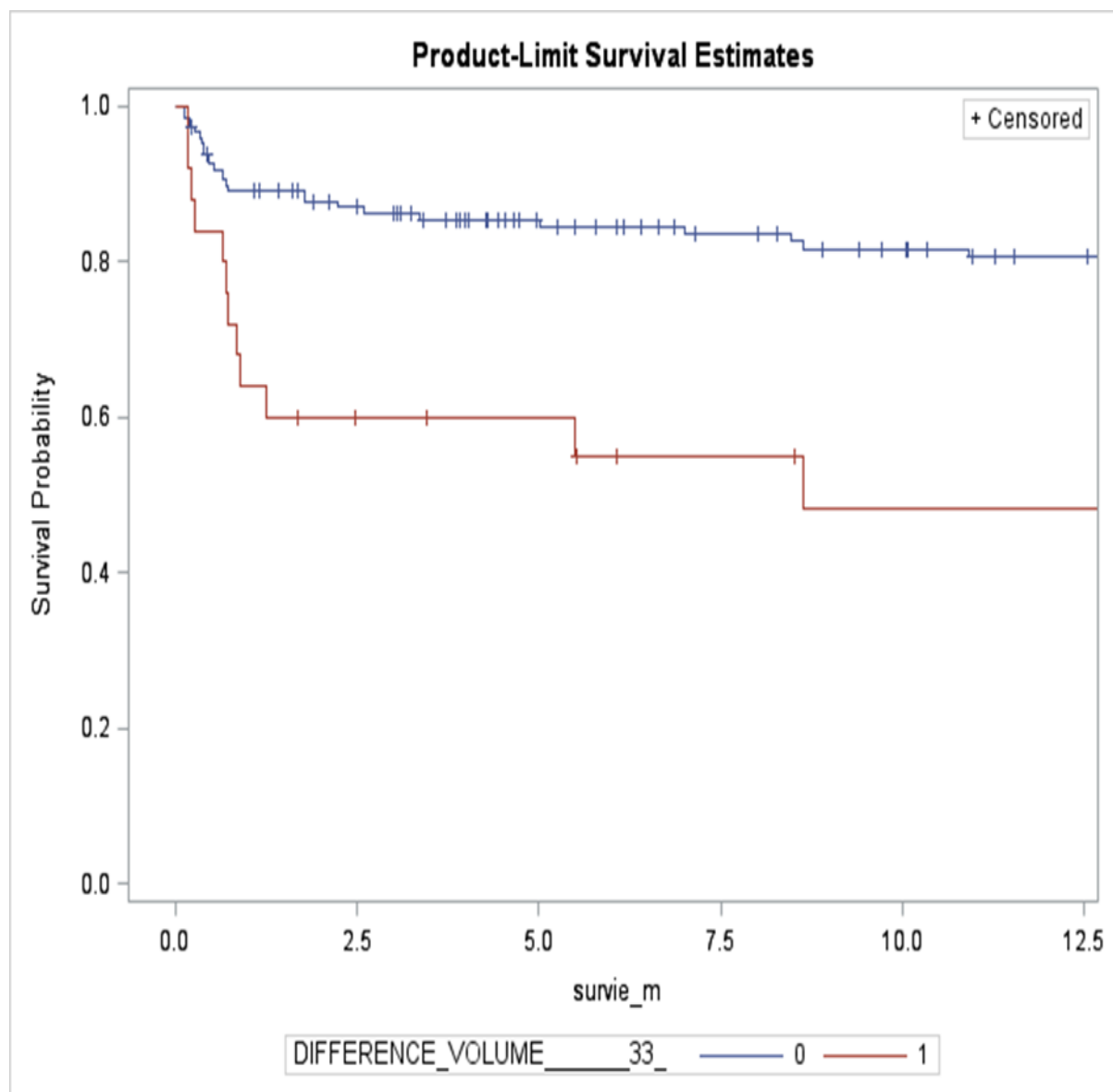
**Figure 2.** Courbes de survie (Kaplan Meier) des hématomes intracérébraux en fonction de la prise d'antiagrégant plaquettaire ( $p=0,03$ ).

En ordonnée, la population totale; en abscisse la durée en mois. En rouge, la population avec AAP; en bleu, la population sans AAP.



**Figure 3.** Courbe de survie (Kaplan Meier) de l'hématome intracérébral en fonction de l'augmentation de volume  $\geq 33\%$  ( $p < 0,0001$ ).

En ordonnée, la population totale; en abscisse la durée en mois. En rouge, la population avec une augmentation de volume  $\geq 33\%$  en 48h; en bleu, la population sans augmentation de volume  $\geq 33\%$  en 48 heures.



**Figure 4.** Analyse de survie de la prise d'antiagrégant plaquettaire et de l'augmentation de volume  $\geq 33\%$  ( $p < 0,0001$ ).

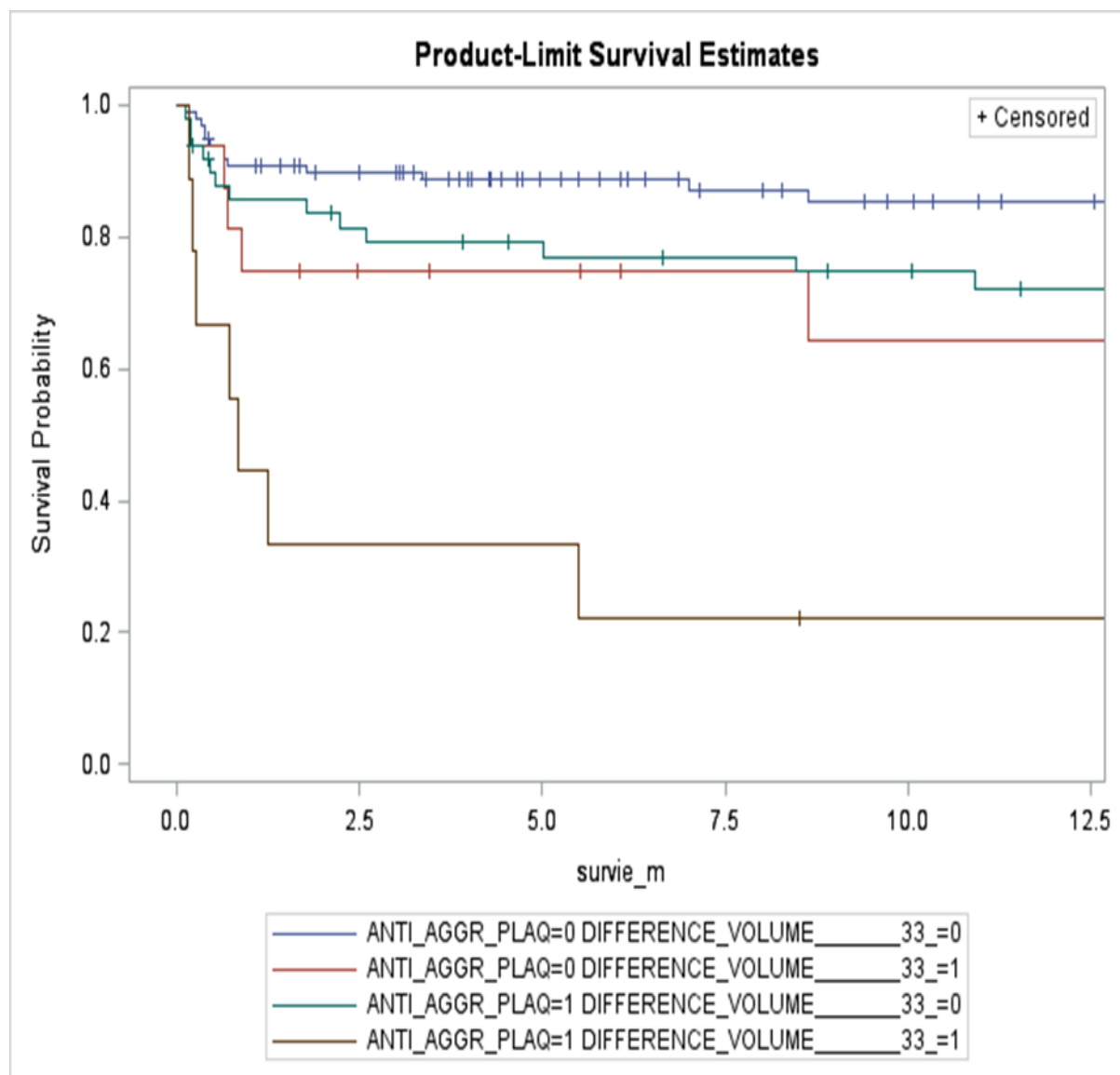
En ordonnée, la population totale; en abscisse la durée en mois.

En marron, la population avec une augmentation de volume  $\geq 33\%$  en 48h et prise d'AAP,

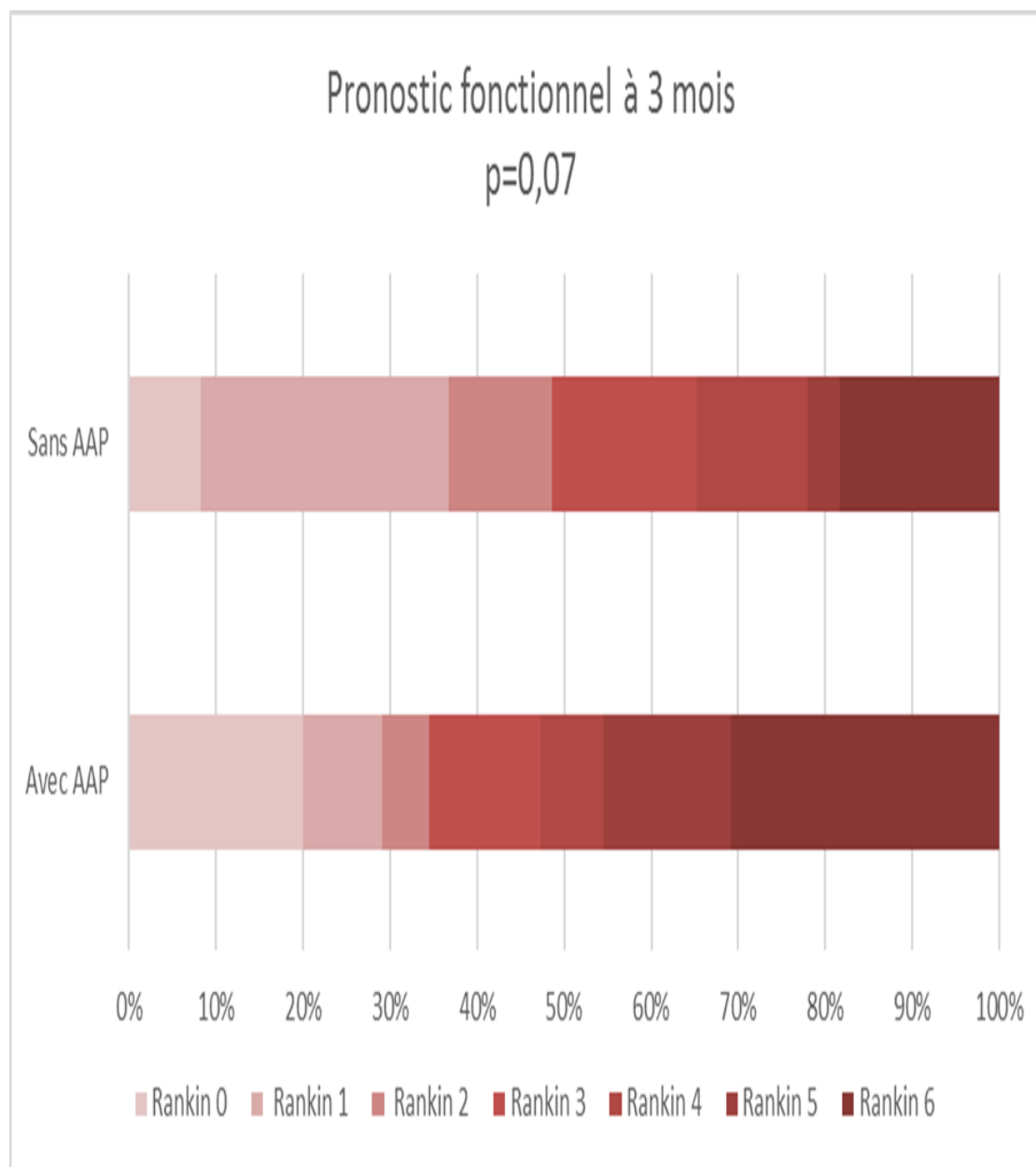
en bleu, la population sans augmentation de volume  $> 33\%$  en 48 heures et sans AAP,

en vert, la population avec AAP sans augmentation de volume  $\geq 33\%$  en 48h,

en rouge, la population avec augmentation de volume  $\geq 33\%$  et sans AAP.



**Figure 5.** Pronostic fonctionnel à 3 mois selon le score modifié de Rankin.



## **ANNEXE 1**

### **Score de Hemphill**

| ITEMS                                 | POINTS     |
|---------------------------------------|------------|
| <b>Score Glasgow</b>                  |            |
| 3-4                                   | 2          |
| 5-12                                  | 1          |
| 13-15                                 | 0          |
| <b>Volume HIC, mL</b>                 |            |
| ≥30                                   | 1          |
| <30                                   | 0          |
| <b>Hémorragie intra ventriculaire</b> |            |
| Oui                                   | 1          |
| Non                                   | 0          |
| <b>Hémorragie sous tentorielle</b>    |            |
| Oui                                   | 1          |
| Non                                   | 0          |
| <b>Age, années</b>                    |            |
| ≥80                                   | 1          |
| <80                                   | 0          |
| <b>TOTAL</b>                          | <b>0-6</b> |

## **ANNEXE 2**

### **Modified Rankin Scale (mRS)**

| <b>Valeur</b> | <b>Symptômes</b>                                                                  |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| 0             | Aucun symptôme.                                                                   |
| 1             | Pas d'incapacité en dehors des symptômes: activités et autonomie préservées.      |
| 2             | Handicap faible: incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie.    |
| 3             | Handicap modéré: besoin d'aide mais marche possible sans assistance.              |
| 4             | Handicap modérément sévère: marche et gestes quotidiens impossibles sans aide.    |
| 5             | Handicap majeur: alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent. |

## REFERENCES

- 
- <sup>1</sup>Flaherty M.L, Haverbusch M., Sekar P., Kissela B., Kleindorfer D., Moomaw C.J, Sauerbeck L.,neider A., Broderick J.P, and Woo D. Long-Term Mortality after Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66:1182-1186.
- <sup>2</sup>Van Asch C., Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, Case Fatality, and Functional Outcome of Intracerebral Haemorrhage over Time, according to Age, Sex, and Ethnic Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Neurol*, 2010, 9:167-176.
- <sup>3</sup>Franke C L, Van Swieten JC, Algra A, Van Gijn J. Prognostic Factors in Patients with Intracerebral Haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:653-57.
- <sup>4</sup>Willmot M., Leonardi-Bee J., et Bath P M W. High Blood Pressure in Acute Stroke and Subsequent Outcome: A Systematic Review. *Hypertension*, 2004, 43:18-24.
- <sup>5</sup>Vemmos K.N, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-Shaped Relationship between Mortality and Admission Blood Pressure in Patients with Acute Stroke. *J Intern Med*, 2004, 255:257-65.
- <sup>6</sup>Fuji Y., Tanaka R, Takeuchi S, Koike T, Minakawa T, Sasaki O. Hematoma Enlargement in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *J Neurosurg*, 1994, 80:51-57.
- <sup>7</sup>Qureshi A.I, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Eng J Med*, 2001, 344:1450-60.
- <sup>8</sup>Broderick, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G  
Volume of Intracerebral Hemorrhage. A Powerful and Easy-to-Use Predictor of 30-Day Mortality. *Stroke*, 1993, 24(7): 987-93.
- <sup>9</sup>Davis S.M, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, Begtrup K, Steiner T; Recombinant Activated Factor VII Intracerebral Hemorrhage Trial Investigators. Hematoma Growth Is a Determinant of Mortality and Poor Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, 2006, 66 (8):1175-81.
- <sup>10</sup>Tuhim S., Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS  
Intracerebral Hemorrhage: External Validation and Extension of a Model for Prediction of 30-Day Survival. *Ann Neurol*. 1991, 29(6): 658-63.
- <sup>11</sup>Hemphill, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score: A Simple, Reliable Grading Scale for Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2001, 32(4): 891-97.
- <sup>12</sup>Neau JP, Couderq C, Ingrand P, Blanchon P, Gil R; VGP Study Group. Intracranial Hemorrhage and Oral Anticoagulant Treatment, *Cerebrovasc Dis*. 2001, 11(3)195-200.
- <sup>13</sup>Cervera A, Amaro S, and Chamorro A. Oral Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage. *J Neurol*. 2012, 259(2): 212-24.

- 
- <sup>14</sup>Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, Freeman WD, Hoeben BJ, García RC, Ansell JE, Mayer SA, Norrving B, Rosand J, Steiner T, Wijndicks EF, Yamaguchi T, Yasaka M. Treatment of Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage: Literature Review and Expert Opinion. *Mayo Clinic Proc.* 2007, 82(1) 82-92
- <sup>15</sup>Wilson D, Charidimou A, Shakeshaft C, Ambler G, White M, Cohen H, Yousry T, Al-Shahi Salman R, Lip GY, Brown MM, Jäger HR, Werring DJ; CROMIS-2 collaborators. Volume and Functional Outcome of Intracerebral Hemorrhage according to Oral Anticoagulant Type. *Neurology.* 2016, 86 (4): 360-66.
- <sup>16</sup>Yasaka M, Minematsu K, Naritomi H, Sakata T, Yamaguchi T. Predisposing Factors for Enlargement of Intracerebral Hemorrhage in Patients Treated with Warfarin. *Thromb Haemost.* 2003, 89(2):278-83.
- <sup>17</sup>Seçil Y, Ciftçi Y, Tokuçoğlu F, Beckmann Y. Intracranial Hemorrhages Related with Warfarin Use and Comparison of Warfarin and Acetylsalicylic Acid. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014, 23(2): 321-26.
- <sup>18</sup>Cockcroft D.W, Gault MH. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976, 16(1): 31-41.
- <sup>19</sup>Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR Signal Abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's Dementia and Normal Aging. *AJR. Am J Roentgenol.* 1987, 149 (2): 351-56.
- <sup>20</sup>Kim KW, MacFall JR, Payne ME. Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons. *Biol Psychiatry.* 2008, 64(4): 273.80.
- <sup>21</sup>Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral Microbleeds: A Guide to Detection and Interpretation. *The Lancet Neurol.* 2009, 8(2): 165.74.
- <sup>22</sup>Kothari R, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke.* 1996, 27 (8): 1304.5.
- <sup>23</sup>de Gans K, de Haan RJ, Majoie CB, Koopman MM, Brand A, Dijkgraaf MG, Vermeulen M, Roos YB; PATCH Investigators. PATCH: Platelet Transfusion in Cerebral Haemorrhage: Study Protocol for a Multicentre, Randomised, Controlled Trial. *BMC Neurol.* 2010,10:19.
- <sup>24</sup>Brodt T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, Sauerbeck L, Spilker J, Duldner J, Khoury J. Early Hemorrhage Growth in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 1997, 28(1): 1.5.
- <sup>25</sup>Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Eng J Med.* 2013, 368(25): 2355-65.

- 
- <sup>26</sup> Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune JP, Garrigue D, Béjot Y, Leclerc X, Giroud M, Leys D, Hénon H. Intra-Cerebral Haemorrhages: Are There Any Differences in Baseline Characteristics and Intra-Hospital Mortality between Hospital and Population-Based Registries? *J Neurol*, 2009, 256(2): 198-202.
- <sup>27</sup> Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, Kamouchi M, Fujimoto S, Ibayashi S, Inoue T. Antiplatelet Therapy Contributes to Acute Deterioration of Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*, 2005, 65(7): 1000-1004.
- <sup>28</sup> Roquer J, Rodríguez Campello A, Gomis M, Ois A, Puente V, Munteis E. Previous Antiplatelet Therapy Is an Independent Predictor of 30-Day Mortality after Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage. *J Neurol*, 2005, 252 (4): 412-16.
- <sup>29</sup> Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, Pyhtinen J, Savolainen ER, Hillbom M. Regular Aspirin-Use Preceding the Onset of Primary Intracerebral Hemorrhage Is an Independent Predictor for Death. *Stroke*. 2006, 37(1): 129-33.
- <sup>30</sup> Lacut K, Le Gal G, Seizeur R, Prat G, Mottier D, Oger E. Antiplatelet Drug Use Preceding the Onset of Intracerebral Hemorrhage Is Associated with Increased Mortality. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007, 21(3): 327-33.
- <sup>31</sup> Moussouttas M, Malhotra R, Fernandez L, Maltenfort M, Holowecki M, Delgado J, Lawson N, Badjatia N. Role of Antiplatelet Agents in Hematoma Expansion during the Acute Period of Intracerebral Hemorrhage », *Neurocrit Care*. 2010, 12(1): 24-29.
- <sup>32</sup> Foerch C, Sitzer M, Steinmetz H, Neumann-Haefelin T. Pretreatment with Antiplatelet Agents Is Not Independently Associated with Unfavorable Outcome in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2006, 37(8): 2165-67.
- <sup>33</sup> Caso V, Paciaroni M, Venti M, Alberti A, Palmerini F, Milia P, Billeci AM, Silvestrelli G, Biagini S, Agnelli G. Effect of on-Admission Antiplatelet Treatment on Patients with Cerebral Hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2007, 24(2-3): 215-18.
- <sup>34</sup> de Gea-García JH, Fernández-Vivas M, Núñez-Ruiz R, Rubio-Alonso M, Villegas I, Martínez-Fresneda M. Antiplatelet Therapies Are Associated with Hematoma Enlargement and Increased Mortality in Intracranial Hemorrhage. *Med Intensiva*. 2012, 36(8): 548-55.
- <sup>35</sup> Sansing LH, Messe SR, Cucchiara BL, Cohen SN, Lyden PD, Kasner SE; CHANT Investigators. Prior Antiplatelet Use Does Not Affect Hemorrhage Growth or Outcome after ICH. *Neurology*, 2009, 72(16): 1397-1402.
- <sup>36</sup> Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL; Edinburgh Stroke Study Group, Sorimachi T, Werring DJ, Gregoire SM, Imaizumi T, Lee SH, Briley D, Rothwell PM. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. *Stroke*. 2010, 41(6): 1222-28.

- 
- <sup>37</sup>Kato Y, Hayashi T, Nagamine Y, Tanahashi N, Kobayashi S; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Antithrombotic Drugs Play a Significant Role in Intracerebral Hemorrhage in the Elderly Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015, 24(9): 1986-90.
- <sup>38</sup>Chang TI, Gao L, Brown TM, Safford MM, Judd SE, McClellan WM, Limdi NA, Muntner P, Winkelmayr WC. Use of Secondary Prevention Medications among Adults with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012, 7(4): 604-11.
- <sup>39</sup>Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Stamatellopoulos K, Laggouranis A, Vemmos KN. Renal Dysfunction in Acute Stroke: An Independent Predictor of Long-Term All Combined Vascular Events and Overall Mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2009, 24(1): 194-200.
- <sup>40</sup>Toyoda K. The Cerebro-Renal Interaction in Stroke Neurology. *Neurology.* 2012, 78(24): 1898-99.
- <sup>41</sup>Miyagi T, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Minematsu K, Toyoda K. Reduced Estimated Glomerular Filtration Rate Affects Outcomes 3 Months after Intracerebral Hemorrhage: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015, 24(1): 176-82.
- <sup>42</sup>Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, Vejlstrup N, Engstrøm T, Hassager C, Møller JE. Association Diastolic Function by Echo and Infarct Size by Magnetic Resonance Imaging after STEMI. *Scan Cardiovasc J.* 2016, 11: 1-23.
- <sup>43</sup>Lattanzi S, Cagnetti C, Provinciali L, Silvestrini M. Blood Pressure Variability and Clinical Outcome in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015, 24(7): 1493-99.
- <sup>44</sup>Cantalapiedra A, Gutierrez O, Tortosa JI, Yañez M, Dueñas M, Fernandez Fontecha E, Penarrubia MJ, Garcia-Frade LJ. Oral anticoagulant treatment: risk factors involved in 500 intracranial hemorrhages. *J Thromb Thrombolysis.* 2006, 22(2):113-20.
- <sup>44</sup>Chen ST, Chen SD, Hsu CY, Hogan EL. Progression of Hypertensive Intracerebral Hemorrhage. *Neurology,*1989, 39(11): 1509- 14.
- <sup>45</sup>Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, Kobayashi A, Boulanger JM, Lum C, Gubitz G, Padma V, Roy J, Kase CS, Kosior J, Bhatia R, Tymchuk S, Subramaniam S, Gladstone DJ, Hill MD, Aviv RI; PREDICT/Sunnybrook ICH CTA study group. Prediction of Haematoma Growth and Outcome in Patients with Intracerebral Haemorrhage Using the CT-Angiography Spot Sign (PREDICT): A Prospective Observational Study. *Lancet Neurol* 2012,11(4): 307-14.
- <sup>46</sup>Thompson BB, Béjot Y, Caso V, Castillo J, Christensen H, Flaherty ML, Foerch C, Ghandehari K, Giroud M, Greenberg SM, Hallevi H, Hemphill JC 3rd, Heuschmann P, Juvela S, Kimura K, Myint PK, Nagakane Y, Naritomi H, Passero S, Rodríguez-Yáñez MR, Roquer J, Rosand J, Rost NS, Saloheimo P, Salomaa V, Sivenius J, Sorimachi T, Togha

---

M, Toyoda K, Turaj W, Vemmos KN, Wolfe CD, Woo D, Smith EE. Prior Antiplatelet Therapy and Outcome Following Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review », *Neurology*, 2010,75(15): 1333-42.

<sup>47</sup>Naidech AM, Bernstein RA, Alberts MJ, Bleck TP. Prior Antiplatelet Use Does Not Affect Hemorrhage Growth or Outcome after ICH 2. *Neurology*, 2010, 74(6): 526-27.

<sup>48</sup>Flint AC, Conell C, Rao VA, Klingman JG, Sidney S, Johnston SC, Hemphill JC, Kamel H, Davis SM, Donnan GA. Effect of Statin Use during Hospitalization for Intracerebral Hemorrhage on Mortality and Discharge Disposition. *JAMA Neurol.* 2014, 71(11): 1364-71.

<sup>49</sup>Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2016,113(4): 38-360.

<sup>50</sup>Hilkens NA, Algra A, Greving JP. Prediction Models for Intracranial Hemorrhage or Major Bleeding in Patients on Antiplatelet Therapy: A Systematic Review and External Validation Study. *J Thromb Haemost.* 2016,14(1): 167-74.

<sup>51</sup>Steiner T, Jüttler E. American Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage in Adults: European Perspective. *Pol Arch Med Wewn.* 2008, 118(4): 181-82.

<sup>52</sup>Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015, 46(7): 2032-60.

<sup>53</sup>Vilahur G, Choi BG, Zafar MU, Viles-Gonzalez JF, Vorchheimer DA, Fuster V, Badimon JJ. Normalization of Platelet Reactivity in Clopidogrel-Treated Subjects », *J Thromb Haemost.* 2007, 5: 82-90.

<sup>54</sup>Ducruet AF, Hickman ZL, Zacharia BE, Grobelny BT, DeRosa PA, Landes E, Lei S, Khandji J, Gutbrod S, Connolly ES Jr. Impact of Platelet Transfusion on Hematoma Expansion in Patients Receiving Antiplatelet Agents before Intracerebral Hemorrhage. *Neurol Res.* 2010, 32(7): 706-10.

<sup>56</sup>Creutzfeldt CJ, Weinstein JR, Longstreth WT Jr, Becker KJ, McPharlin TO, Tirschwell DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2009,18(3):221-8.

---

<sup>57</sup> Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 35 (3) 195-201.

<sup>58</sup> Kazui S, Naritomi, Yamamoto, Sawada, Yamaguchi, Enlargement of spontaneous intracerebral hemorrhage Incidence and Time course. *Stroke*. 1996 ; 27 :1783-1787.

---

## **RESUME**

---

## **RESUME**

Prédire l'évolution d'un patient victime d'hématome intra cérébral sous antiagrégant plaquettaire peut être difficile. Bien que le rôle péjoratif des anticoagulants soit clairement établi dans la littérature, celui des antiagrégants plaquettaires reste à définir. Cela soulève la question du pronostic en phase aiguë puis, au long terme des hématomes intra cérébraux sous antiagrégant plaquettaire. Notre travail vise à identifier les facteurs pronostiques des patients victimes d'hématomes intracérébraux sous antiagrégant plaquettaire.

Notre étude était rétrospective et incluait les patients consécutifs victimes d'HIC spontané supra-tentorial admis en UNV au CHU de Poitiers, dans les 12 premières heures suivant les signes cliniques, du 1er Janvier 2008 à Décembre 2014. Les HIC sous antiagrégant plaquettaire étaient comparés aux HIC spontanés. Les patients sous anticoagulants (AOD ou AVK) étaient exclus. L'objectif principal de notre travail était de déterminer si la population d'HIC sous AAP avait une augmentation de volume de l'HIC  $\geq 33\%$  à la 48ième heure supérieure à celle d'une population d'HIC supratentorial spontané de l'adulte sans AAP. Les objectifs secondaires comparaient ces deux populations quant au pronostic vital à la 48ième heure, au 1er et 3ième mois, et au pronostic fonctionnel au 3ième mois.

La population sous antiagrégant plaquettaire était significativement plus âgée (79 ans  $\pm 9,1$  contre 71,9  $\pm 1,4$  ;  $p < 0,0001$ ), plus hypertendue (82% versus 60%,  $p = 0,004$ ), aux antécédents d'AVC ischémique (27% contre 3,3% ;  $p < 0,0001$ ), de dyslipidémie (58% contre 32,5% ;  $p = 0,001$ ) et prenait davantage de statine (40% contre 15% ;  $p = 0,0003$ ). Leur clairance Cockcroft à l'admission était significativement ( $p = 0,02$ ) plus basse que dans la population sans antiagrégant plaquettaire. Leur pression artérielle diastolique d'admission était significativement plus basse (87mmHg  $\pm 15,3$  ;  $p = 0,01$ ).

A la 48ième heures, le taux de population prenant des AAP avec expansion volumique supérieure ou égale à 33% (15,25%) n'était pas significativement différent ( $p = 0,8$ ) du taux de population du groupe contrôle avec cette expansion volumique (13,9%). La mortalité évaluée à H+48 n'était pas significativement différente entre les 2 populations. En analyse de survie, la prise d'antiagrégant plaquettaire est un facteur indépendant de mortalité ( $p = 0,04$ ) à un mois et trois mois. L'augmentation de volume supérieure ou égale à 33% est un facteur indépendant de mortalité ( $p < 0,0001$ ). Le pronostic fonctionnel à M3 n'est pas significativement différent entre les 2 populations ( $p = 0,07$ ).

### **MOTS CLES :**

Hématome intra cérébral, antiagrégant plaquettaire, pronostic fonctionnel, mortalité, survie, augmentation volumique.

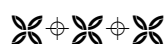


UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de  
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



---

## **RESUME**

Prédire l'évolution d'un patient victime d'hématome intra cérébral sous antiagrégant plaquettaire peut être difficile. Bien que le rôle péjoratif des anticoagulants soit clairement établi dans la littérature, celui des antiagrégants plaquettaires reste à définir. Cela soulève la question du pronostic en phase aiguë puis, au long terme des hématomes intra cérébraux sous antiagrégant plaquettaire. Notre travail vise à identifier les facteurs pronostiques des patients victimes d'hématomes intracérébraux sous antiagrégant plaquettaire.

Notre étude était rétrospective et incluait les patients consécutifs victimes d'HIC spontané supra-tentoriel admis en UNV au CHU de Poitiers, dans les 12 premières heures suivant les signes cliniques, du 1er Janvier 2008 au 31 Décembre 2014. Les HIC sous antiagrégant plaquettaire étaient comparés aux HIC spontanés. Les patients sous anticoagulants (AOD ou AVK) étaient exclus. L'objectif principal de notre travail était de déterminer si la population d'HIC sous AAP avait une augmentation de volume de l'HIC  $\geq 33\%$  à la 48ième heure supérieure à celle d'une population d'HIC supratentoriel spontané de l'adulte sans AAP. Les objectifs secondaires comparaient ces deux populations quant au pronostic vital à la 48ième heure, au 1er et 3ième mois, et au pronostic fonctionnel au 3ième mois.

La population sous antiagrégant plaquettaire était significativement plus âgée (79 ans  $\pm 9,1$  contre 71,9 $\pm 1,4$  ;  $p < 0,0001$ ), plus hypertendue (82% versus 60%,  $p = 0,004$ ), aux antécédents d'AVC ischémique (27% contre 3,3% ;  $p < 0,0001$ ), de dyslipidémie (58% contre 32,5% ;  $p = 0,001$ ) et prenait davantage de statine (40% contre 15% ;  $p = 0,0003$ ). Leur clairance Cockcroft à l'admission était significativement ( $p = 0,02$ ) plus basse que dans la population sans antiagrégant plaquettaire. Leur pression artérielle diastolique d'admission était significativement plus basse (87mmHg $\pm 15,3$  ;  $p = 0,01$ ).

A la 48ième heures, le taux de population prenant des AAP avec expansion volumique supérieure ou égale à 33% (15,25%) n'était pas significativement différent ( $p = 0,8$ ) du taux de population du groupe contrôle avec cette expansion volumique (13,9%). La mortalité évaluée à H+48 n'était pas significativement différente entre les 2 populations. En analyse de survie, la prise d'antiagrégant plaquettaire est un facteur indépendant de mortalité ( $p = 0,04$ ) à un mois et trois mois. L'augmentation de volume supérieure ou égale à 33% est un facteur indépendant de mortalité ( $p < 0,0001$ ). Le pronostic fonctionnel à M3 n'est pas significativement différent entre les 2 populations ( $p = 0,07$ ).

### **MOTS CLES :**

Hématome intra cérébral, antiagrégant plaquettaire, pronostic fonctionnel, mortalité, survie, augmentation volumique.