

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2015

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement

Le 07 octobre 2015 à Poitiers

Par Mademoiselle Laurène Van Damme

Etude des facteurs pronostiques d'augmentation de volume, de mortalité et de handicap des hémorragies intracérébrales sous AVK au CHU de Poitiers, et évolution depuis 20 ans.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Membres : Monsieur le Professeur Pierre Ingrand
Monsieur le Professeur Rémy Guillevin
Monsieur le Docteur Samy Boucebci
Monsieur le Docteur Matthias Lamy

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2015

Thèse n°

THESE

**POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 07 octobre 2015 à Poitiers

Par Mademoiselle Laurène Van Damme

**Etude des facteurs pronostiques d'augmentation de
volume, de mortalité et de handicap des hémorragies intra-
cérébrales sous AVK au CHU de Poitiers, et évolution
depuis 20 ans.**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Membres : Monsieur le Professeur Pierre Ingrand
Monsieur le Professeur Rémy Guillevin
Monsieur le Docteur Samy Boucebci
Monsieur le Docteur Matthias Lamy

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau



LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hôp-Glières

- 1 ADJUS Gérard, bactériologie - virologie
- 2 ALIA Assam, néphrologue
- 3 BATALLE Daniel, neuro-chirurgie
- 4 BENOISTOUX Rena-Jean, cancérologie - radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)
- 5 BRIDOUX Franck, nématologie
- 6 BURUCO A Christelle, pédiatrie - endocrinologie - diabète
- 7 CARRETER Michel, chirurgie générale
- 8 CHEDELE REST Catherine, biochimie et médecine légale
- 9 CHRISTIACHE Luc, cardiologie
- 10 CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- 11 DEBAENE Bertrand, pneumologie et réanimation
- 12 DEHAES Pauline, rhumatologie
- 13 DROUOT Jean, physiologie
- 14 DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- 15 EUGENE Michel, pédiatrie (sur nombre jusqu'en 06/2015)
- 16 FAURE Jean-Pierre, anatome
- 17 FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- 18 GALET Louis-Elaine, chirurgie orthopédique et traumatologique
- 19 GIGUEL Ludovic, pédiatrie néonatale
- 20 GUBERT Brigitte, génétique
- 21 GUMBERT Jean-Marc, immunologie
- 22 GOURJA Jean-Michel, anatome et cytopathologie
- 23 GUILHOT-GAUDEFROY Françoise, nématologie et parasitologie
- 24 GUILLET Sabine, dermatologie
- 25 GUILLEVIN Rémy, radiologie et médecine nucléaire
- 26 HADJALI Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- 27 HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- 28 HERRIN Denis, cardiologie
- 29 HUSTO Jean-Luc, neurologie
- 30 HUGRARD Pierre, obstétrique, infirmier médical
- 31 IRAN Jacques, urtologie
- 32 JABER Mohamed, orthopédie et névrologie
- 33 JAFFAR-MANABDJI, pédiatrie (obésité)
- 34 JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- 35 JOUANAN-TAÏEB Luc, gastrologie
- 36 JOURDAN Denis, médecine physique et rééducation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)
- 37 KATZ Jean, biologie cellulaire
- 38 KRAMPF Jean-Luc, chirurgie générale
- 39 LEGRON Jean-Charles, biochimie et biologie moléculaire
- 40 LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- 41 LEVEDEL Nicolas, ophtalmologie
- 42 LEBLANC Pierre, anatome et cytopathologie
- 43 MACHY Laurent, nématologie
- 44 MARECHAUX Richard, médecine interne
- 45 MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- 46 MOURICE Jean-Claude, pneumologie
- 47 NINGEOT Angèle, cardiologie
- 48 NISLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- 49 NMOZ Olivier, pneumologie - réanimation
- 50 MORCHAL-BEAUCHANT Marie, néphro-gastro-entérologie
- 51 NEAU Jean-Philippe, neurologie
- 52 ORLOT Denis, pédiatrie
- 53 PACCALIN Marc, génétique
- 54 PAPIEREAU Jean, physiologie
- 55 PEREVAL Marie-Cristine, pharmacologie clinique
- 56 PEROPHOTO Pierre, biophysique et médecine nucléaire
- 57 PERREY Fabrice, gynécologie et obstétrique
- 58 POURRAT Olivier, médecine interne
- 59 PONS Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- 60 PICO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- 61 RICHES Jean-Pierre, anatome
- 62 ROUARD Philippe, neurochirurgie
- 63 ROBERT René, nématologie
- 64 ROBLOT Franck, maladies infectieuses - maladies tropicales
- 65 ROBLOT Fabrice, médecine interne
- 66 ROGER Marie-Hélène, gastro-entérologie et hépatologie
- 67 SÉHON Jean-Louis, pédiatrie diabète (sur nombre jusqu'en 06/2015)
- 68 SLEVIN Christine, néphro-gastro-entérologie
- 69 SOUAI-SERVAS Elisabeth, rhumatologie
- 70 TADJ Jean-Pierre, radiologie et médecine nucléaire
- 71 TRUCHARD Guy, nématologie
- 72 TOURNI Jean-Marc, cancérologie
- 73 WAGNER Michel, neurochirurgie

**Maîtres de Conférences des Universités-Facultés
Hospitalières**

- 1 AL BOUTY-LUAT Y. Médecin, santé publique
- 2 BRIS Jacques, anatomologie - mammologie
- 3 BERT-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
- 4 BEN-ERRA Eric, médecine du travail
- 5 BUCH Fédéric, génétique
- 6 BOURNEVISTE Nicolas, biologie cellulaire
- 7 CASER, Olivier, bactériologie - virologie - ~~immunologie~~
- 8 CATEAU Evelyne, parasitologie et mycologie
- 9 CREVENIER Anne, bactériologie - virologie
- 10 DENYOT-FOELLER Claire, anatomologie - mammologie
- 11 DUC Véronique, physiologie
- 12 FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- 13 FRAYSSE Denis, anatomologie - mammologie
- 14 HURET Jean-Loup, génétique
- 15 LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- 16 SAPPRET Michel, médecine légale
- 17 SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- 18 THILLE Armand, dermatologie
- 19 TOUGERON David, néphro-pneumo-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

BOIMES DAICUNHA Béa

Professeurs associés de médecine générale

BANDER Philippe
VALETTE Hélène

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT Françoise
BOUSSIGNON Remy
FRICHE Benjamin
GARRIGEAU Stéphane
GRANDCOUX Stéphane
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHARLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Olivier, professeur vacataire
PEREIRO Marguerite, maître de langue et anglais

Professeurs émérites

- 1 DORE Bertrand, oncologie (2000-10)
- 2 FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie - virologie (2002-10)
- 3 GIL Roger, néphrologie (2002-17)
- 4 SAOUMI Guillaume, gynécologie-obstétrique (2002-19)
- 5 MARCELLI Daniel, pédiatrie (2002-17)
- 6 MEAU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (2002-17)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- 1 AL CAUAY Michel, rhumatologie
- 2 BARD Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- 3 BARD Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- 4 BARDET Jacques, chirurgie générale (ex-émerita)
- 5 BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- 6 BENOIST-RAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émerita)
- 7 BENOIST François, biochimie, Médecine nucléaire
- 8 BONNET Catherine, néphrologie - transplantation
- 9 BONNETOUX Daniel, rhumatologie (ex-émerita)
- 10 BOURN Paris, néphrologie
- 11 CASSETS Michèle, bactériologie - virologie - hygiène
- 12 CAVELLIER Jean-François, chimie-physiologie et médecine nucléaire
- 13 CHAUSSEPOUD Jean-Pierre, oncologie du développement et de la reproduction
- 14 CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- 15 GRABAN Agnès, oncologie (ex-émerita) (ex-émerita)
- 16 DUBREUILLOUX Guy, chirurgie vasculaire et neurovasculaire
- 17 DEBIARETTI Marie-Cécile, hématologie
- 18 DEMANGE Jean, cardiologie, maladies vasculaires
- 19 FONTAINE Jean-Pierre, Oto-Rhino-Laryngologie (ex-émerita)
- 20 GOMBERT Jacques, biochimie
- 21 GRIGNON-BENABDELLE bactériologie
- 22 GUILLARDO Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- 23 JOUJEMAN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- 24 KAMNA Paris, anatomie (ex-émerita)
- 25 LUCSSEN Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- 26 LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émerita)
- 27 LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- 28 MATHIAS BOISSIERE Jean, pédiatrie
- 29 MARTEL ALO Abat, physiologie
- 30 MATHIEU Michel, radiologie, imagerie médicale
- 31 MONTREAU Philippe, biochimie
- 32 REISS Daniel, biochimie
- 33 REICHERT Yves, anatomie
- 34 SOUTERRE Yves, néphrologie et transplantation
- 35 TAILLEUR Claude, biochimie et biologie moléculaire
- 36 THAUZER Joseph, néphrologie et transplantation (ex-émerita)
- 37 VASSEURARROS Guy, néphrologie et néphrologie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau :

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'avoir dirigé mon travail de thèse.

Merci de m'avoir ouvert les portes du neurovasculaire et de m'avoir fait partager votre expérience lors de ces six mois d'USINV et lors de ces quatre années d'internat.

Vous avez fait preuve de la plus grande disponibilité, et je vous en remercie sincèrement.

A Monsieur le Professeur Pierre Ingrand :

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail, après m'avoir apporté une aide précieuse pour la réalisation des statistiques.

Merci pour votre bienveillance et votre patience. Mes yeux seront désormais moins ronds à la vision d'un « p ».

A Monsieur le Professeur Rémy Guillevin :

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail, soyez assuré de toute ma reconnaissance.

Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité au quotidien.

A Monsieur le Docteur Samy Boucebci :

Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail. Merci pour ton aide régulière lors de situations cliniques délicates, et tes avis précieux sur les divers dossiers.

Travailler avec toi a été un vrai plaisir.

Sois assuré mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Matthias Lamy :

Tu as accepté d'évaluer mon travail, armé de tes deux années de clinicat. Que de chemin parcouru tous ensemble depuis mon premier semestre et ton chouette duo avec Lyes.

Merci pour ta gentillesse, tes devinettes, et ta générosité.

J'adresse également mes remerciements à :

L'ensemble des « seniors » de neurologie et de neurophysiologie du CHU de Poitiers : Professeur Jean-Luc Houeto, Dr F. Du Boisgucheneuc, Dr J. Ciron, Dr D. Larrieu-Ciron, Dr S. Mathis, Dr A. Julian, Dr C. Kremer : merci pour votre gentillesse et vos précieux enseignements quotidiens.

A mes co-internes, passagers pendant 4 ans d'une barque naviguant sur un long fleuve pas toujours tranquille : Aline Maouech, Pierre, Aude, Blandine, Clément, Soline ma fille, Isabelle (ce soir, c'est barbeuc !), Paul et Willy-Pi (parce que le Nestea, c'est bon aussi... !), Matthieu Pr Baynaud. Voilà, « Internes de neuro prévenus ».

A toute l'équipe soignante de neurologie qui avec qui j'ai preu beaucoup de plaisir à travailler. Merci pour votre aide, votre soutien, votre bonne humeur, vos pizzas-gâteaux-crêpes et autres joyeuseries pour m'aider à tenir le coup en garde. Je ne vous oublierai pas.

A Nathalie « Tatie », pour le bout de chemin parcouru ensemble.

A Emilia, la « Marsac », ma première chef de première garde et photographe professionnelle en Afrique du Sud à ses heures perdues... Merci de m'avoir « chouchoutée » à mes débuts.

A Solène « Handscare », pour ton amitié, ta joie de vivre et ton rire légendaire qui a le pouvoir de créer un rayon de soleil dans les couloirs de la neuro B.

A Isabelle Dr Ben, ma dernière chef poitevine qui m'a fait découvrir les « mouvements chelou ». Merci pour ta profonde gentillesse, ta générosité au travail et en dehors, nos staffs chocolats, nos fous rires... Tu es pour nous tous the doctor to be, on te kiffe grave !

A l'équipe rochelaise de neurologie, dont l'accueil chaleureux m'aide à prendre confiance.

A l'ensemble de l'équipe soignante avec qui travailler sera un plaisir.

A l'équipe médicale : Xavier mon homonyme (désolée par avance pour le dérangement occasionné... Je t'apporterai des cafés les lendemains de mes astreintes!) ; Fanny, Delphine, Claudine, Dr Dumas.

A Monsieur le Docteur Vincent : merci de m'avoir donné la chance de faire partie de votre équipe. Travailler à vos côtés est un enrichissement quotidien.

A ceux qui m'ont aidée ces derniers mois de labeur, sans le savoir :

Emmanuelle, l'ange gardien de la neuro, pour ta bienveillance et tout ce que tu apportes au service, sans qu'il existe de mot dans la langue française pour le définir.

Antoine, notre kiné sémiologue, pour ta finesse et ton humanité.

Caroline, ma co-checkeuse, pour nos sandwiches du midi, notre collaboration pendant mon stage en HDS, et bien sûr nos checks!

A Gaëlle, mon petit boulet ! Comment résumer en trois lignes tout ce que tu m'as apporté....

Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, ta force de vie, ta générosité, ta bonne humeur qui donnent envie d'avancer.

Merci pour notre mini coloc, merci de m'avoir fait découvrir le « caca boudin », de nous avoir logées la Bourge et moi dans le pensionnat incubateur de neurologues.

Merci de m'avoir ouvert les portes de La Rochelle. Quel bonheur de travailler au quotidien avec toi, j'ai hâte.

A Karine ma paupiette, pour ton amitié, nos soirées sushis, nos binouzes, nos footings, nos fous rires, nos délires, nos confidences... Il faudra qu'on mange bien en novembre, parce qu'on n'a PAS mangé...
On continuera à aller au cinéma, en évitant nos navets habituels, on fera du volley, on ira à la Coursive, on fera des footings, on va bien vivre ma paupiette !
« Gardons la pêche et le soleil dans le cœur », notre devise paupiette (... et accessoirement ton fond d'écran maintenant...) !

A mon cheeeeeereee confrereeee Olivier,
Le psychopathe des chats, Merveilleux-phile, neuro-pharmaco-mouvement chelou-ogue, avec chocobons intégrés en péri-ombilical, mon co-joggeur marseillais qui écoute France Inter, qui n'hésite pas à faire un aller-retour à Paris dans la semaine pour un bel opéra. Je ne te dis pas que tu es un type formidable, parce qu'après tu ne vas plus rentrer dans tes New Balance déjà trop petites... !
Mais bon, tu es quand même un gars attentionné, notamment avec les photos qu'on recevait régulièrement avec la Bourge au petit déjeuner (cf les annexes en fin de thèse....)
Tu vas décrocher les hautes lumières avec ta lampe Kartell !
Par contre c'est la tuile... On ira brûler en enfer pour tous nos péchés (ca va être chaud, nan ?), mais punaise qu'est ce qu'on va se marrer, j'suis teellement cômteente ! Moules frites à volonté, et pas qu'une fois !
Blague à part, tu m'as fait et tu me fais comprendre au quotidien ce qu'est l'intelligence du cœur. J'aime cette expression, elle te va à merveille.
Merci aussi à ton Mignon d'être aussi mignon...

A Louise ma p'tite Bourge !

Pour ces 6 mois dans la Wa Damme House, ces quatre ans d'amitié depuis le fameux « Ah oui c'est vrai, mais tu n'as pas d'I-Phone !! », de soutien, de délires, de fous rires, de confidences, de coaching, parfois de pleurs, mais ça dure jamais longtemps. Parce qu'on a conscience de la chance qu'on a.
Tout ce qu'on a vécu, ce qu'on a partagé, ça ne se résume pas.
Alors juste un aperçu pour te faire sourire : les éléphants d'Afrique du Sud qui nous lient à jamais (mais putain avaaance !! mais non recuuule !!), les sushis du soir espoir pour la garde, les vacances à Lège au milieu des choubis, les Kapnor par dizaines, les Franco, les Happy Poubes Days, Manoueeeeeeel vaisseeeeeelle, nos amies les araignées, nos cadeaux communs inattendus au déballage, mon ange gardien que tu soutiens pour le boulot qu'il abat...
Et tout ce qui nous reste à partager : Coldplay en live, Tahiti, nos délires et fous rires par dizaines, nos coups durs mais dont on se relèvera.
Je pourrais te demander : « On écoute Fauve ? » Et tu pourrais me répondre : « Ben j'sais pas ça dépend, tu ne l'as pas laissé tout le week-end sur le muret dans la rue ? ». Ooooouuuh pinaise !! En vrai tu ne m'aurais pas dit ça parce que tu as acquis une belle tolérance à mon côté extrême ouest. Alors merci.
Merci aussi à toi Clément, qui fait partie de ces rares personnes qui nous confiance en l'humanité. Vous êtes beaux tous les deux.
Bon moi, je vais ranger ma chambre, ça va commencer à être une urgence là...
Et comme on s'est souvent dit ces dernières semaines pour se soutenir: « Ma Bourge it's you and me my friend ! ».

A mon frère, mes sœurs, et leurs « VAVD » :

Thomas, Clémence (Numéro 4), Juliette, Camille, Guillaume (Enzo, ma vieille chique préférée), Samuel (Moumousse), Mathilde (Mama), Hugo (Boubouille), Blandine (Bobédic), Ludo (Jâââcques), Zoé (Zozo), Victor (Chachou Bilou), Anne-Flore (Tintou), Jérémie (« Franchement c'est le plus beau Jerem', nan ? »), Paul (Mami Paulo) : merci pour votre soutien, nos discussions et photos Whatsapp, nos délires, les week-ends passés avec vous, et tous les moments passés ensemble qui me confortent dans l'idée que le bonheur existe à condition de s'en donner les moyens.
Merci pour tout. Je vous aime.

A mes parents,

Vous avez toujours été à mes côtés dans les meilleurs moments comme dans les pires. Vous m'avez toujours soutenue dans mes choix et mes orientations de vie avec la plus grande bienveillance.
Merci pour votre générosité et votre profonde humanité.

Papa, on en passe des bons moments ensemble depuis que je suis toute petite. Les week-ends à planter les thuyas, les étés à les arroser (bon ok aujourd'hui ils sont morts, mais c'est pas grave !), les tours en vélo dans la Beauce, nos footings du samedi soir, nos soirées films dans le canapé (même si au final on ne regarde pas tes films fétiches sur les avions de la guerre 39-45), les « folies » du dimanche matin, les promenades avec les choubi (le « Transporteur »), et tous les moments où on est réunis tous ensemble. Merci pour ta bienveillance permanente.

Maman, enfin plutôt ma Mite... Tu apportes tellement à tout le monde tout le temps. Merci pour ton soutien sans faille, en toutes circonstances, ton amour, ta finesse. En plus d'être un pilier de la famille, un aimant à choubi, une bénévole à Jalmalv, tu as trouvé le temps de créer une nouvelle langue : « J'ai fini de faire cuire les champeu fait risette pour le frichti de Noël, maintenant j'ai tout qu'est à faire : le tululute, rebichetoquer le bitogno, faire le kikilikiki à Mami Paulo, m'occuper de la toussinette et du bavoissou de ma p'tite reinette des prés farcie aux p'tites olives. Et sinon sans ça, quoi de nouf ? Oh bah rin d'nouf. Bon alors sur ce, je vais regagner et me faire 5 minutes, les daivis je m'en dermerden sie sich demain.. La très bonne ! ».. Quelle chouette langue étrangère !

Vous m'avez conduite jusqu'aux portes de ma nouvelle vie rochelaise. On ne va pas s'arrêter là, on continue la route ensemble, parce que je vois de belles choses devant.

Cette thèse est pour vous. Je vous aime.

Liste des abréviations

AAP : anti-agrégant plaquettaire

APO E : apolipoprotéine E

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

CHU : centre hospitalier universitaire

FA : fibrillation atriale

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

HTA : hypertension artérielle

HIC : hémorragie intra-cérébrale

HIC-AVK : hémorragie intra-cérébrale sous anti-vitamine K

HICS : hémorragie intra-cérébrale spontanée

INR : international normalized ratio

IRM : imagerie par résonance magnétique

LDLc : low density lipoprotein cholesterol

mRS : modified Rankin Scale

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

OR : odds ratio

PAD : pression artérielle diastolique

PAM : pression artérielle moyenne

PAS : pression artérielle systolique

PPSB : prothrombin proconvertine stuart B

TDM : tomodensitométrie

TP : taux de prothrombine

Plan de thèse

Introduction.....12

Matériel et méthodes.....13

1. Populations étudiées : critères d'inclusion, d'exclusion et données analysées :.....13
 - A. Population HIC-AVK 2011-2014
 - B. Population témoin : HIC spontanés 2011-2014
 - C. Population HIC-AVK 1982-1996
2. Mode de recueil des données.....19
3. Objectifs de l'étude :.....19
 - Objectif principal
 - Objectifs secondaires
4. Critères de jugement.....20
5. Analyse statistique.....21

Résultats.....22

- 1 Etude de la population HIC-AVK (2011-2014) :.....22
 - A Données démographiques
 - B Données cliniques et biologiques
 - C Données radiologiques
 - a Initiales et à H48
 - b IRM cérébrale à 3 mois
- 2 Etude des facteurs associés à une augmentation de volume à H48 chez les patients HIC-AVK (2011-2014).....28
- 3 Etude des facteurs associés au pronostic clinique :.....30
 - A De mortalité à 7 jours (J7), 1 mois (M1) et 3 mois (M3)
 - B De handicap à M1 et M3
- 4 Comparaison de la population à une population témoin de patients HIC spontanés (HICS) 2011-201438
 - A Etude de la population HICS
 - a Données démographiques
 - b Données cliniques et biologiques à l'admission

c	Données radiologiques	
B	Comparaison des populations HIC-AVK / HICS (2011-2014)	
C	Etude de la mortalité précoce (J7) dans la population globale HIC-AVK + HICS (2011-2014)	
a	Analyse univariée	
b	Analyse multivariée	
5	Comparaison à une population de patients HIC-AVK (1982-1996)	47
A	Caractéristiques de la population HIC-AVK (1982-1996)	
B	Comparaison des populations HIC-AVK (2011-2014) / (1982-1996)	

Discussion	50
Conclusion	57
Références	58
Annexe	60
Résumé	64
Serment d’Hippocrate	65
Résumé et mots clés	66

INTRODUCTION

Les anti vitamine K (AVK) sont le principal traitement prophylactique des accidents cardio-emboliques liés à la fibrillation atriale (FA), avec une réduction globale de 66% des accidents cardio-emboliques (*Alberts et Al, 2012*).

Les principales autres indications des AVK sont le traitement curatif des accidents thrombo-emboliques veineux et les valves cardiaques prothétiques.

L'INR (International Normalized Ratio) est le dosage biologique utilisé en pratique courante pour évaluer l'équilibre du traitement, et explore le taux de prothrombine, la proconvertine et le facteur Stuart.

La complication la plus redoutée des AVK est l'hémorragie intra-cérébrale (HIC), correspondant à 15-20% de l'ensemble des HIC (*Flaherty et Al, 2010*).

L'incidence des HIC-AVK est de 1-2.5%.

La mortalité liée aux HIC-AVK peut atteindre 60% (*Hart et Al, Stroke 1995*).

L'augmentation précoce du volume de l'hémorragie est un important facteur de mauvais pronostic (*Sheth et Al, Neurocritical Care 2010*).

L'objectif principal de notre étude est :

- D'identifier des facteurs pronostiques d'augmentation de volume des HIC-AVK à 48 heures (H48).

Les objectifs secondaires sont :

- D'identifier des facteurs de mortalité à sept jours (J7), un mois (M1) et trois mois (M3) et de handicap à M1 et M3 des HIC AVK de 2011-2014.
- De comparer cette population à :
 - Une population de patients hospitalisés entre 2011 et 2014 pour HIC spontanés (HICS).
 - Une population de patients hospitalisés entre 1982 et 1996 pour HIC-AVK (*Neau et Al, Cerebrovasc Dis 2001*)

Matériel et méthodes

1) Populations étudiées : critères d'inclusion, d'exclusion et données analysées :

A Population HIC-AVK 2011-2014 :

La première partie de notre travail consiste en une étude observationnelle, rétrospective portant sur les patients consécutifs hospitalisés de janvier 2011 à décembre 2014 au CHU de Poitiers (services des urgences, neurologie, neurochirurgie et réanimation neurochirurgicale) avec le diagnostic principal d'hémorragie intra-cérébrale sous AVK (HIC-AVK).

a) Critères d'inclusion :

Tous les patients hospitalisés pour une HIC-AVK spontanée, et ayant bénéficié d'une tomodensitométrie (TDM) cérébrale ou d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale à l'admission et à 48 heures.

Étaient également inclus les patients ayant eu leur TDM de contrôle dans les sept premiers jours.

b) Critères d'exclusion :

Patients présentant une HIC :

- Sans AVK,
- Avec tout autre anticoagulant que des AVK (héparine non fractionnée, héparine de bas poids moléculaire, anticoagulant oral direct)
- Post-traumatique,
- Secondaire à une malformation vasculaire (anévrisme, malformation artério-veineuse, cavernome)
- Secondaire à une lésion tumorale sous-jacente.
- Une hémorragie intra-ventriculaire pure,

- Des hémorragies multiples synchrones,
- Un hématome sous-dural ou extra-dural.

c) Données analysées :

- *Terrain et antécédents* :
 - Age
 - Sexe
 - Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique
 - Cardiopathie ischémique
 - Insuffisance cardiaque gauche (FEVG < 40%)
 - Diabète et type (I ou II) le cas échéant
 - HTA
 - Traitement anti-hypertenseur
 - Dyslipidémie
 - Traitement hypolipémiant par statine
 - Anti-agrégant plaquettaire (AAP) associé

- *Concernant l'anticoagulation* :
 - Nom de l'AVK
 - Ancienneté de la prise
 - Indication de l'AVK
 - Score CHA₂DS₂-VASc si fibrillation auriculaire

- *Données cliniques à l'admission* :
 - Glasgow
 - NIHSS
 - Tension artérielle systolique (TAS), diastolique (TAD), moyenne (TAM)
 - Glycémie capillaire
 - Score de Hemphill
 - Antagonisation des AVK ; le cas échéant : délai et molécule(s) utilisée(s) (concentrés de complexes prothrombiniques ou PPSB, vitamine K)

- *Données d'imagerie :*
 - Localisation :
 - Lobaire
 - Profond
 - Sous-tentorial
 - Inondation ventriculaire
 - Volume de l'hématome à J0 et J2
 - Calcul du volume selon la méthode ABC/2
 - Exprimé en mL
 - Réalisation d'une IRM à 3 mois
 - Existence de microbleed
 - Score Fazekas de leucopathie

- *Données biologiques :*
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - INR à l'admission
 - INR à J1
 - Cholestérol total et LDLc
 - Troponine
 - Créatinine
 - Glycémie à jeun et HbA1C
 - Génotypage de l'APO E

B . Population témoin HIC spontanés (HICS) 2011-2014 :

a) Sélection de la population :

La deuxième partie de notre étude a comparé cette population à une population « témoin », incluant des patients hospitalisés, lors de la même période, pour HIC spontanée (sans traitement anticoagulant).

Cette population a été constituée au hasard, sans appariement. Nous avons, après discussion avec notre statisticien, choisi de prendre 1 cas pour 2 témoins.

b) Données analysées :

○ *Terrain et antécédents :*

- Age
- Sexe
- HTA
- Diabète ; le cas échéant : type I ou II
- Statine
- AAP associé

○ *Données cliniques à l'admission :*

- Glasgow
- NIHSS
- Tension artérielle systolique (TAS), diastolique (TAD), moyenne (TAM)
- Glycémie capillaire

- *Données d'imagerie :*
 - Localisation :
 - Lobaire
 - Profond
 - Sous-tentorial
 - Inondation ventriculaire
 - Volume de l'hématome à J0 et J2
 - Calcul du volume selon la méthode ABC/2,
 - Exprimé en millilitres (mL)
 - Réalisation d'une IRM à 3 mois
 - Existence de microbleed
 - Score Fazekas de leucopathie

- *Données biologiques :*
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - LDLc
 - Troponine
 - Créatinine
 - Glycémie à jeun et HbA1C
 - Génotypage de l'APO E

C .Population HIC AVK 1982-1996 :

a) Définition de la population :

La troisième partie de notre étude a comparé la population des « cas » à la population des patients hospitalisés au CHU de Poitiers de janvier 1982 à février 1996 avec le diagnostic principal d'HIC-AVK. Cette population faisait l'objet du travail de thèse du Dr Christine Couderq.

b) Données analysées :

- *Terrain :*
 - Age
 - Indication des AVK (selon les recommandations)
- *Données cliniques à l'admission:*
 - Glasgow
 - NIHSS
- *Données biologiques :*
 - INR à l'admission
- *Données d'imagerie :*
 - Localisation
 - Volume initial
 - Pourcentage d'augmentation de volume
- *Données relatives au pronostic :*
 - Mortalité à J7, M1, M3
 - Rankin à la sortie et à 1 an.

2) Mode de recueil des données :

Le recueil des données a été rétrospectif, à l'aide de la cotation PMSI (I610 à I619).

Les dossiers ont été analysés à partir des logiciels Telemaque et Resurgence et des dossiers médicaux archivés, afin de recueillir les données démographiques, cliniques, paracliniques et d'évolution des patients.

Nous n'avons pas accès aux INR des semaines précédant l'HIC, rendant peu fiable le calcul du score HAS-BLED. L'objectif est d'évaluer a priori le risque hémorragique chez un patient suivant un traitement par AVK pour une fibrillation atriale, en fonction de son terrain et ses antécédents (*Gy et Al, 2011*)

Le score CHA₂DS₂-VASc a été calculé pour les patients ayant une fibrillation atriale (*Zhu et Al, 2015*).

Le volume de chaque hématome a été calculé à partir de la mesure manuelle de ses dimensions, selon la formule $ABC/2$ (*Kothari et Al, Stroke 1996*).

3) Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de notre étude est :

- D'identifier des facteurs pronostiques d'augmentation de volume des HIC-AVK à 48 heures (H48).

Les objectifs secondaires sont :

- D'identifier des facteurs de mortalité à 7 jours (J7), 1 mois (M1) et 3 mois (M3) et de handicap à M1 et M3 des HIC-AVK (2011-2014)
- De comparer cette population à :
 - Une population de patients hospitalisés entre 2011 et 2014 pour HIC spontanés.
 - Une population de patients hospitalisés entre 1982 et 1996 pour HIC-AVK.

4) Critères de jugement :

- Relatifs à l'augmentation de volume :

Lorsque qu'un scanner de contrôle était réalisé à H48, la différence absolue et le pourcentage de variation de volume par rapport à l'admission ont été calculés.

Une augmentation relative de 33% était considérée comme une augmentation de volume significative (*Huttner et Al, Stroke 2006*).

- Relatifs au pronostic :

Les données concernant le pronostic à court (J7) et moyen (M1 et M3) termes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux (compte-rendus d'hospitalisation, consultations de suivi).

→ Pronostic vital : défini par la survenue d'un décès imputable à l' HIC, directement (hypertension intra-crânienne et engagement) ou indirectement (complications liées au décubitus notamment), ou non imputable à l'HIC.

→ Pronostic fonctionnel : établi avec l'échelle de Rankin modifiée : un pronostic a été jugé comme défavorable pour un score >3 (*Suárez-Pinilla et al, Cerebrovasc Disease, 2014*). Un item numéro 6 supplémentaire a été ajouté dans notre étude, correspondant au décès.

5) Analyse statistique :

Nous avons principalement réalisé des analyses univariées :

- Pour les variables catégorielles, nous avons utilisé des tests exacts de Fisher. Les variables quantitatives ont quant à elles été traitées à l'aide de tests non paramétriques de Mann-Whitney.
- Le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Une analyse multivariée a également été conduite afin d'étudier les facteurs pronostiques de mortalité à J7 sur l'ensemble de la population des HIC entre 2011 et 2014 (HIC-AVK et HICS).

- Les variables d'ajustement étaient : les scores de Glasgow et NIHSS à l'admission, la localisation, le volume initial (notamment volume > 30mL), la croissance significative, l'inondation ventriculaire, la prise d'AVK, la prise d'AAP.

RESULTATS

1621 patients ont été hospitalisés entre janvier 2011 et décembre 2014 avec le diagnostic d'hémorragie intracrânienne.

1540 patients ont été exclus car présentant une HIC spontanée, multiple, secondaire (lésion tumorale, malformation vasculaire, contexte traumatique), ou extra-parenchymateuse.

81 patients ayant une HIC sous AVK ont finalement été inclus.

1) Etude de la population HIC-AVK 2011-2014 :

A Données démographiques :

Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le *tableau 1* et la *figure 1*.

La population était constituée de 68% d'hommes, et l'âge moyen était de 78 ans \pm 4.9 [56 ; 97].

La principale indication des AVK était la FA (75.3%), devant les accidents thrombo-emboliques veineux (9.9%) et les valves cardiaques mécaniques (3.7%).

95% des patients avaient une prescription justifiée d'AVK selon les recommandations (*figure1*).

De manière concomitante, près d'un quart des patients recevait un traitement anti-agrégant plaquettaire (AAP).

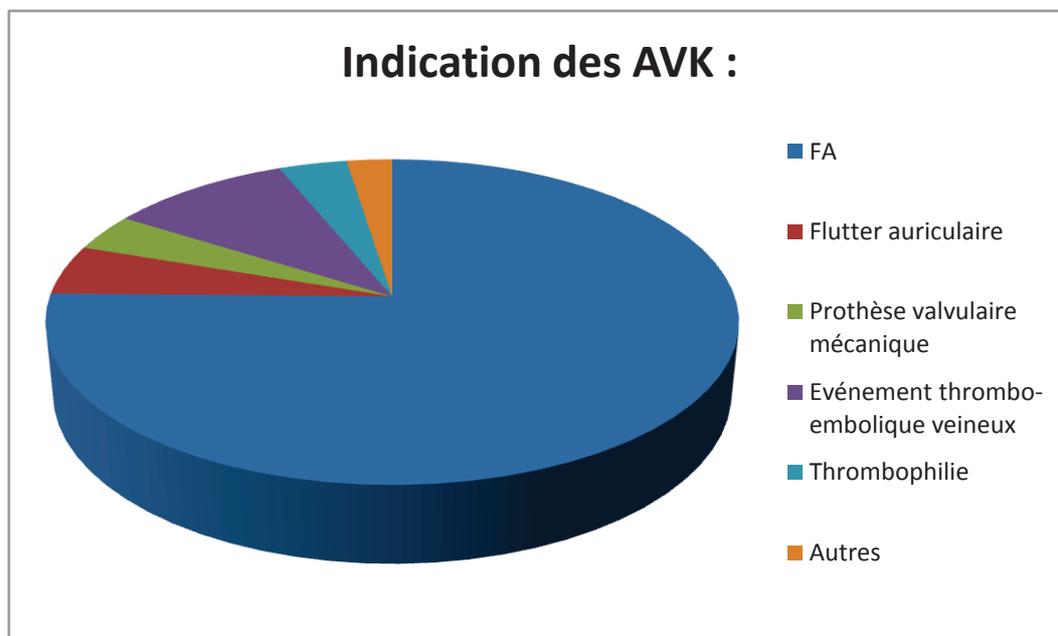
85% des patients présentaient une hypertension artérielle.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population HIC-AVK :

Caractéristiques	N / moyen	%
Nombre	81	
Sexe (masculin)	47	58
Age	78 ± 4.9 [56 ; 97]	
ATCD d'AVC*	13	16.0
Cardiopathie ischémique	15	18.5
Insuffisance cardiaque	8	9.9
HTA	69	85.2
Anti-hypertenseur	67	82.7
Diabète / type	17 I : 2 II : 15	21.0 I : 2.5 II : 18.5
Dyslipidémie	41	50.6
Statine	38	46.9
AAP associé	19 Kardegic : 17 Plavix : 1 Kardegic + Plavix : 1	23.5
Nom de l'AVK	Previscan : 73 Coumadine : 3 Sintrom : 4 Inconnu : 1	
Indication de l'AVK	FA : 61 Flutter auriculaire : 4 Prothèse valvulaire : 3 Evénement thrombo-embolique veineux : 8 Thrombophilie : - Résistance à la protéine C activée) : 2 - SAPL : 1 Autres : thrombose cathéter de dialyse (1) ; BAV III (1)	

* AVC : ischémique transitoire ou constitué, hémorragique.

Figure 1 : Indication des AVK :



B. Données cliniques et biologiques à l'admission :

Le score CHA₂DS₂-VASc moyen était de 4 ± 1.3 [1 ; 7].

A l'admission, le score de Glasgow moyen était de 12 ± 3.7 [3 ; 15] et le NIHSS de 12 ± 8.0 [0 ; 25].

51% des patients avaient à l'arrivée un INR en zone thérapeutique, 19% étaient sous-dosés, et 26% étaient surdosés (4% de données manquantes). (*figure 2*)

La tension artérielle était en moyenne à 169 ± 30.3 [90 ; 244] / 93 ± 20.1 [40 ; 149].

La majorité des patients (82%) a bénéficié d'une antagonisation des AVK à l'admission par vitamine K, PPSB ou les deux.

L'INR moyen à l'admission était à 3.0 ± 1.5 [1.3 ; 10.0] (*figure 2*).

Le génotypage de l'APO E (*figure 3*) a été réalisé chez 41% des patients. 28% ont un profil E3/E3 ; 2% ont un profil E2/E2 et 4%, un profil E2/E4.

Tableau 2 : Données cliniques et biologiques :

	N / moyen
DONNEES CLINIQUES	
CHA ₂ D ₂ SVAsc	4 ± 1.3 [1 ; 7]
Glasgow	12 ± 3.7 [3 ; 15]
NIHSS	12 ± 8.0 [0 ; 25]
TA (mmHg)	TAS : 169 ± 30.3 [90 ; 244] TAD : 93 ± 20.1 [40 ; 149] TAM : 119 ± 22.3 [61 ; 177]
Glycémie capillaire (g/L)	1.33 ± 0.47 [0.80 ; 2.70]
Antagonisation :	Oui : 67 Vitamine K + PPSB : 53 PPSB : 4 Vitamine K : 10 Non : 10 Donnée manquante : 4
DONNEES BIOLOGIQUES	
Hémoglobine (g/dL)	14.1 ± 1.9 [8.5 ; 18.0]
Plaquettes (G/L)	220 ± 65.4 [59 ; 387]
INR J0 INR J1	3.0 ± 1.5 [1.3 ; 10.0] 1.3 ± 0.3 [1.0 ; 2.6]
Cholesterol total (g/L) LDLc (g/L)	1.79 ± 0.5 [0.55 ; 3.04] 1.03 ± 0.4 [0.20 ; 2.17]
Troponine	0.024 ± 0.02 [0.0065 ; 0.118]
Créatinine (µmol/L)	98 ± 81.3 [26 ; 478]
ASAT (UI/L) ALAT (UI/L)	26 ± 9 [11 ; 69] 23 ± 17 [5 ; 121]
Glycémie à jeun (g/L) HbA1c (%)	1.1 ± 0.2 [0.73 ; 1.79] 5.9 ± 0.5 [5.2 ; 7.6]

Figure 2 : INR à l'admission :

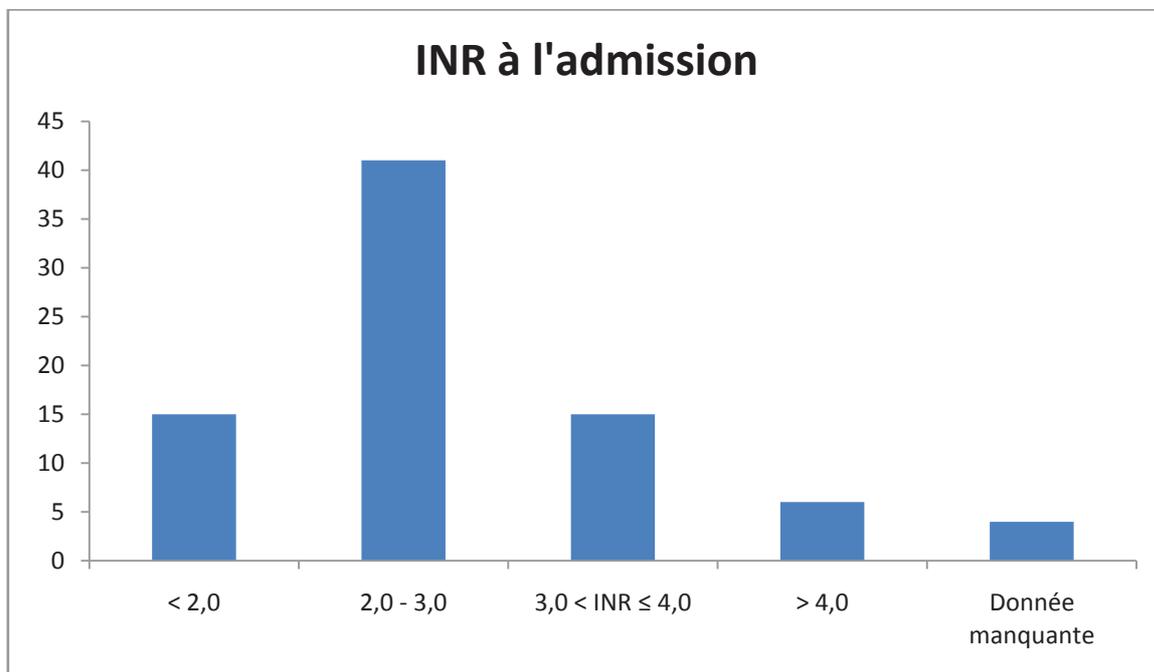
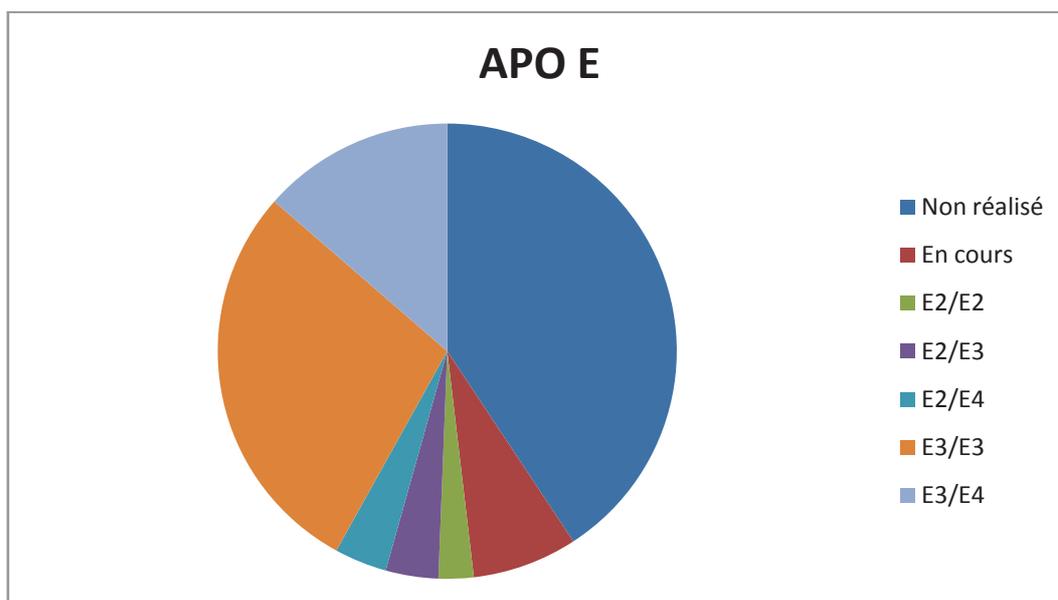


Figure 3 : Génotypage de l'apolipoprotéine E :



B. Données radiologiques :

a. Initiales et H48 :

64 patients ont eu un scanner de contrôle entre 48h et J7 : 16 patients sont décédés avant 48 heures, et 1 patient n'a pas eu de TDM de contrôle.

La localisation de l'HIC la plus fréquente était lobaire (44.4%), devant la localisation profonde (42.0%). (*Tableau 3*)

54% des patients présentaient une contamination ventriculaire à l'admission.

Le volume moyen à l'admission était de 32.2 ± 40.4 [0.2 ; 189.0] mL.

Le volume moyen à H48 était de 25.7 ± 29.6 [0.2 ; 154.4] mL.

22.2% des HIC avaient une augmentation de volume significative ($\geq 33\%$) sur le scanner de contrôle.

b. IRM cérébrale à 3 mois :

27 patients ont eu une IRM à 3 mois.

7 patients présentaient au moins 2 microbleed lobaires, ayant fait suspecter le diagnostic d'angiopathie amyloïde. 4 d'entre eux avaient été hospitalisés pour une HIC lobaire.

Tableau 3 : Données radiologiques :

DONNEES RADIOLOGIQUES :	N / moyenne	%
Localisation :	Lobaire : 36 Profond : 34 Sous-tentorial : 11	44.4 41.9 13.6
Inondation ventriculaire	44	54.3
Volume à J0 (mL)	32.2 ± 40.4 [0.2 ; 189.0]	
Volume à H48 (mL)	25.7 ± 29.6 [0.2 ; 154.4]	
Augmentation de volume ≥ 33%	18	22.2
IRM à 3 mois : <ul style="list-style-type: none">• Leucopathie (score de Fazekas)• Microbleed > 2 lobaires	2 ± 0.7 [0 - 3] 7	

2) Etude des facteurs associés à une augmentation de volume à H48 chez les patients HIC-AVK (2011-2014)

64 patients ont eu un TDM de contrôle entre 48 heures et 7 jours.

Nous n'avons pas retrouvé de facteur pronostique significativement associé à une augmentation de volume ≥ 33%, qu'il s'agisse notamment de : l'âge, le sexe, l'association à un AAP, les scores de Glasgow et NIHSS à l'admission, la localisation et le volume de l'hématome, l'INR initial. (Tableau 4)

Tableau 4 : Facteurs associés à une augmentation de volume significative (>33%)

	↑ VOLUME ≥ 33% (n=18)	VOLUME STABLE OU ↑ < 33% (n=46)	p
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	78 ± 9.8 [58 ; 92]	88 ± 7.1 [56 ; 97]	0.72
Sexe masculin	8	27	0.57
AAP associé	5	8	0.49
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	13 ± 2.8 [4 ; 15]	13 ± 2.8 [4 ; 15]	0.54
NIHSS	12 ± 6.1 [0 ; 21]	11 ± 8.0 [0 ; 26]	0.23
TAM	118 ± 18.6 [87 ; 145]	111 ± 35.4 [61 ; 173]	0.78
Antagonisation	16	39	0.58
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			1.0
Lobaire	7	18	1.0
Profond	9	20	0.78
Infra-tentorial	2	7	1.0
Volume initial	17.2 ± 14.4 [52.2 ; 56.7]	20.4 ± 23.3 [0.2 ; 119.8]	0.85
Inondation ventriculaire	8	21	1.0
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	2.9 ± 0.8 [1.9 ; 4.8]	2.5 ± 0.7 [1.5 ; 4.3]	0.30
INR > 3.0	5	9	0.51
Troponine	0.02 ± 0.02 [0.0065 ; 0.094]	0.03 ± 0.02 [0.0065 ; 0.118]	0.09

3) Etude des facteurs associés au pronostic clinique :

A Facteurs associés à la mortalité à 7 jours, 1 mois et 3 mois :

a) Etude de la mortalité à J7 :

Le taux de mortalité à une semaine d'évolution était de 28% (23 patients /81), la plupart étaient décédés dans les 48 premières heures (18 patients soit 22.2%).

Un score de Glasgow bas ($p < 0.0001$), un NIHSS élevé ($p < 0.0001$), un volume initial important ($p < 0.0001$) et l'existence d'une inondation ventriculaire (< 0.0001) étaient significativement associés à la mortalité à J7.

Le taux d'INR moyen plus élevé dans le groupe des patients décédés [3.9 ± 4 versus 2.6 ± 0.7] est à la limite de la significativité ($p = 0.05$).

Nous n'avons en revanche pas trouvé de différence significative concernant l'âge, la prise d'AAP, la réalisation d'une antagonisation, l'augmentation de volume à H48. (*Tableau 5*)

Tableau 5 : Facteurs associés à la mortalité à J7 :

	Décès à J7 (n=23)	Survie à J7 (n=58)	
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	77.7 ± 7.6 [56 ; 92]	78.5 ± 7.7 [58 ; 97]	0.48
Sexe masculin	13	33	0.63
AAP associé	8	12	0.17
ATCD d'AVC	4	9	1.0
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	8.5 ± 4 [3 ; 15]	13.7 ± 2.4 [4 ; 15]	<0.0001
NIHSS	19.4 ± 6.0 [4 ; 25]	9.6 ± 7.2 [0 ; 26]	<0.0001
TAM	98.4 ± 46.0 [28.0 ; 177.0]	96.7 ± 43.1 [70.0 ; 173.0]	0.79
Antagonisation	17	49	0.34
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			0.70
Lobaire	12	24	0.62
Profond	8	25	0.62
Infra-tentorial	3	8	1.0
Volume initial	66.3 ± 55.1 [9.1 ; 189.0]	18.7 ± 21.7 [0.2 ; 119.8]	<0.0001
↑ volume > 33%	4	14	0.57
Inondation ventriculaire	22	22	<0.0001
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	3.9 ± 2.4 [2.0 ; 10.0]	2.6 ± 0.7 [1.5 ; 4.8]	0.05
INR >3.0	7	13	0.57
Troponine	0.020 ± 0.017 [0.0065 ; 0.057]	0.024 ± 0.016 [0.0065 ; 0.118]	0.61

b) Etude de la mortalité à 1 mois :

A 1 mois, 10 patients étaient perdus de vue.

Le taux de mortalité à M1 était de 35.8% (29 patients /81).

Tableau 6 : Facteurs associés à la mortalité à 1 mois

	Décès à M1 (n=29)	Survie à M1 (n=42)	p
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	78 ± 8.2 [56 ; 92]	88 ± 7.3 [63 ; 97]	0.35
Sexe masculin	15	27	0.60
AAP associé	1 : 8 2 : 1	1 : 11 2 : 0	0.65
ATCD d'AVC	6	23	0.53
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	10 ± 4.2 [3 ; 15]	14 ± 2.5 [4 ; 15]	<0.0001
NIHSS	18 ± 7.4 [4 ; 25]	9 ± 6.3 [0 ; 26]	<0.0001
TAM	118 ± 28.4 [61 ; 177]	114 ± 47.9 [70 ; 173]	0.41
Antagonisation	22	36	0.35
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			0.63
Lobaire	12	21	0.47
Profond	12	17	1.0
Infra-tentorial	5	4	0.47
Volume initial	55.4 ± 53.6 [4.8 ; 189.0]	18.3 ± 21.7 [0.2 ; 119.8]	<0.001
↑ volume > 33%	9	8	0.27
Inondation ventriculaire	25	4	<0.0001
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	3.1 ± 1.9	2.7 ± 0.8	0.14
INR >3.0	[1.9 ; 10.0] 9	[1.5 ; 4.8] 11	0.29
Troponine	0.013 ± 0.01 [0.0065 ; 0.057]	0.019 ± 0.02 [0.0065 ; 0.078]	0.45

Un score de Glasgow bas ($p < 0.0001$) et un NIHSS élevé ($p < 0.0001$) sont significativement associés à la mortalité à M1.

Concernant les paramètres radiologiques, un volume initial élevé ($p < 0.0001$) et une contamination ventriculaire ($p < 0.0001$) sont également associés à la mortalité à M1.

Nous n'avons pas retrouvé d'association avec l'âge, le sexe, la prise d'AAP, la réalisation d'une antagonisation, la localisation de l'hématome, l'augmentation de volume à H48, les taux d'INR et de troponine à l'admission. (*Tableau 6*)

c) Etude de la mortalité à 3 mois :

10 patients étaient perdus de vue à 3 mois. Le taux de mortalité à M3 était de 39.5% (32/81).

Nous avons retrouvé les mêmes facteurs pronostiques que pour la mortalité à M1. (*Tableau 7*)

Tableau 7 : Facteurs associés à la mortalité à 3 mois :

	Décès à M3 (n=32)	Survie à M3 (n=39)	p
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	77 ± 8.2 [56 ; 92]	80 ± 7.1 [63 ; 90]	0.22
Sexe	17	25	0.47
AAP associé	1 : 9 2 : 1	1 : 10 2 : 0	0.68
ATCD d'AVC	6	6	0.76
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	10 ± 4.2 [3 ; 15]	14 ± 2.5 [4 ; 15]	<0.0001
NIHSS	18 ± 7.0 [4 ; 26]	9 ± 6.9 [0 ; 25]	<0.0001
TAM	117 ± 25.3 [61 ; 177]	115 ± 26.9 [70 ; 173]	0.75
Antagonisation	25	33	0.55
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			0.85
Lobaire	14	19	0.63
Profond	13	16	1.0
Infra-tentorial	5	4	0.72
Volume initial	53.5 ± 52.0 [0.7 ; 189.0]	17.1 ± 22.1 [0.2 ; 119.8]	<0.0001
↑ volume > 33%	10	8	0.41
Inondation ventriculaire	26	11	<0.0001
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	3.6 ± 2.1 [1.9 ; 10.0]	2.7 ± 0.8 [1.5 ; 4.8]	0.08
INR >3.0	10	9	0.42
Troponine	0.020 ± 0.02 [0.0065 ; 0.057]	0.021 ± 0.03 [0.0065 ; 0.078]	0.74

B Facteurs associés au handicap (mRS>3) à 1 mois et 3 mois :

Le pronostic fonctionnel péjoratif a été défini pour un score de Rankin modifié > 3.

a) Etude du handicap à 1 mois :

La répartition des scores de Rankin à 1 mois est la suivante :

- mRS 0-1 : 4/81 (4.9%)
- mRS 2-3 : 16/81 (19.8%)
- mRS > 3 : 58/81 (71.6%)
- Données manquantes : 3

Plus de deux tiers des patients avaient un handicap significatif à 1 mois.

Un score de Glasgow bas ($p < 0.001$) et NIHSS élevé ($p < 0.0001$) à l'admission, le volume initial ($p < 0.0001$), la contamination ventriculaire ($p < 0.0001$), l'augmentation de volume $\geq 33\%$ à H48 ($p = 0.02$) ainsi que l'INR élevé ($p = 0.02$) sont significativement associés à un mRS >3 à 1 mois. (*Tableau 8*)

Tableau 8 : Facteurs associé à un score de Rankin > 3 à 1 mois

	mRS > 3 (n=56)	mRS ≤ 3 (n=20)	p
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	78 ± 7.6 [58 ; 92]	80 ± 8.3 [70 ; 97]	0.17
Sexe masculin	32	13	0.60
AAP associé	1 : 12 2 : 1	1 : 6 2 : 0	0.67
ATCD d'AVC	10	2	0.72
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	11 ± 4.1 [3 ; 15]	14 ± 0.4 [14 ; 15]	<0.001
NIHSS	16 ± 6.5 [2 ; 26]	3 ± 2.8 [0 ; 12]	<0.0001
TAM	115 ± 46 [61 ; 177]	118 ± 39 [89 ; 153]	0.74
Antagonisation	46	16	1.0
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			0.38
Lobaire	24	9	1.0
Profond	27	7	0.44
Infra-tentorial	5	4	0.23
Volume initial	39.8 ± 43.8 [3.0 ; 189.0]	7.8 ± 8.6 [0.2 ; 33.6]	<0.0001
Inondation ventriculaire	38	3	<0.0001
↑ volume > 33% : analyse sur 61 patients	14	4	0.020
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	3.2 ± 1.6 [1.9 ; 10.0]	2.4 ± 0.9 [1.5 ; 4.8]	0.02
INR > 3.0	18	2	0.07
Troponine	0.024 ± 0.02 [0.0065 ; 0.118]	0.022 ± 0.02 [0.0065 ; 0.078]	0.97

b) Etude du handicap à 3 mois :

Tableau 9 : Facteurs associés à un score de Rankin > 3 à 3 mois

	mRS > 3 (n=38)	mRS ≤ 3 (n=27)	p
FACTEURS DEMOGRAPHIQUES :			
Age	77 ± 7.7 [56 ; 92]	79 ± 7.2 [64 ; 97]	0.61
Sexe	21	19	0.30
AAP associé	1 : 9 2 : 1	1 : 10 2 : 0	0.41
ATCD d'AVC	7	5	1.0
FACTEURS CLINIQUES :			
Glasgow	10 ± 4.3 [3 ; 15]	14 ± 1.9 [6 ; 15]	<0.0001
NIHSS	17 ± 6.7 [4 ; 26]	7 ± 6.1 [0 ; 25]	<0.0001
TAM	118 ± 45.2 [61 ; 177]	114 ± 41.4 [70 ; 173]	0.51
Antagonisation	31	21	0.76
FACTEURS RADIOLOGIQUES :			
Localisation :			0.35
Lobaire	15	15	0.22
Profond	18	8	0.20
Infra-tentorial	5	4	1.0
Volume initial	46.4 ± 48.7 [0.7 ; 189.0]	17.8 ± 24.3 [0.2 ; 119.8]	0.002
Inondation ventriculaire	28	8	<0.001
↑ volume > 33% ; analyse sur 49 patients	11	4	0.012
FACTEURS BIOLOGIQUES :			
INR	3.5 ± 1.9 [1.9 ; 10.0]	2.6 ± 0.8 [1.5 ; 4.8]	0.03
INR > 3.0	12	8	0.20
Troponine	0.022 ± 0.02 [0.0065 ; 0.057]	0.025 ± 0.03 [0.0065 ; 0.118]	0.61

La répartition des scores de Rankin à 3 mois est la suivante :

- mRS 0-1 : 8
- mRS 2-3 : 23
- mRS > 3 : 40
- Données manquantes : 10

Nous avons retrouvé les mêmes facteurs pronostiques fonctionnels qu'à 1 mois, à savoir : Glasgow bas ($p < 0.0001$), NIHSS élevé ($p < 0.0001$), volume initial important ($p = 0.002$), contamination ventriculaire ($p < 0.001$), augmentation de volume à H48 ($p = 0.012$) et INR élevé ($p = 0.03$). (*Tableau 9*)

4) Comparaison de la population HIC-AVK à une population d'HIC spontanés de 2011-2014

A Etude de la population HIC spontanée :

a) Données démographiques :

Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le *tableau 10*.

155 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 72 ans \pm 12.8 [35 ; 93].

Il y avait 48% d'hommes, et près de deux tiers de la population était hypertendue.

30% avaient un AAP associé.

Tableau 10 : Caractéristiques démographiques de la population HIC spontanés 2011-2014

Caractéristiques	N / moyen	%
Nombre	155	
Age	72 ± 12.8 [35 ; 93]	
Sexe (masculin)	75	48%
HTA	104	67%
Diabète / type	25 Type I : 2 Type II : 23	
Statine	48	31%
AAP	45 Kardegic : 30 Plavix : 10 Kardegic + Plavix : 5	29%

b) Données cliniques et biologiques à l'admission :

A l'admission, le score de Glasgow moyen était de 13 ± 3 [3 ; 15] et le NIHSS de 12 ± 8 [0 ; 26].

La TA était en moyenne de 168 [96 ; 250] ± 34 / 91 [50 ; 155] ± 21 .
(Tableau 11)

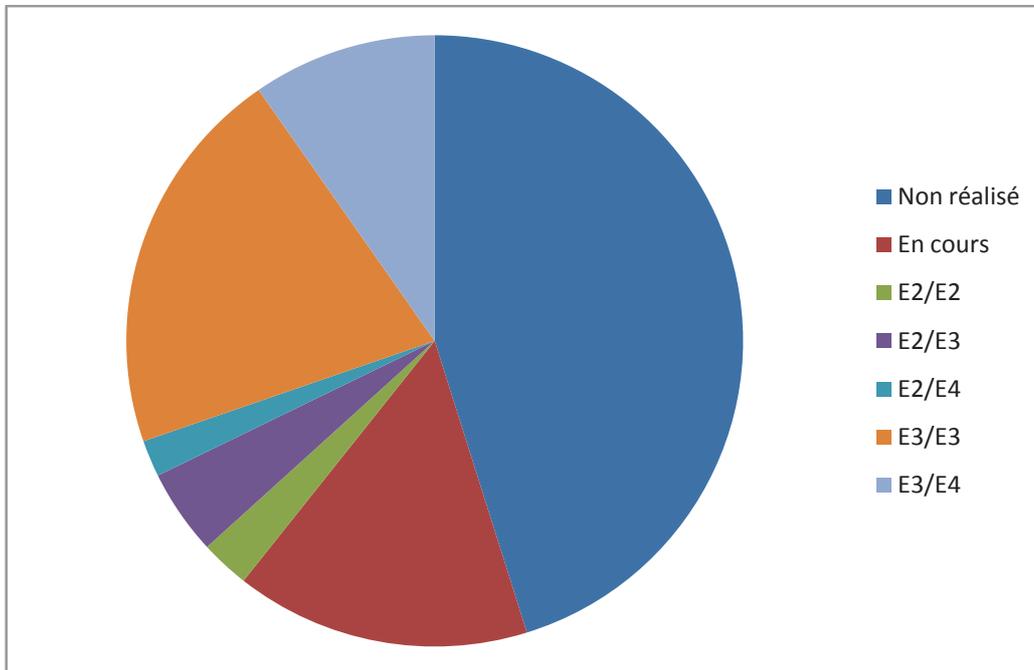
Tableau 11 : Caractéristiques cliniques et biologiques de la population HICS 2011-2014 :

	N / moyen
DONNEES CLINIQUES	
Glasgow	13 ± 3.4 [3 ; 15]
NIHSS	12 ± 7.8 [0 ; 26]
TA	TAS : 168 ± 33.7 [96 ; 250] TAD : 91 ± 20.8 [50 ; 155] TAM : 116 ± 31.9 [40 ; 170]
Glycémie capillaire	1.38 ± 0.48 [0.50 ; 3.15]
DONNEES BIOLOGIQUES	
Hémoglobine	13.7 ± 1.7 [8.5 ; 16.8]
Plaquettes	227 ± 74.0 [52 ; 464]
Troponine	0.036 ± 0.08 [0.0065 ; 0.842]
Créatinine	76 ± 50.6 [34 ; 258]
LDLc	1.07 ± 0.39 [0.45 ; 2.44]
Glycémie à jeun	1.22 ± 0.37 [0.69 ; 2.8]
HbA1c	5.9 ± 0.82 [5.0 ; 9.3]

Le génotypage de l'APO E a été réalisé chez 55% des patients. 15,4% demeurent en cours.

20.6% ont un profil E3/E3 ; 9.7% un profil E3/E4 ; 4.6% E2/E3 ; 2.7% E2/E2 ; 2.0% E2/E4. (Figure 4)

Figure 4 : Génotypage de l'APO E dans la population HIC spontanés 2011-2014 :



c) Données radiologiques :

La majorité des HICS étaient lobaires (55%). Plus d'un tiers étaient profonds (35%).

65% d'entre eux présentaient une contamination ventriculaire.

Le volume initial moyen était de 40.6 ± 48.7 mL [0.1 ; 227.5], et 27.4 ± 31.7 mL [0.1 ; 177.3] à H48.

11% présentaient une augmentation de volume significative à H48.

Tableau 12 : Données radiologiques de la population HICS 2011-2014 :

	N / moyen	%
Localisation :		
Lobaire	86	55
Profond	53	35
Infra-tentorial	16	10
Inondation ventriculaire	101	65
Volume à J0 (mL)	40.6 ± 48.7 [0.1 ; 227.5]	
Volume à H48	27,4 ± 31.7 [0.1 ; 177.3]	
Augmentation de volume >33%	17	11
IRM à 3 mois :		
• Leucopathie (score de Fazekas)	2 [0 ; 3]	
• Microbleed ≥ 2 lobaires	22	

B Comparaison HIC -AVK (2011-2014) / HIC spontanés (2011-2014) :

Les patients HIC-AVK étaient significativement plus âgés : 78.3 ± 7.7 versus 71.6 ± 12.8 ($p=0.0003$).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le sexe, la localisation et le volume initial.

Néanmoins, les HIC-AVK sont associés à un risque plus élevé d'augmentation de volume à H48 ($p=0.006$).

La mortalité à J7 est significativement plus élevée dans la population HIC -AVK (28% versus 14.2%, $p=0.037$), ce qui n'est pas le cas à M1 ni à M3.

Pas de différence significative concernant le pronostic fonctionnel à M1 et à M3.

Tableau 13 : Comparaison des populations HIC-AVK / HICS (2011-2014)

	Population HIC-AVK 2011-2014 (n=81)	Population HIC spontanés 2011-2014 (n=155)	
DONNEES DEMOGRAPHIQUES			
Age	78.3 ± 7.7 [56 ; 97]	71.6 ± 12.8 [29 ; 93]	0.0003
Sexe (masculin)	47 (58%)	75 (48%)	0.17
DONNEES PARACLIQUES			
Localisation			0.23
Lobaire	36	87	0.10
Profonde	34	52	0.20
Infra-tentorial	11	16	0.51
Volume initial	32.2 ± 40.4 [0.2 ; 189.0]	40.6 ± 48.7 [0.1 ; 237.6]	0.26
Augmentation de volume > 33%	18	17	0.006
DONNEES PRONOSTIQUES			
Mortalité			
J7	23 (28%)	22 (14,2%)	0.037
M1	29 (35.8%)	37 (23.9%)	0.085
M3	32 (39.5%)	42 (27.1%)	0.129
Handicap (mRS >3)			
M1	56	93	0.10
M3	38	64	0.07

C Etude la mortalité précoce (J7) sur la population globale : HIC AVK + HICS (2011-2014) :

Pour 5 patients, nous ne disposons pas de données à J7.

a)Analyse univariée :

Les facteurs significativement associés à la mortalité à J7 sont : la prise d'AVK ($p=0.037$), d'AAP ($p<0.0001$) un Glasgow bas ($p<0.0001$), un NIHSS élevé ($p=0.0001$), la localisation lobaire ($p=0.004$), l'existence d'une contamination ventriculaire ($p<0.0001$), un volume initial élevé ($p<0.0001$), et une augmentation de volume significative à H48 ($p<0.0001$). (*Tableau 14*)

Tableau 14 : Analyse univariée de la mortalité à J7 de la population HIC-AVK + HICS (2011-2014)

	Mortalité J7 (n=45)	Survie J7 (n=186)	p
Facteurs démographiques			
Age	76.1 ± 9.0 [53.0 ; 92.0]	73.4 ± 12.0 [29.0 ; 97.0]	0.33
Sexe masculin	22	90	0.74
ATCD d'AVC	4	9	1.0
AAP associé	18	37	<0.0001
AVK	23	22	0.037
Facteurs cliniques			
Glasgow	7.9 ± 3.9 [3.0 ; 15.0]	13.7 ± 2.3 [3.0 ; 15.0]	<0.001
NIHSS	20.3 ± 5.6 [4.0 ; 26.0]	9.8 ± 7.1 [0 ; 26.0]	<0.001
TAM	89.2 ± 50 [61 ; 177.0]	91.8 ± 44.2 [73 ; 173.0]	0.77
Facteurs paracliniques			
Localisation :			0.03
Lobaire	31	82	0.004
Profond	9	67	0.05
Infra-tentorial	5	22	0.93
Inondation ventriculaire	44	88	<0.0001
Volume initial	97.2 ± 64.8 [9.1 ; 237.6]	23.6 ± 25.4 [0.1 ; 123.6]	<0.001
Volume initial >30mL	35	50	<0.0001
↑ volume > 33%	40	27	<0.0001
Troponine	0.035 ± 0.066 [0.065 ; 0.347]	0.031 ± 0.080 [0.0065 ; 0.11]	0.73

b) Analyse multivariée :

Nous avons réalisé une analyse multivariée complémentaire afin de s'affranchir d'éventuels facteurs de confusion.

Les variables d'ajustement étaient : les scores de Glasgow et NIHSS à l'admission, la localisation, le volume initial (notamment volume > 30mL), la croissance significative, l'inondation ventriculaire, la prise d'AVK, la prise d'AAP.

La prise d'AVK, un Glasgow bas, l'existence d'une contamination ventriculaire, et d'une croissance significative sont statistiquement associés à la mortalité à J7.

Le NIHSS, la localisation, le volume initial et la prise d'AAP ne ressortent pas comme des facteurs statistiquement significatifs.

Tableau 15 : Analyse multivariée de la mortalité à J7 de la population globale HIC-AVK + HICS (2011-2014)

Analyse multivariée	OR (95% CI)	p
AVK	4.1 (1.1 -14.8)	0.03
Glasgow	0.69 (0.59- 0.83)	<0.001
Inondation ventriculaire	31.0 (3.03 - 317.8)	0.004
Croissance ≥ 33%	43.6 (11.09 - 171.3)	<0.001

5) Comparaison à la population HIC-AVK 1982-1996 :

A Population HIC-AVK 1982-1996 :

Le Docteur Couderq a inclus dans son étude 60 patients hospitalisés entre 1982 et 1996 au CHU de Poitiers pour hémorragie intra-cérébrale sous AVK (services de neurologie, neurochirurgie, urgences).

Ont été exclus tous les patients présentant une HIC secondaire, ou intra-crânienne extra-cérébrale.

Parmi les 60 patients inclus, 58.3% étaient des hommes.

Le Sintrom® et la Coumadine® représentaient 90% des AVK utilisés.

Les indications des AVK étaient les suivantes :

- FA : 19 (31.6%)
- Thrombose veineuse profonde : 11 (18.3%)
- Prothèse valvulaire cardiaque : 8 (13.3%)
- Embolie pulmonaire : 6 (10%)
- AVC ischémique : 6 (10%)
- Infarctus du myocarde : 5 (8.3%)
- Pontage des membres inférieurs : 4 (6.7%)
- Pontage aorto-coronarien : 3 (5%)

B Comparaison HIC AVK 2011-2014 / 1982-1996

Ces patients étaient significativement plus jeunes que dans notre étude : âge moyen de 70 ± 8.6 [46 ; 86] ans versus 78 ± 4.9 [56 ; 97] ans ($p < 0.0001$).

Dans notre population, il y a significativement plus de patients hypertendus ($p < 0.0001$).

Il n'y avait pas de différence significative concernant le volume initial de l'hématome et la localisation.

Concernant le niveau d'anticoagulation, il est difficile de comparer des dosages exprimés en TP à l'époque et en INR de nos jours.

43.3% de ses patients avaient un TP inclus dans les zones thérapeutiques (compris entre 25 et 35%), versus 51% dans notre étude ; 20% étaient surdosés, versus 27% dans notre étude (différence non significative).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant la mortalité à J7, M1 et M3.

Le pronostic fonctionnel n'est pas comparable entre les deux études car le Rankin a été évalué à des moments différents de l'évolution. (*Tableau 16*)

**Tableau 16 : Comparaison avec la population HIC-AVK
1982 – 1996 :**

	2011-2014 (N=81)	1982-1996 (N=60)	p
DONNEES DEMOGRAPHIQUES :			
Age	78 [56 ; 97] ± 4.9	70 [46 ; 86] ± 8.6	<0.0001
Sexe (masculin)	47	35	1.0
HTA	69 (85.2%)	30 (50%)	<0.0001
DONNEES PARACLIQUES:			
Localisation :			
Lobaire	36 (44.4%)	35 (58.3%)	0.13
Profond	34 (41.9%)	17 (28.3%)	0.11
Infra-tentorial	11 (13.6%)	3 (4.9%)	0.15
Intra-ventriculaire	-	5 (8.3%)	
Volume initial	32.2± 40.4 [0.2 ; 189.0]	39.6 ± 37.6 [0.1 ; 140]	0.14
INR / TP moyens	3.0 [1.3 ; 10.0] ± 1.5	28.5% [8 ; 80%]	
DONNEES PRONOSTIQUES :			
Mortalité :			
J7	23 (28%)	23 (38%)	0.27
M1	29 (35.8%)	30 (50%)	0.29
M3	32 (39.5%)	35 (58%)	0.11
Handicap chez les survivants :	M1 : 26 (32%) M3 : 6 (7%)	Sortie d'hospitalisation (13 ± 12 jours) : 10 (33%) A 1 an : 3 (13%)	

DISCUSSION :

Entre janvier 2011 et décembre 2014, 81 patients ont été admis au CHU de Poitiers pour une hémorragie intra-cérébrale sous AVK.

De nombreux travaux ont étudiés le pronostic des HIC-AVK, dont les principaux sont résumés dans le *tableau 17*.

- *Etude des facteurs associés à une augmentation de volume > 33% à 48 heures :*

Près de 20% des patients sont décédés dans les 48 premières heures et n'ayant pas eu de TDM de contrôle, n'ont pas été inclus dans cette analyse. Leur volume moyen était de 81.0 [11.5 ; 172.2] mL, ce qui explique que le volume moyen des HIC à 48 heures soit plus faible que le volume moyen initial (25.7 ± 29.6 [0.2 ; 154.4] versus 32.2 ± 40.4 [0.2 ; 189.0]).

22% des patients ont présenté une augmentation de volume significative, ce qui correspond aux données de la littérature (*Huttner et Al, 2006 ; Cucchiara et Al, 2008*).

Nous n'avons pas retrouvé d'association significative avec la TA ni le taux d'INR. Une étude rétrospective incluant 51 patients avec HIC-AVK retrouvait une augmentation significative de leur volume pour des INR >3.0 ($p=0.02$) (*Flaherty et Al, 2008*).

Mais notre étude comporte peu de patients avec un INR > 3.0 (21/81).

Il n'y avait pas de différence concernant la localisation de l'HIC. Plusieurs études ont montré que les HIC lobaires sous AVK étaient plus volumineuses et étaient associés à une augmentation de volume significative (*Lee et Al, 2014 ; Flaherty et Al, 2008, Flibotte et Al, 2004*).

Le seul facteur prédictif reconnu d'augmentation de volume d'une HIC est le « spot sign » (extravasation de produit de contraste signant un saignement actif) (*Han et Al, 2014*), mais nous n'avons pas pu l'étudier ici, devant l'absence d'imagerie injectée à la phase initiale.

Nous n'avons pas retrouvé d'influence significative de la réalisation ou non d'une antagonisation sur la progression du volume de l'HIC. Plusieurs études ont montré un impact insuffisant de ces thérapeutiques sur le pronostic vital (*Dowlatshahi et Al, 2012 ; Hanger et Al, 2012, Bechtel et Al, 2011*).

- Etude des facteurs associés à la mortalité à J7, M1 et M3 :

Le taux de mortalité à J7, M1 et M3 atteignait respectivement 28%, 36% et 40%.

Un score de Glasgow bas, un NIHSS élevé, un volume initial important, et l'existence d'une contamination ventriculaire étaient significativement associés à la mortalité à J7, M1 et M3.

L'augmentation de volume $\geq 33\%$ n'était pas associée à la mortalité, alors que plusieurs travaux ont démontré qu'il s'agissait d'un important facteur de pronostic péjoratif (Davis et Al, 2006 ; Brouwers et Al, 2013).

Plusieurs études ont montré qu'un score de Glasgow < 12 et un volume $> 30\text{mL}$ étaient de puissants facteurs péjoratifs (Zubkov et Al, 2008 ; Broderick et Al, 1993).

Le score de Hemphill (ICH score) est un score pronostique validé à la phase initiale des HIC pour déterminer le risque de mortalité à 1 mois. Les critères pronostiques sont les suivants : l'âge (≥ 80 ans ou < 80 ans), le score de Glasgow (3-4 ; 5-12 ; 13-15), le volume initial (≥ 30 mL ou < 30 mL), l'existence d'une inondation ventriculaire, la localisation sous-tentorielle (Hemphill et Al, 2001).

Un INR élevé était également lié à la mortalité à M3 ($p=0.04$). S. Curtze a montré que la mortalité (61%) était plus élevée chez les patients avec un INR supérieur à la zone thérapeutique que les patients avec une HIC spontanée sans anticoagulant (29%) (Curtze et Al, 2013).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant l'âge, le sexe, la prise d'AAP, la TAM, la localisation de l'hématome, la troponine.

Une revue systématique a montré que l'utilisation préalable d'un AAP était associée à une mortalité plus importante sans modifier le pronostic fonctionnel (Thompson et Al, 2010).

Auteur (année)	N	Age	Sexe ratio	HTA	INR	Localisation	Volume	↑ Volume	Facteurs associés à l'↑ volume	Mortalité	Facteurs associés à la mortalité	Pronostic fonctionnel : Rankin (mRS)
Sheth 2010	50	76 [72-83]	F	82%	3.2 [2.4 ; 4.4]	L : 46%	53 ± 56	-	-	-	-	-
Kuwashiro 2010	41	69.9 ± 12.1	H	88%	INR ≥ 2 : 25 (63%)	L : 7 (17%) P : 30 (73%) IT : 4 (10%)	33.5 ± 55.3	36.5%	Warfarin, NIHSS, atteinte hépatique	IH : 24%	↑ volume	27 (66%)
Huhtakangas 2011	182	67.9 ± 12.6	H	62.5%	3.1 ± 1.2	-	29.6 ± 37.0	-	-	54.4%-61.1% (M1-M3)	Age, cardiopathie ischémique, Warfarin, diabète	-
Liotta 2013	3495	75.5 ± 11.5	F	2741 (78.4%)	-	-	-	-	-	40.3%	AVK	-
Hortsmann 2013	51	75 [73 - 82]	M	124 (80.0%)	2.7 [2.2 ; 3.1]	-	31.5 ± 30.2	4 / 32 (12.5%)	-	M3 : 23 (45.1%)	-	mRS M3 : 5[4-6]
Curtze 2014	132 (?)	76 [69-82]	H	106 (80%)	2.9 [2.4 - 3.7]	L : 52 (39%) P : 74 (56%) IT : 15 (11%)	11.4 [4.3 ; 44.0]	21 (16)	-	M1 54 (41%) M3 : 67 (52%)	INR	-
Suarez Pinilla, 2014	80	77.9 [58 ; 91]	F	66 (82.5%)	3.11 [2.4 ; 4.0]	L : 32 (40%) P : 26 (33%) IT : 14 (17%) IV : 8 (10%)	24.75 [7.22 ; 52.13]	29.4%	-	IH : 47.5%	AAP associé, Glasgow, volume œdème péri-lésionnel	mRS ≥ 4 Sortie : 77.5% M3 : 53.8%
Lee 2014	35	65 [57-74]	F	20 (57.1%)	-	L : 13 (37.1%) P : 21 (60%) IT : 1 (2.9%)	48 [18-92]	11 (31%)	Lobaire	-	-	-

L : lobaire ; P : profond ; IT : infra-tentorial ; IV : intra-ventriculaire ; IH : intra-hospitalière

- Etude des facteurs associés à un mRS >3 à M1 et M3 :

Plus de 70% des patients présentent un mRS > 3 à M1, contre environ 50% à M3.

Nous retrouvons les mêmes facteurs pronostiques significatifs que pour la mortalité, à savoir : les scores de Glasgow et NIHSS, le volume initial, l'augmentation de volume à H48, l'existence d'une contamination ventriculaire et le taux d'INR.

M. Suarez-Pinilla a retrouvé une association entre un NIHSS et une glycémie élevés, avec un pronostic péjoratif à M3 (*Suarez-Pinilla et Al, 2014*).

Une autre étude rétrospective portant sur 88 patients a montré qu'un mRS ≥ 4 était associé au volume initial important et un score de Glasgow bas, mais pas à la TA initiale, ni l'INR à l'admission, ni le volume de l'œdème péri-lésionnel (*Zubkov et Al, 2008*).

- Comparaison avec la population HIC spontanées 2011-2014 :

Les patients ayant une HICS sont significativement plus âgés.

L'augmentation de volume à H48 était plus fréquente dans le groupe HIC-AVK. Plusieurs études ont montré que la prise d'AVK est un facteur de risque indépendant d'augmentation de volume (Yaghi et Al, 2014).

La prise d'AVK était associée à la mortalité à J7, ce qui confirme les données de la littérature (Liotta et Al, 2013 ; Fric-Shamji et Al, 2008).

J. Rosand a montré que 68% des HIC-AVK survenaient avec un INR dans la fourchette thérapeutique. Toutefois, lorsque l'INR est au-delà de 3.0, l'augmentation du degré d'anticoagulation était fortement associée à l'augmentation de la mortalité comparativement aux HICS (Rosand et Al, 2004).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la localisation de l'HIC entre les deux populations.

Les variants E2 et E4 sont désormais connus pour être associés à la localisation lobaire des HIC, par association aux dépôts amyloïdes (Biffi et Al, 2010). Le génotype le plus représenté dans les deux populations est le E3/E3, mais nous n'avons pas étudié les différents génotypes et leur éventuelle corrélation avec la localisation de l'HIC.

Au sein de l'ensemble de la population (HIC-AVK et HICS), la prise d'AVK, un score de Glasgow bas, et l'existence d'une contamination ventriculaire, l'augmentation significative du volume à H48 étaient significativement associés à la mortalité à J7 en analyse multivariée.

- Comparaison avec la population HIC-AVK de 1982-1996 :

La population de notre étude est significativement plus âgée, ce qui illustre une augmentation de la prescription d'AVK dans cette population, en accord avec les recommandations.

L'HTA était significativement plus fréquente dans notre population (85.2% versus 50%), probablement en lien avec l'âge plus élevé, sans que l'on retrouve de différence significative concernant la localisation des HIC (*Beckett et Al, 2008*)

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative concernant le sexe, ni le volume initial de l'hématome.

51% de nos patients avaient un INR en zone thérapeutique, contre 43% dans la population 1982-1996.

1 patient /5 était surdosé entre 1982 et 1996, contre 1 patient /4 entre 2011 et 2014.

Il n'y a pas de différence significative concernant les taux de mortalité, même s'il semble y avoir de nos jours une tendance à la diminution du nombre de décès (39.5% versus 58%, $p=0.11$).

CONCLUSION

Les hématomes intra-cérébraux sous AVK restent des affections fréquentes avec une importante morbidité.

Ils affectent de plus en plus de personnes âgées, depuis l'augmentation de l'utilisation de ces antithrombotiques, et ce malgré des taux d'INR dans la cible thérapeutique ou peu au-delà.

Cette étude n'a pas mis en évidence de facteur prédictif d'augmentation de volume à H48.

Les facteurs pronostiques péjoratifs sur les plans vital et fonctionnel sont : un score de Glasgow bas, un NIHSS élevé, un volume initial important, l'existence d'une contamination ventriculaire, une augmentation de volume à H48 et un INR à l'admission élevé.

La prise d'AVK, un score de Glasgow bas, l'existence d'une contamination ventriculaire et l'augmentation de volume $\geq 33\%$ à H48 sont des facteurs de risques indépendants de mortalité à J7 en cas d'HIC.

Il n'y a pas eu d'amélioration significative du taux de mortalité ces 20 dernières années, qui peut atteindre un niveau proche de 50% à 1 mois.

L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux devrait permettre de diminuer la fréquence de cette affection au pronostic sombre.

Références

- Flaherty ML. Anticoagulant-Associated Intracerebral Hemorrhage. *Sem Neurol* 2010; 30: 565–72.
- Alberts MJ et Al, Antithrombotic therapy for stroke prevention in non valvular atrial fibrillation, *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 1066-81
- Hart RG, Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses, *Stroke* 1995 ; 26 : 1471-7
- Sheth KN et al, Comparison of Hematoma Shape and Volume Estimates in Warfarin versus Non-Warfarin-Related Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2010; 12:30-4
- Neau JPh et al., Intracranial hemorrhage and oral anticoagulant treatment, *Cerebrovasc Dis.* 2001; 11 : 195-200.
- Gy L et Al, Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation : the HAS-BLED Score, *J Am Coll Cardiol.* 2011 ; 57 : 173-80
- Zhu WG et Al, Meta-Analysis of CHADS2 versus CHA2DS2-VASc, *Tex Heart Inst J* 2015 ; 42 : 6-15
- Kothari RU et al, The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke* 1996; 27: 1304–5
- Huttner et Al, Comparison of ABC/2 estimation technique to computer-assisted planimetric analysis in warfarin-related intracerebral parenchymal hemorrhage, *Stroke* 2006 ; 37 : 404-8
- Cucchiara B., Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage , *Stroke* 2008 ; 39 ; 2993-6
- Suárez-Pinilla M et al., Vitamin K Antagonist-Associated Intracerebral Hemorrhage: Lessons from a Devastating Disease in the Dawn of the New Oral Anticoagulants, *Cerebrovasc Disease* 2014 ; 23 : 732–42
- Flaherty ML et al., Warfarin Use Leads to Larger Intracerebral Hematomas, *Neurology* 2008 ; 71 : 1084–89
- Flibotte JJ et al., Warfarin, Hematoma Expansion, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage, *Neurology* 2004; 63: 1059–64.
- Lee SM et al., Location and Characteristics of Warfarin Associated Intracranial Hemorrhage, *Journal of Cerebrovascular and Endovascular Neurosurgery* 2014 ; 16 : 184–92
- Han JH et Al, The spot sign predicts hematoma expansion, outcome, and mortality in patients with primary intracerebral hemorrhage, *J Korean Neurosurg Soc* 2014, 56 : 303-9
- Dowlatshahi D et al., Poor Prognosis in Warfarin-Associated Intracranial Hemorrhage despite Anticoagulation Reversal, *Stroke* 2012; 43 : 1812–17
- Hanger HC et Al, Warfarin related intracerebral hemorrhage : better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates, *Internal Medicine Journal* 2012 ; 10 : 1101-10
- Bechtel B et al., Treatments for Reversing Warfarin Anticoagulation in Patients with Acute Intracranial Hemorrhage: A Structured Literature Review, *International Journal of Emergency Medicine* 2011 ; 4 : 1380-4
- Davis SM et Al, Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage, *Neurology* 2006 ; 66 : 1175-81
- Brouwers HB, Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage, *Cerebrovasc Dis.* 2013 ; 35 ; 195-201

- Zubkov AY et al., Predictors of Outcome in Warfarin-Related Intracerebral Hemorrhage, *Archives of Neurology* 2008, 10 : 1320-25
- Broderick JP et al., Volume of Intracerebral Hemorrhage. A Powerful and Easy-to-Use Predictor of 30-Day Mortality, *Stroke* 1993; 24: 987-93.
- Hemphill JC et Al, The ICH score : a simple reliable grading scale for intracerebral hemorrhage, *Stroke* 2001 ; 32 : 891-97
- Curtze S et Al, Higher baseline international normalized ratio value correlates with higher mortality in intracerebral hemorrhage during warfarin use, *European Journal of Neurology* 2014, 21 : 616-22
- Thompson BB et al., Prior Antiplatelet Therapy and Outcome Following Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review, *Neurology* 2010 ; 75 : 1333-42
- Yaghi S, Hematoma expansion in spontaneous intracerebral hemorrhage : predictors and outcome, *International Journal of Neuroscience* 2014 ; 12 : 890-93
- Liotta EM et Al, Warfarin-associated intracerebral hemorrhage is increasing in prevalence in the United States, *Journal of Strokes and Cerebrovascular Diseases* 2013 ; 22 : 1251-55
- Fric-Shamji EC et Al, Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage, *Canadian family physician* 2008 ; 54 : 1138-43
- Rosand J, The effect warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage, *Arch Intern Med* 2004, 164 : 880-84
- Biffi A et Al, Variants of APO E influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage, *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 934-43
- Beckett NS et Al, Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older, *N Engl J Med* 2008 ; 18 : 1887-98

Annexes

Annexe 1 : Score de Glasgow :

SCORE DE GLASGOW

OUVERTURE DES YEUX (4)	Spontanée	4
	Sur ordre	3
	A la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE MOTRICE (6)	Sur ordre	6
	Chasse la douleur	5
	Retrait à la douleur	4
	Flexion stéréotypée à la douleur	3
	Extension stéréotypée à la douleur	2
	Aucune	1
REPONSE VERBALE (5)	Orientée	5
	Réponses confuses	4
	Mots inappropriés	3
	Mots incompréhensibles	2
	Aucune	1

Annexe 2 : Score NIHSS :

Id	Intitulé	Cotation	Score
1a	Vigilance	0 vigilance normale, réactions vives 1 trouble léger de la vigilance : consultation, éveil plus ou moins adapté aux stimulations environnementales 2 coma : réactions adaptées aux stimulations nociceptives 3 coma grave : réponse stéréotypée ou aucune réponse motrice	
1b	Orientation (mois, âge)	0 deux réponses exactes 1 une seule bonne réponse 2 pas de bonne réponse	
1c	Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing)	0 deux ordres effectués 1 un seul ordre effectué 2 aucun ordre effectué	
2	Oculomotricité	0 Oculomotricité normale 1 Ophtalmoplogie partielle ou déviation réductible du regard 2 Ophtalmoplogie horizontale complète ou déviation forcée du regard	
3	Champ visuel	0 Champ visuel normal 1 Quadrantanopsie latérale homonyme ou hémianopsie incomplète ou négligence visuelle unilatérale 2 Hémianopsie latérale homonyme franche 3 Cécité bilatérale ou coma (1a = 3)	
4	Parésie faciale	0 Motricité faciale normale 1 Asymétrie faciale modérée (PF unilatérale incomplète) 2 Parésie faciale unilatérale centrale franche 3 Parésie faciale périphérique ou diplogie faciale	
5	Motricité membre sup.	0 Pas de déficit moteur proximal 1 Affaissement dans les 10 secondes, mais sans atteindre le plan du lit Effort contre le pesanteur, mais chute dans les 10 sec sur le plan du lit 2 Pas d'effort contre le pesanteur mais présence d'une contraction musculaire Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) 3 Cotation impossible (amputation, arthrocluse) 4 X	0 8
6	Motricité membre inf.	0 Pas de déficit moteur proximal 1 Affaissement dans les 5 secondes, mais sans atteindre le plan du lit Effort contre le pesanteur, mais chute dans les 5 sec sur le plan du lit 2 Pas d'effort contre le pesanteur mais présence d'une contraction musculaire (flexion hanche, adduction...) 3 Absence de mouvement (aucune contraction volontaire) Cotation impossible (amputation, arthrocluse) 4 X	0 8
7	Ataxie	0 Pas d'ataxie 1 Ataxie pour un membre 2 Ataxie pour 2 membres ou plus	
8	Sensorité	0 Sensibilité normale 1 Hypoesthésie minime à modérée 2 Hypoesthésie sévère ou anesthésie	
9	Langage	0 Pas d'aphasie 1 Aphasie discrète à modérée : communication informative 2 Aphasie sévère 3 Mutisme : aphasie totale	
10	Dysarthrie	0 Pas de dysarthrie 1 Dysarthrie discrète à modérée 2 Dysarthrie sévère X Cotation impossible	
11	Extinction/négligence	0 Pas d'extinction ni négligence 1 Extinction dans une seule modalité, visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle 2 Négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	

Annexe 3 : Score de CHA₂DS₂VASc :

Evaluation du risque d'AVC chez patient en FA				
CHA₂DS₂-VASc				
CHA ₂ DS ₂ -VASc criteria	Score	Total score	Patients (n=7329)	Adjusted stroke rate (%/year)*
Congestive heart failure/ left ventricular dysfunction	1	0	1	0.0
Hypertension	1	1	422	1.3
Age ≥75 yrs	2	2	1230	2.2
Diabetes mellitus	1	3	1730	3.2
Stroke/transient ischaemic attack/thromboembolism	2	4	1718	4.0
Vascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	1	5	1159	6.7
Age 65–74 yrs	1	6	679	9.8
Sex category (i.e. female gender)	1	7	294	9.6
		8	82	6.7
		9	14	15.2

*Theoretical rates without therapy; assuming that warfarin provides a 64% reduction in stroke risk, based on Hart RG et al. 2007

Lip G et al. *Chest* 2010;137:263-72; Lip G et al. *Stroke* 2010; 41:2731-8;
Camm J et al. *Eur Heart J* 2010; 31:2369-429; Hart RG et al. *Ann Intern Med* 2007;146:857-67.

Annexe 4 : Score HAS-BLED :

HAS-BLED score

Condition	Points	HAS-BLED score	Bleeds per 100 patient-years
H - Hypertension	1	0	1.13
A - Abnormal renal or liver function (1 point each)	1 or 2	1	1.02
S - Stroke	1	2	1.88
B - Bleeding	1	3	3.74
L - Labile INRs	1	4	8.70
E - Elderly (> 65 years)	1	5	12.5
D - Drugs or alcohol (1 point each)	1 or 2		

Annexe 5 : Score de Rankin modifié :

Degré de handicap	Score
I Pas de symptômes	0
I Pas de handicap significatif malgré les symptômes : capable d'effectuer toutes les tâches et activités habituelles	1
I Handicap léger : incapable d'effectuer seul les précédentes activités, mais effectue seul les tâches de la vie quotidienne	2
I Handicap modéré : requiert une aide, mais peut marcher sans assistance	3
I Handicap modérément sévère : incapable de marcher sans assistance, dépendant pour les besoins vitaux	4
I Handicap sévère : totalement dépendant, alité, incontinent et requérant une surveillance et des soins constants	5

Annexe 6 : Score de Hemphill :

Score de Hemphill (ICH)		
CRITERES		POINTS
Glasgow	3-4	2
	5-12	1
	13-15	0
Volume de l'hématome	≥ 30 ml	1
	< 30 ml	0
Hémorragie intraventriculaire	Oui	1
	Non	0
Age	≥ 80 ans	1
	< 80 ans	0
Topographie sous-tentorielle	Oui	1
	Non	0

SCORE ICH	MORTALITE A 1 MOIS
5 ou 6	100 %
4	97 %
3	72 %
2	26 %
1	13 %
0	0 %

Résumé et mots clés :

- OBJECTIF PRINCIPAL :

Identifier des facteurs pronostiques d'augmentation de volume des HIC-AVK à 48 heures (H48).

- OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Identifier des facteurs de mortalité à sept jours (J7), un mois (M1) et trois mois (M3) et de handicap à M1 et M3 des HIC AVK de 2011-2014.

- Comparer cette population à :

- Une population de patients hospitalisés entre 2011 et 2014 pour HIC spontanés (HICS).

- Une population de patients hospitalisés entre 1982 et 1996 pour HIC-AVK.

- MATERIEL ET METHODES :

81 patients ont été inclus entre janvier 2011 et décembre 2014. 16 patients sont décédés avant leur TDM de contrôle à 48 heures, un patient n'en a pas bénéficié. Les données démographiques, cliniques, biologiques et radiographiques ont été recueillies de manière rétrospective.

- RESULTATS :

L'âge moyen des patients étudiés était de 78 [56 ; 97] ans. ¾ des patients suivaient un traitement par AVK pour une fibrillation auriculaire, et 51% avaient un INR dans la cible thérapeutique.

Nous n'avons pas identifié de facteurs statistiquement associés à l'augmentation de volume à 48 heures .

La prise d'AVK, un score de Glasgow bas, l'existence d'une contamination ventriculaire et l'augmentation de volume $\geq 33\%$ à H48 sont des facteurs de risques indépendants de mortalité à J7 en cas d'HIC

Un score de Glasgow bas, un NIHSS élevé, un volume initial important, et l'existence d'une inondation ventriculaire sont significativement associés à la mortalité à M1 et M3.

L'augmentation de volume $> 33\%$ est associée à la mortalité à M1, et un taux d'INR élevé, à la mortalité à M3.

Nous retrouvons les mêmes facteurs associés concernant le handicap à 1 mois et 3 mois.

Comparativement la population de 1982-1996, les patients de cette étude sont plus âgés. Il n'y a pas de différence significative concernant le volume des hématomes et le pronostic vital.

- CONCLUSION :

Les HIC sous AVK restent des affections sévères avec une importante morbi-mortalité. L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux devrait permettre de diminuer la fréquence de cette affection sévère.

Mots clés : Hémorragie intra-cérébrale ; AVK ; volume ; pronostic ; mortalité ; handicap.

Serment d'Hippocrate :



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 !



Résumé et mots clés :

- OBJECTIF PRINCIPAL :

Identifier des facteurs pronostiques d'augmentation de volume des HIC-AVK à 48 heures (H48).

- OBJECTIFS SECONDAIRES :

- Identifier des facteurs de mortalité à sept jours (J7), un mois (M1) et trois mois (M3) et de handicap à M1 et M3 des HIC AVK de 2011-2014.

- Comparer cette population à :

- Une population de patients hospitalisés entre 2011 et 2014 pour HIC spontanés (HICS).

- Une population de patients hospitalisés entre 1982 et 1996 pour HIC-AVK.

- MATERIEL ET METHODES :

81 patients ont été inclus entre janvier 2011 et décembre 2014. 16 patients sont décédés avant leur TDM de contrôle à 48 heures, un patient n'en a pas bénéficié. Les données démographiques, cliniques, biologiques et radiographiques ont été recueillies de manière rétrospective.

- RESULTATS :

L'âge moyen des patients étudiés était de 78 [56 ; 97] ans. $\frac{3}{4}$ des patients suivaient un traitement par AVK pour une fibrillation auriculaire, et 51% avaient un INR dans la cible thérapeutique.

Nous n'avons pas identifié de facteurs statistiquement associés à l'augmentation de volume à 48 heures .

La prise d'AVK, un score de Glasgow bas, l'existence d'une contamination ventriculaire et l'augmentation de volume $\geq 33\%$ à H48 sont des facteurs de risques indépendants de mortalité à J7 en cas d'HIC

Un score de Glasgow bas, un NIHSS élevé, un volume initial important, et l'existence d'une inondation ventriculaire sont significativement associés à la mortalité à M1 et M3.

L'augmentation de volume $> 33\%$ est associée à la mortalité à M1, et un taux d'INR élevé, à la mortalité à M3.

Nous retrouvons les mêmes facteurs associés concernant le handicap à 1 mois et 3 mois.

Comparativement la population de 1982-1996, les patients de cette étude sont plus âgés. Il n'y a pas de différence significative concernant le volume des hématomes et le pronostic vital.

- CONCLUSION :

Les HIC sous AVK restent des affections sévères avec une importante morbi-mortalité. L'arrivée des nouveaux anticoagulants oraux devrait permettre de diminuer la fréquence de cette affection sévère.

Mots clés : Hémorragie intra-cérébrale ; AVK ; volume ; pronostic ; mortalité ; handicap.

