



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N°225/21

**LES HÉMORRAGIES INTRACRÂNIENNES SURVENANT AU COURS
D'UN TRAITEMENT PAR ANTI-VITAMINE K
EXPÉRIENCE DU SERVICE DE NEUROCHIRURGIE DE L'HÔPITAL MILITAIRE
MOULAY ISMAIL DE MEKNÈS
(A propos de 38 cas)**

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/06/2021

PAR

M. TOTOUH Hamza

Né le 03 Juillet 1993 à Nador

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hémorragie intracrânienne - Anti-vitamine K - Complications - Facteurs pronostic

JURY

M. CHOHO ABDELKRIM PRÉSIDENT

Professeur de Chirurgie générale

M. BOULAHROUD OMAR RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Neurochirurgie

M. HASBI SAMIR

Professeur agrégé de Chirurgie générale

M. OKACHA NAAMA..... } JUGES

Professeur agrégé de Neurochirurgie

M. AFRICHA TAOUFIK

Professeur agrégé de Radiologie

PLAN

I. Introduction :	7
II. Méthodologie :	9
A. Matériels :	9
1. Type d'étude :	9
2. Période d'étude :	9
3. Critères d'inclusion :	9
4. Recueil des données :	10
B. Méthodes :	10
III. Résultats :	13
1. Description de la population totale :	13
1.1. Hospitalisation en neurochirurgie :	13
1.2. L'âge :	15
1.3. Le sexe :	16
2. Etude clinique et biologique :	17
2.1. Les facteurs de risque des HIC :	17
2.2. Le délai de consultation aux urgences :	18
2.3. Les différentes présentations cliniques initiales : (Figure 8) :	19
2.4. Les antécédents notables :	20
2.5. Les différentes indications d'AVK :	21
2.6. Les données biologiques et thérapeutiques :	22
2.7. Résultats de la TDM cérébrale :	27
3. Prise en charge thérapeutique :	31
3.1. Traitement médical :	31
3.2. Traitement chirurgical :	31
3.3. Les techniques d'anesthésie :	31

3.4. La technique opératoire : (Cas d'hématome sous dural).....	32
3.5. Les étapes opératoires :	33
4. Devenir des patients :	34
4.1. Evolution :	34
4.2. Complications :	35
IV. Discussion :	36
A. Généralités sur la pharmacologie des AVK :	36
1. Mécanisme d'action.....	36
2. Molécules disponibles :	37
3. Utilisation des AVK :	38
3.1. Indications :.....	38
3.2. Contre-indications :.....	38
3.3. Score d'initiation des AVK :	39
3.4. La surveillance au cours d'un traitement par AVK :	40
a. Biologie :	40
b. Surveillance clinique et éducation des malades :.....	41
c. Surdosage et complications hémorragiques :	42
c.1. Facteurs de risque de surdosage :	42
c.2. Scores et risque hémorragique :	44
c.3. Critères de gravité :.....	45
B. Les hémorragies intracrâniennes survenant au cours des traitements par AVK ...	47
1. Introduction :	47
2. Facteurs de risque pronostiques :	49
2.1 Facteurs de risque non modifiables :.....	49
2.2 Les facteurs de risque modifiables :	50

3. Diagnostique positif :	54
3.1. Mode de début :	54
3.2. Délai d'admission :	55
3.3. Signes fonctionnels.....	55
4. Diagnostique radiologique :	56
5. Principales étiologies :.....	62
5.1. Les coagulopathies iatrogènes	62
5.2. Maladies des petites artères	63
6. Complications :	64
6.1. Complications neurologiques :	64
6.1.1. L'inondation ventriculaire :.....	64
6.1.2. L'œdème cérébral	65
7. Prise en charge des hémorragies intracrâniennes par surdosage d'AVK :	66
Cas d'hématomes cérébraux	66
7.1. Recommandations :	66
7.2. Stratégie hospitalière	68
CONCLUSION	70
RESUMES	72
ANNEXES	78
BIBLIOGRAPHIE.....	86

LISTE DES ABREVIATIONS

HIC	: Hémorragie intracrânienne
AHC	: Accident hémorragique cérébral
AVCH	: accident vasculaire cérébral hémorragique
LCR	: liquide céphalo-rachidien
AVK	: anti vitamine K
INR	: international normalized ratio
TDM	: Tomodensimétrie
PPSB	: Prothrombine Proconvertine Stuart B
HTA	: Hypertension artérielle
HTIC	: Hypertension intra-crânienne
ACFA	: Arythmie complète par fibrillation auriculaire
VitK	: vitamine K
PFC	: Plasma Frais Congelé
GC	: Culot Globulaire
HIP	: Hémorragie intra-parenchymateuse
HM	: Hémorragie méningée
HIV	: Hémorragie intra-ventriculaire
HSD	: Hématome sous dural
AMM	: Autorisation de mise en marché
AAS	: Acide Acétylsalicylique
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
ISI	: Index International de Sensibilité
ISAM	: International Study of Anticoagulation Management
ISAR	: Instrument de Screening des Aînés Risque

URCAM	: Union régionale des caisses d'assurance maladie
PAS	: Pression Artérielle Systolique
HIC	: Hématome intracérébral
AHA	: American Heart Association
ACC	: American college of Cardiology
PL	: Ponction Lombar
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
TVC	: Thrombose veineuse cérébrale
HSA	: Hémorragie sous arachnoïdienne
AINS	: Anti-inflammatoire non stéroïdiens
CCP	: Complexe de concentré prothrombinique

I. Introduction :

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) non traumatiques se définissent par l'ensemble des épanchements sanguins intracrâniens.

Selon leur origine et leur extension, on distingue les hémorragies cérébrales, les hémorragies méningées isolées ou associées à une hémorragie cérébrale (hémorragies dites « cérébro-méningées »), et enfin les hémorragies ventriculaires. Il n'existe pas de critère clinique absolu devant un déficit neurologique brutal pour distinguer un accident ischémique d'une hémorragie cérébrale ; seule l'imagerie en urgence (scanner ou IRM) permet la certitude diagnostique.

L'accident vasculaire cérébral hémorragique (AVCH) est défini comme la survenue soit d'une hémorragie cérébrale, c'est-à-dire une irruption de sang dans le parenchyme cérébral causée par la rupture d'un vaisseau intracérébral, ou d'une hémorragie sous arachnoïdienne (hémorragie méningée) qui est définie par une extravasation de sang dans l'espace sous-arachnoïdien (ou lepto-méningé), causée par la rupture d'un vaisseau sanguin situé dans cet espace. Il diffuse dans le LCR, restant purement méningé. Lorsqu'elle dissèque le parenchyme cérébral on parle d'hémorragie cérébro-méningée.

On distingue deux grands volets étiologiques des HIC : primaires et secondaires.

- Les HIC primaires sont consécutives essentiellement à l'hypertension artérielle chronique.
- Les HIC secondaires sont induites par :
 - Des malformations vasculaires,
 - Des tumeurs,

- **Un mésusage d'anticoagulants** par exemple l'Anti-vitamine K (AVK).

Dans notre contexte, les principales indications de la prise d'AVK peuvent être énumérer comme le suivant :

- Prévention et traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire,
- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (troubles du rythme, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires),
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqué.

Une majeure difficulté se présente durant la prise en charge des hémorragies intra crâniennes lorsqu'elles sont causées par une prise excessive d'AVK, d'où le but de notre travail de dresser les profils épidémiologique, clinique et biologique de ces hémorragies, ainsi d'étudier le pronostic en fonction de ces résultats, et enfin essayer d'élaborer une stratégie préventive pour minimiser le risque de survenue de ces incidents au cours d'un traitement par AVK.

II. Méthodologie :

A. Matériels :

1. Type d'étude :

Notre travail est une étude descriptive et rétrospective de tous les patients sous un traitement par AVK qui sont pris en charge dans notre formation et qui répondent au diagnostic d'une hémorragie intracrânienne induite par surdosage en AVK.

Les objectifs secondaires étaient de :

- Définir les caractéristiques de la population cible en surdosage aux urgences.

Déterminer si les ATCD des malades avaient une incidence sur la survenue du surdosage et sur leurs venues aux urgences.

2. Période d'étude :

La période s'étend de l'année 2014 jusqu'en 2019 soit environ 5 ans.

3. Critères d'inclusion :

N'ont été retenus pour notre étude que les patients ayant eu des hématomes intracrâniens et qui répondent aux critères suivants :

- Âge : Patients âgés de 18 et plus.
- Les patients ayant été admis aux urgences de notre hôpital entre le 1^{er} janvier 2014 et 31 décembre 2019.
- Les patients ayant un dosage d'INR strictement supérieur à 3 à leurs admissions aux urgences.

4. Recueil des données :

Le recueil des informations nécessaires à notre analyse a été obtenu à partir des archives du service de Neurochirurgie, de cardiologie et de réanimation, ce qui nous a permis d'accéder au dossier individuel de chaque malade. Le listing des dossiers a permis de retenir 38 patients.

B. Méthodes :

L'ensemble des paramètres étudiés ont été saisis sur des tableaux d'exploitation préétablis sur Microsoft Excel, notre choix s'étant porté sur l'étude des éléments suivants :

Données administratives :

- L'âge.
- Le sexe.
- Les facteurs de risque de la survenue de l'HIC.
- Le délai de consultation aux urgences.
- Les antécédents notables des patients.
- Les résultats de la TDM cérébrale.
- L'évolution des malades et les complications.

Données thérapeutiques :

- La molécule AVK prise par le patient,
- L'indication de l'anti-coagulation,
- La posologie des prises des AVK,
- L'ancienneté du traitement par AVK
- Les autres médicaments antiagrégants antiplaquettaires ou anticoagulants hépariniques pris par le patient
- Le nombre de médicaments pris par jour,

- La notion d'utilisation d'antidote éventuelle aux urgences (vitamine K ou PPSB)

Données biologiques :

- La valeur de l'INR mesurée,
- La valeur de l'INR cible

Les méthodes statistiques utilisées ont permis tout d'abord la escription de l'échantillon dans sa globalité puis une comparaison des moyennes et des fréquences obtenues avec celles de la littérature.

Ces données ont été rassemblées grâce à l'usage de la fiche d'exploitation suivante :

La fiche d'exploitation utilisée dans cette étude :

Nom : _____
Age : _____
Sexe : _____
ATCD : _____

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Hémorragie digestive |
| <input type="checkbox"/> | AVC |
| <input type="checkbox"/> | IDM |
| <input type="checkbox"/> | Insuffisance hépatique |
| <input type="checkbox"/> | Insuffisance rénale |
| <input type="checkbox"/> | Anémie |
| <input type="checkbox"/> | HTA |
| <input type="checkbox"/> | Diabète |

Indication du traitement par AVK : _____
Posologie du traitement : _____
Ancienneté du traitement : _____
Traitements associés au moment de l'accident : _____
Motif d'admission aux urgences : _____
Manifestation hémorragique : _____
Paramètres biologiques à l'admission : _____

INR _____
TP _____
Hémoglobine _____

Prise en charge thérapeutique : _____
Vit K _____
PFC _____
Transfusion de CG _____
Geste endoscopique, Chirurgie _____

Evolution biologique : _____
INR _____
TP _____
Hb _____

Evolution clinique : _____
Favorable _____
Complications _____
Décès _____

III. Résultats :

Le nombre de patients présentant un surdosage en AVK avec un INR >3 venus consulter entre le 1er Janvier 2014 et le 31 Décembre 2019 au service des urgences a été de 362 patients.

Parmi ces 362 patients, seul 38 cas, qui seront sujets de notre étude, ont présenté une hémorragie intracrânienne suite à un surdosage par AVK.

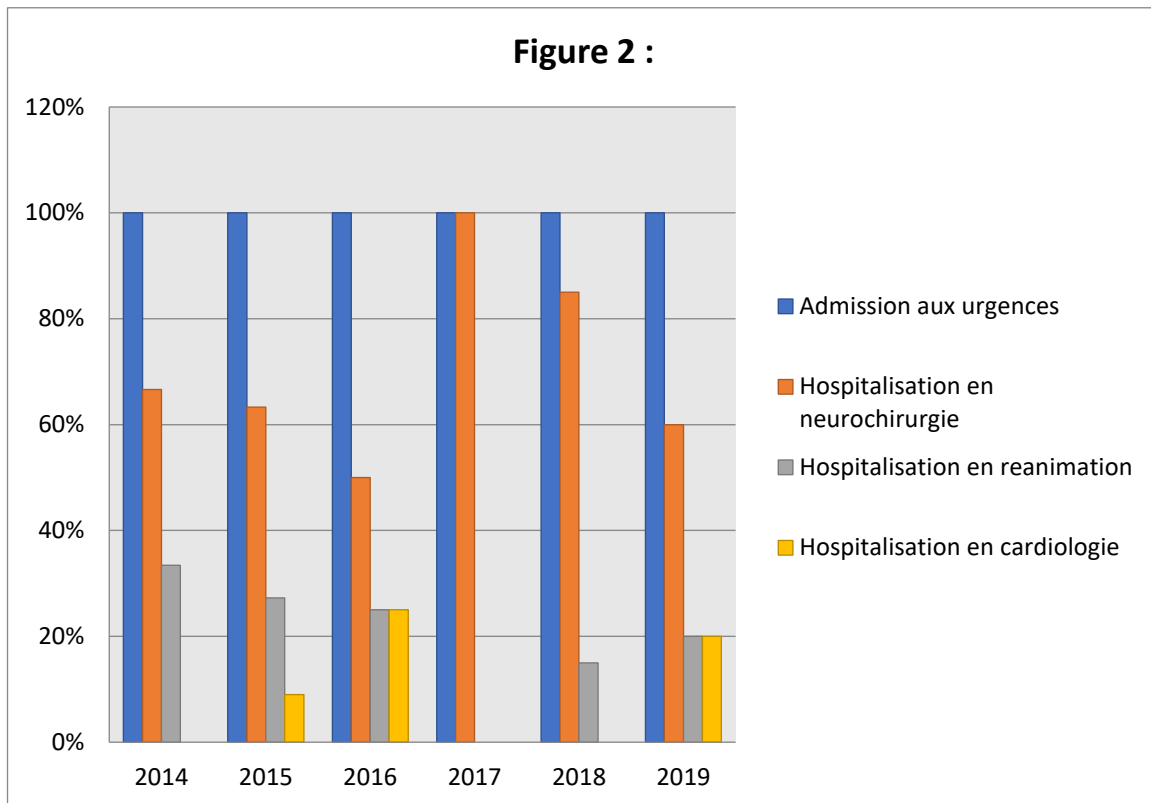
1. Description de la population totale :

1.1. Hospitalisation en neurochirurgie :

Au cours de notre étude rétrospective sur les 38 cas on a retrouvé que : (Figure 1 et 2)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
AVCH admis aux urgences	6	10	7	3	7	5	38
AVCH hospitalisés en neurochirurgie	4	7	5	3	7	3	29
AVCH hospitalisés en réanimation	2	2	1	0	0	1	6
AVCH hospitalisés en cardiologie	0	1	1	0	0	1	3

Figure 1



Figures 1 et 2 : Admission et hospitalisation des patients selon différents services.

Comme on peut le constater sur notre première figure, tous les patients ont été admis aux urgences de notre hôpital, dont la majorité (85,7%) est restée hospitalisée dans notre service, tandis que (14,3%) a nécessité une prise en charge au service réanimation et à celui de cardiologie.

1.2. L'âge :

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est de 62,61 ans, il varie de 65.8 ans pour les hommes et à 57,4 pour les femmes, l'âge minimal est de 38 ans, tandis que l'âge maximal est de 100ans.

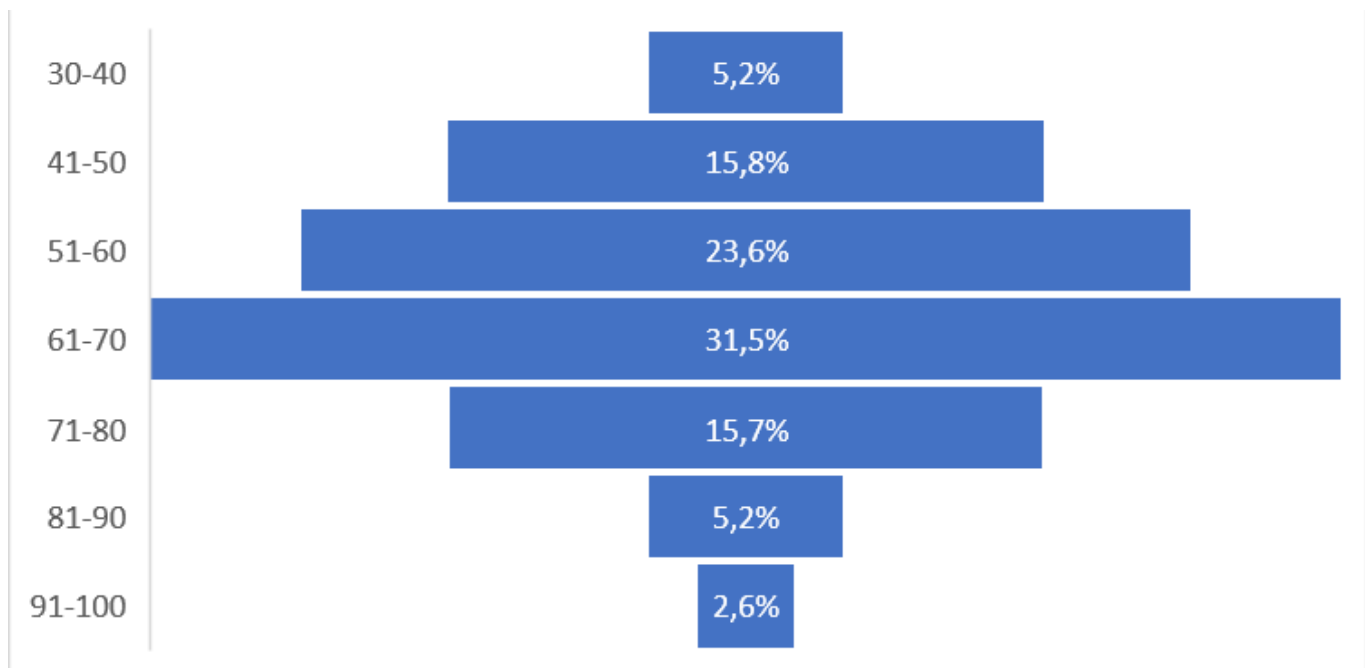


Figure 3 ; répartition des patients selon les tranches d'âge

Sur cette figure on remarque que 78,6% des patients qui ont eu une HIC suite à un traitement anticoagulant avaient plus de 50 ans, alors que seulement 21,4% des patients avaient moins de 50 ans .

1.3. Le sexe :

Sur une période de 5 ans on a retrouvé que :

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Hommes	2	5	2	1	3	2	15
Femmes	4	6	4	2	4	3	23

Figure 4 : Répartition de la population en fonction du sexe

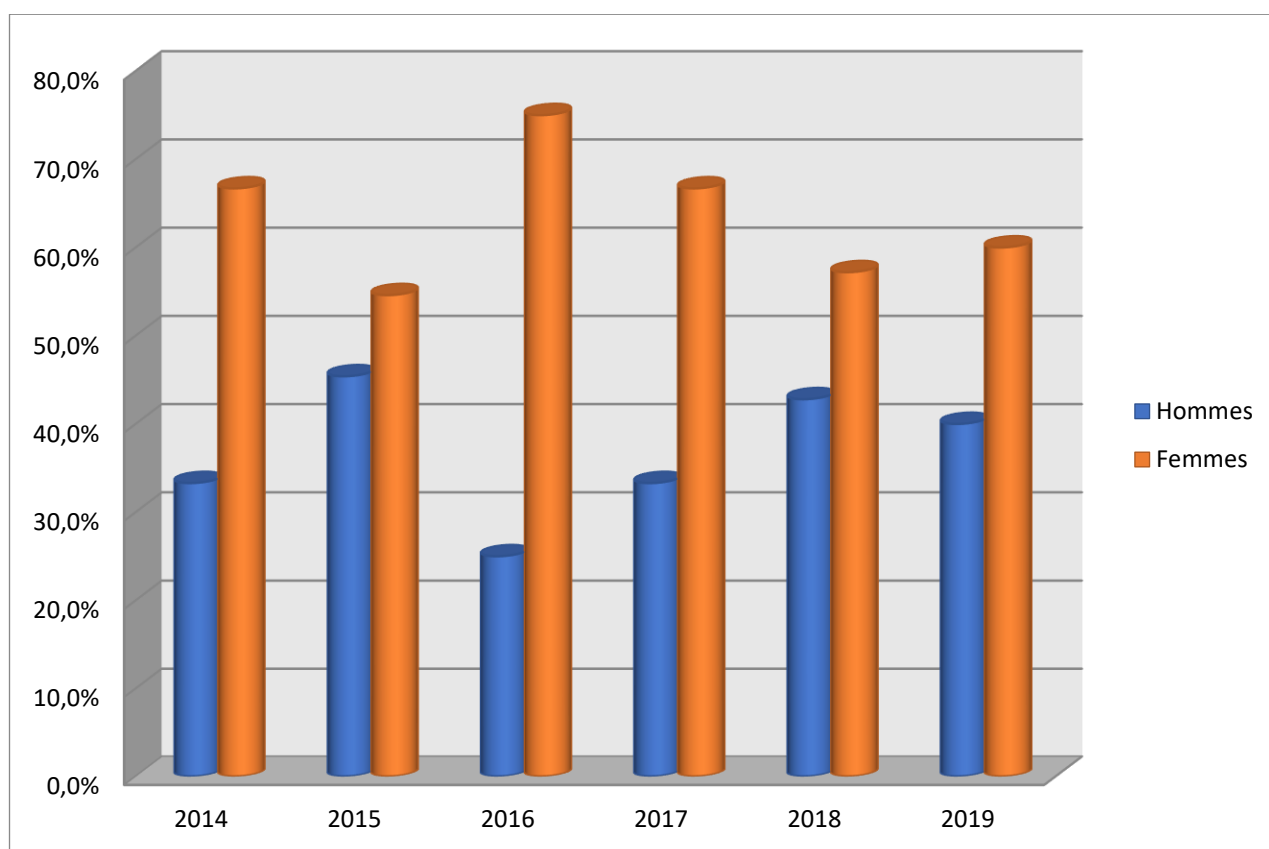


Figure 5: Répartition des patients selon le sexe en fonction des années

Sur cette période d'étude, le sex-ratio confirme la nette prédominance féminine :

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Sex-ratio	0,50	0,83	0,50	0,50	0,75	0,66

Figure 6 : Sex-ratio des patients en fonction des années.

2. Etude clinique et biologique :

2.1. Les facteurs de risque des HIC :

Chez nos patients les facteurs de risque qui préoccupe la tête de la file durant notre période étude sont l'HTA chez 34 patients, suivie de l'athérosclérose chez 28 patients, ensuite le diabète chez 25 patients, on cite aussi les cardiopathies emboligènes et les malformations du système vasculaire cérébral ou la présence d'anévrismes cérébraux, en pourcentage :

HTA	89,4%
Athérosclérose	73 ,6%
Diabète	65,7%
Cardiopathies emboligènes	39,4%
Tabac	23,68%

2.2. Le délai de consultation aux urgences :

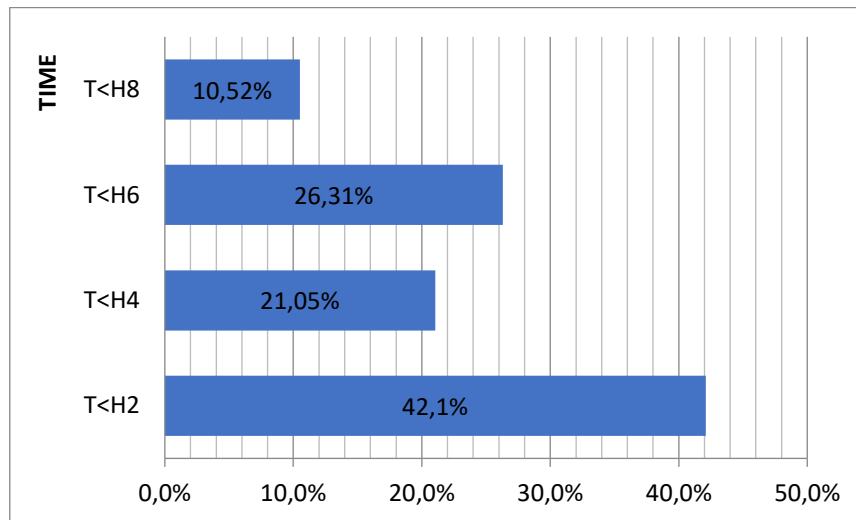


Figure 7 : Délai de consultation aux urgences

Le délai minimal entre l'apparition des symptômes et la consultation aux urgences était de 20 minutes, alors que le délai maximal était de 7 heures 30 minutes. 42,10% des patients ont consulté aux urgences dans les 2 heures suivant l'installation de leurs symptômes, 21% dans les 4 heures, 26% dans les 6 heures et seulement 10.5% dans les 8 heures. La littérature approuve qu'un délai d'admission retardé est un facteur prédictif de gravité.

2.3. Les différentes présentations cliniques initiales : (Figure 8)

L'étude de notre série a permis de constater que :

- 14 patients sont admis inconscients (GCS <10).
- 24 patients ont présenté un déficit neurologique (14 hémiplésiques, 5 avec une paralysie faciale, 3 aphasiques et 2 hémiparésiques).
- 6 patients admis avec un syndrome méningé (céphalées, vomissements et photophobie).
- 3 patients avec un syndrome confusionnel.
- 2 patients avec un syndrome convulsif.

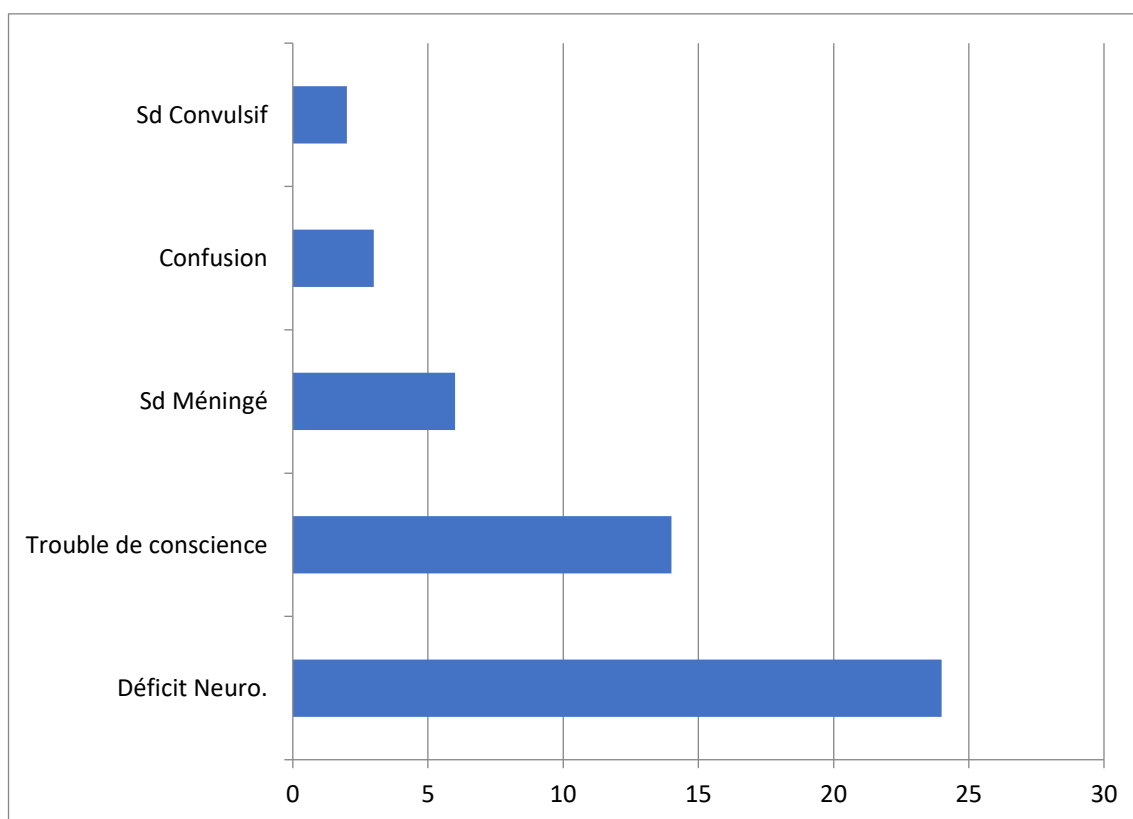


Figure 8 : Répartition des différentes présentations cliniques à l'admission.

2.4. Les antécédents notables :

Notre série de patients a été marquée par la présence de notables antécédents chez plusieurs patients, on peut citer donc :

HTA : 34 cas.

Diabète : 25 cas.

Insuffisance cardiaque : 9 cas.

Anémie : 6 cas.

AVC ischémique : 4 cas. (Figure 9)

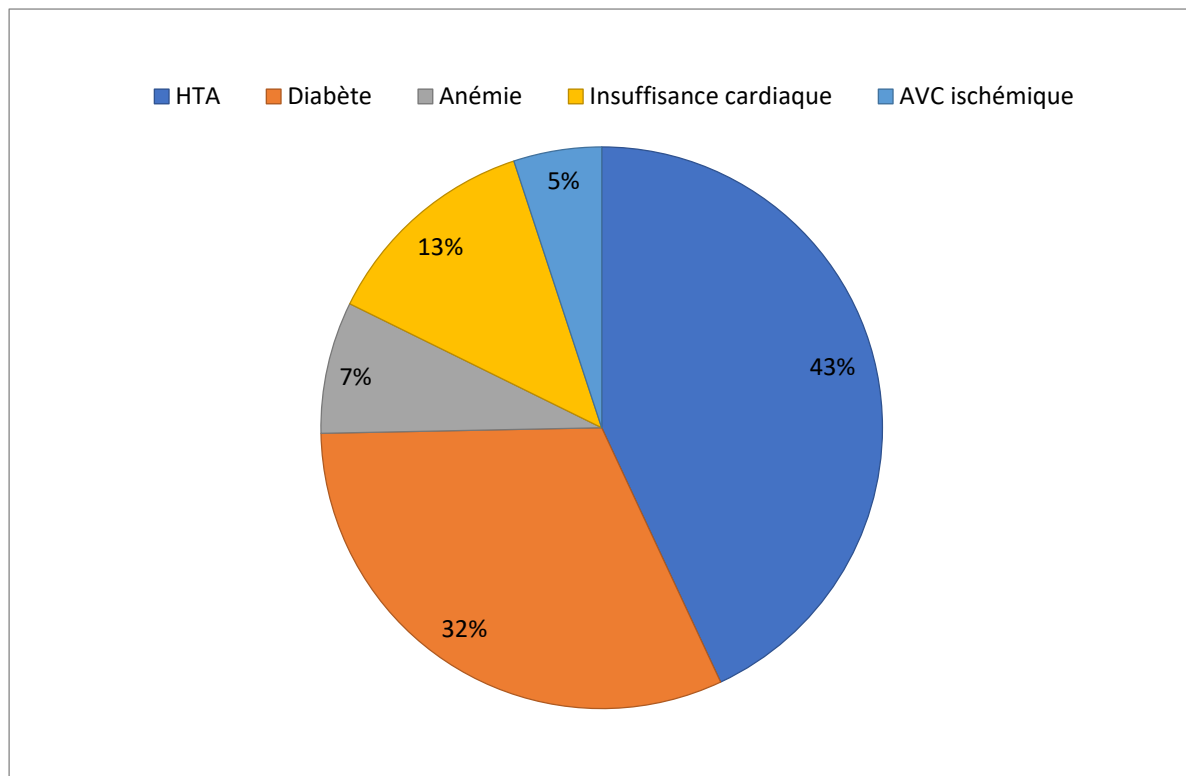


Figure 9: Les antécédents notables des patients

2.5. Les différentes indications d'AVK :

Dans notre série, les indications de l'anti coagulation étaient :

- Remplacement valvulaire : 12 cas.
- Arythmie complète par fibrillation auriculaire (ACFA) : 14 cas.
- Thrombophlébite : 8 cas.
- AVC ischémique : 4 cas. (Figure 10)

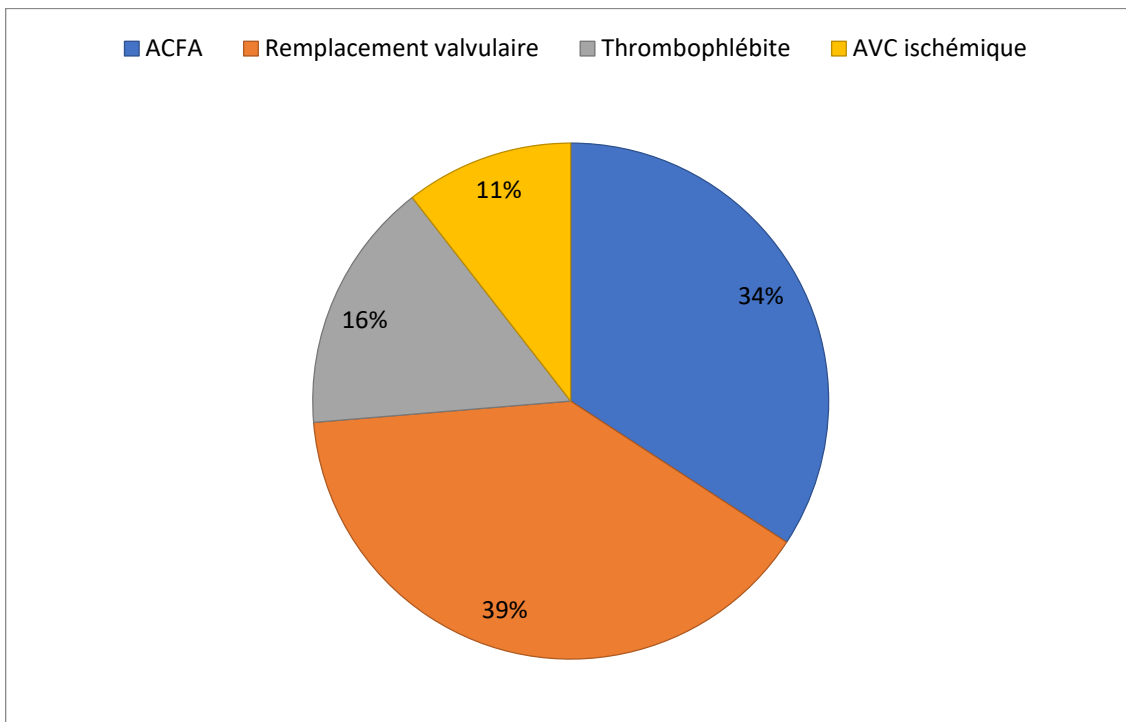


Figure 10: Différentes indications d'AVK

2.6. Les données biologiques et thérapeutiques :

❖ Valeurs de l'INR cible :

- 3 - 3,5 : 17 cas
- 3,5 - 4 : 15 cas
- 4 - 4,5 : 6 cas (Figure 11)

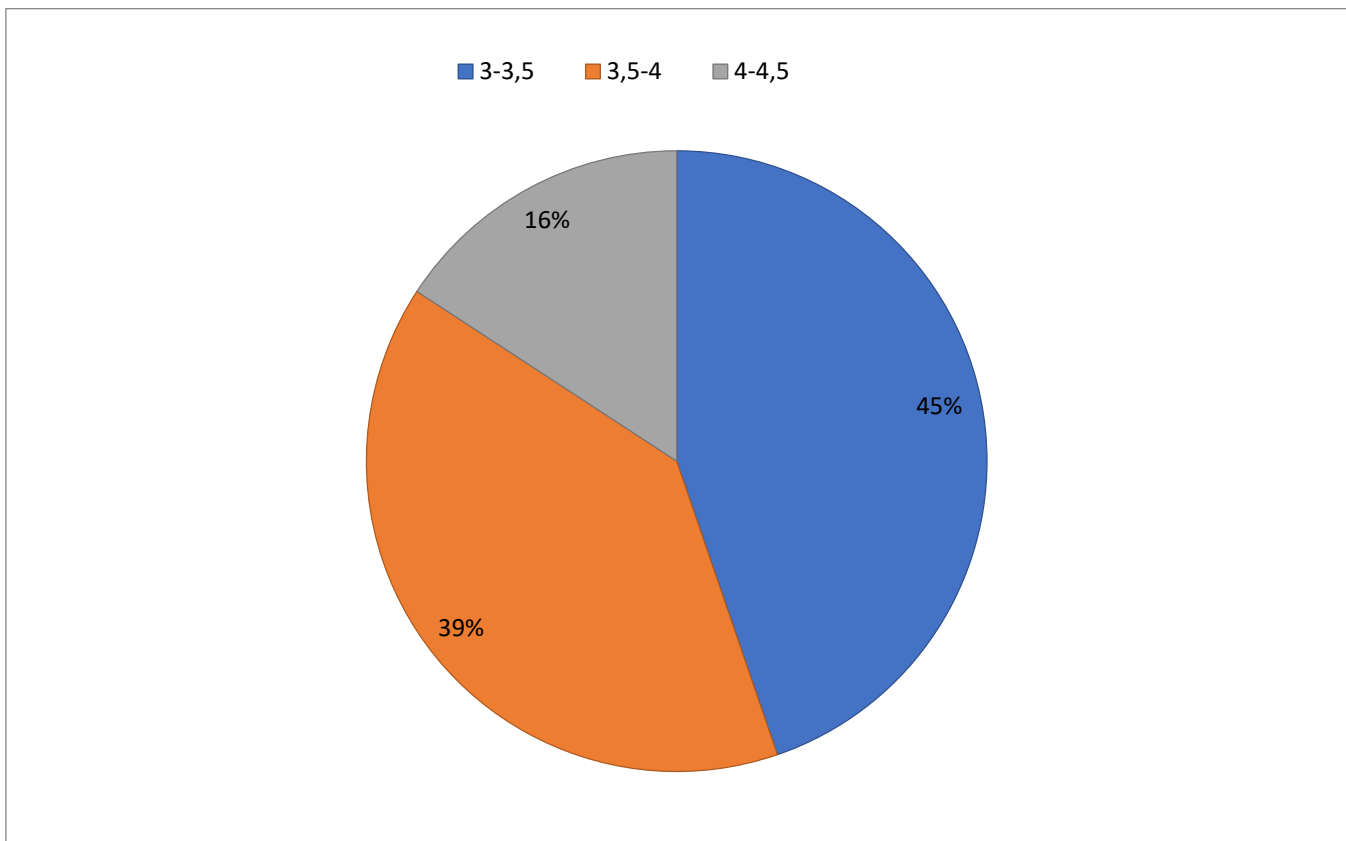


Figure 11 : Valeurs INR cible

❖ Fréquence du dosage des INR :

1x / mois

2x / mois

1x/ semaine

→ Absence de données !

❖ Posologie journalière :

Le seul AVK utilisé et le seul disponible au Maroc était l'acénocoumarol (Sintrom®4mg), ainsi les doses étaient comme suit :

1 mg (1/4 comprimé (cp)) : 8 cas.

2 mg (1/2cp) : 18 cas.

3 mg (3/4cp) : 7 cas.

4 mg (1cp) : 5 cas (Figure 12)

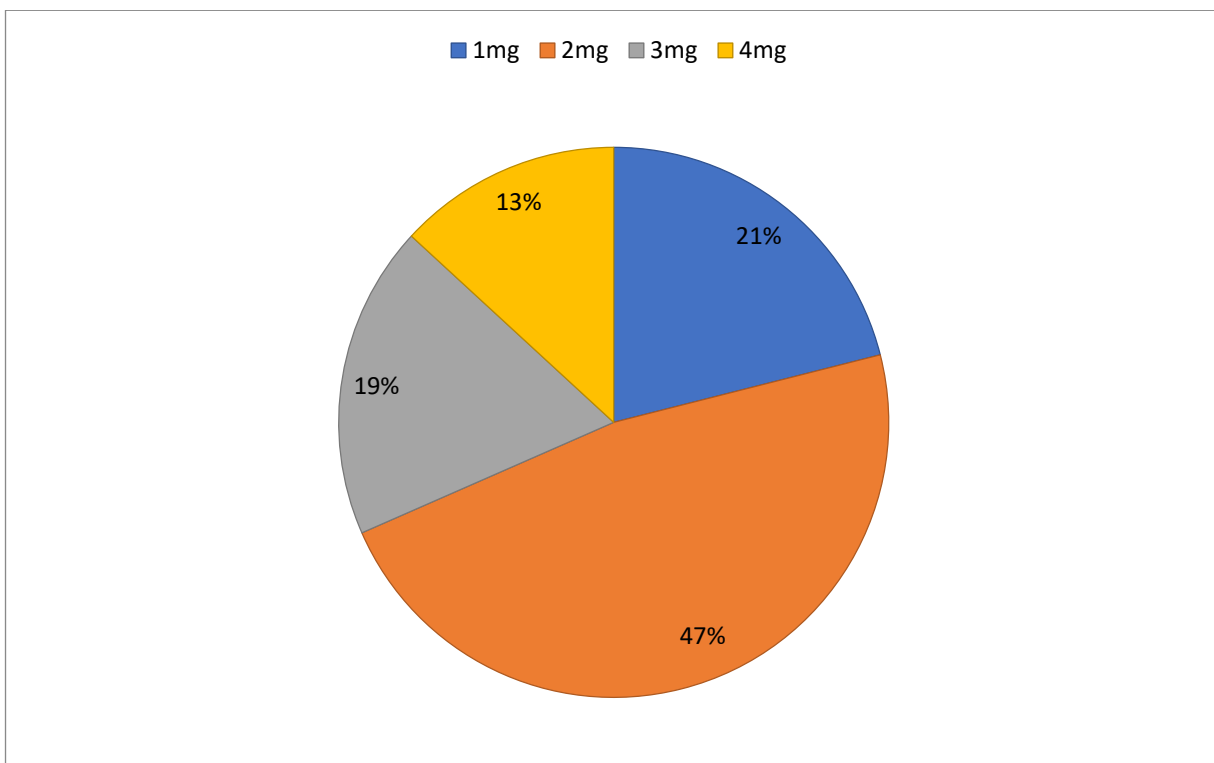


Figure 12: Posologie d'AVK

❖ L'ancienneté du traitement par AVK :

- 1-6 mois : 21 cas.
- 6-12 mois : 10 cas.
- > 12 mois : 7 cas. (Figure 13)

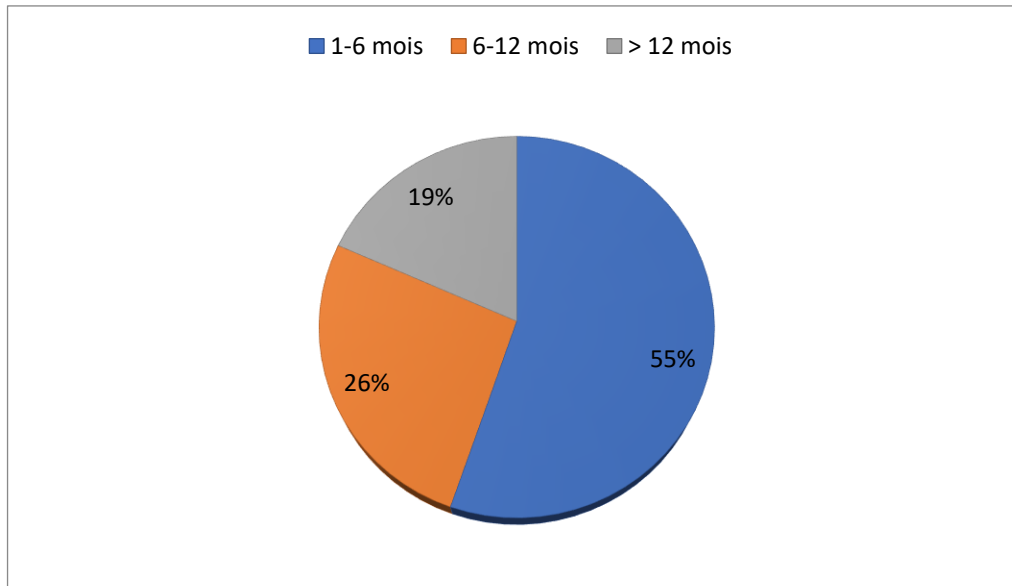


Figure 12 : Ancienneté du traitement par AVK

Comme on peut le constater, la phase à risque de notre série se situe entre le 1^{er} mois et le 6^{eme} mois de l'initiation du traitement par AVK.

❖ Les traitements associés :

Le tableau suivant regroupe les différents médicaments pris par nos patients au moment de l'accident et en association avec leur traitement par AVK :

Médicaments	Nombre de patient	Pourcentage
Antiagrégants plaquettaire	20	52.6%
Diurétiques	6	15.7%
ARA II	9	23.6%
IEC	5	13.1%
Cordarone	3	7.8%
Statine	28	73.6%
Inhibiteur calcique	12	31.5%
β-bloquants	6	15.7%
Insuline	18	47.3%
ADO	7	18.4%
Fer	6	15.7%

Figure 14 : Médicaments associés au moment de l'accident.

❖ **Prise d'antidote aux urgences :**

- L'hospitalisation et mise en condition ainsi que l'arrêt de l'AVK ont été indiqués pour tous les patients de notre série.
- La vitamine K (VitK) est administrée chez 9 patients (21%).
- Le PFC est utilisé chez 15 patients (34%).
- La transfusion par culots globulaires (GC) est réalisée chez 14 patients (32%).
- L'association VitK-PFC-GC était indiquée chez 5 patients (13%).(Figure 15)

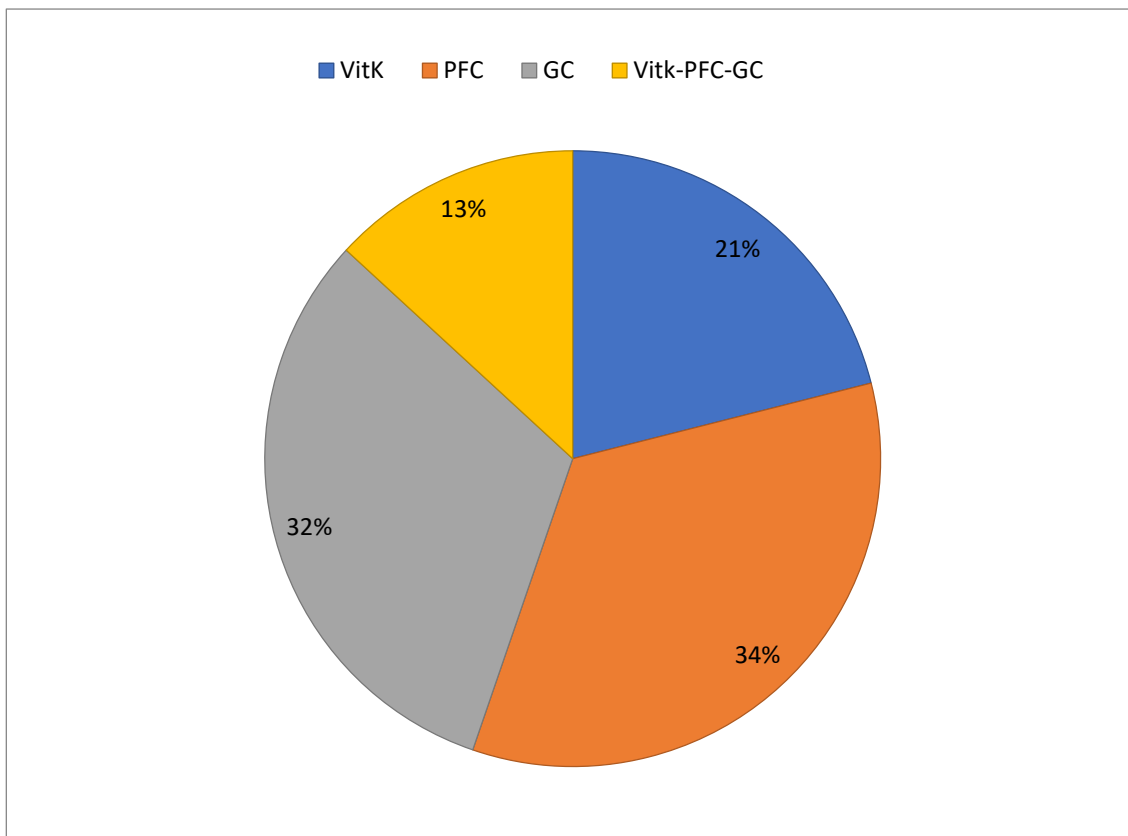


Figure 15 :Prise d'antidotes aux urgences

2.7. Résultats de la TDM cérébrale :

Pour tous les patients de notre série, le diagnostic de l'hémorragie intracrânienne a été posé par scanner cérébral en urgence, ainsi on a pu répartir les résultats obtenus comme suit : (Figure 16)

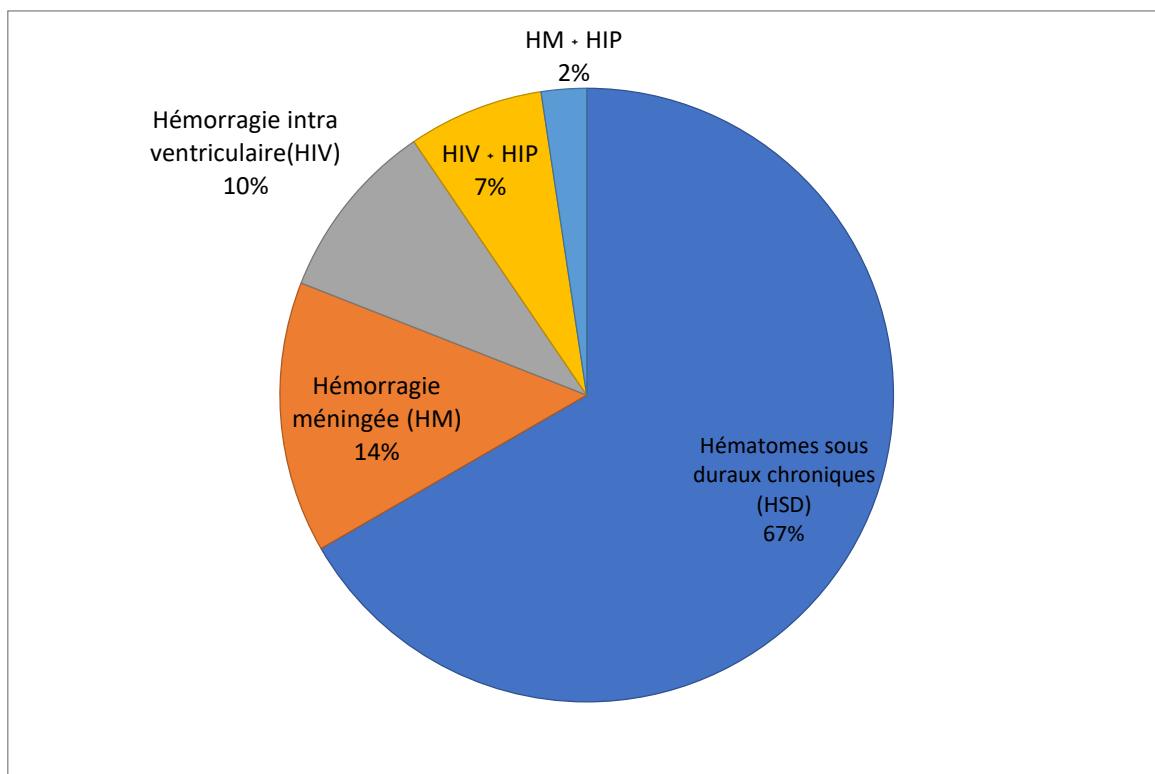


Figure 16 : Répartition de la localisation topographique des résultats de la TDM

Comme on peut bien le constater, 67% des HIC étaient des hématomes sous duraux chroniques, 14% étaient des hémorragies méningées, 10% des hémorragies intra-ventriculaires, 7% hémorragies intra parenchymateuses (HIP) associées à une HIV et 2% des HIP associées à une HM.

On enchaîne alors avec quelques clichés scannographiques provenant de notre service :

Hématome thalamique avec inondation quadri ventriculaire chez un patients de 70ans

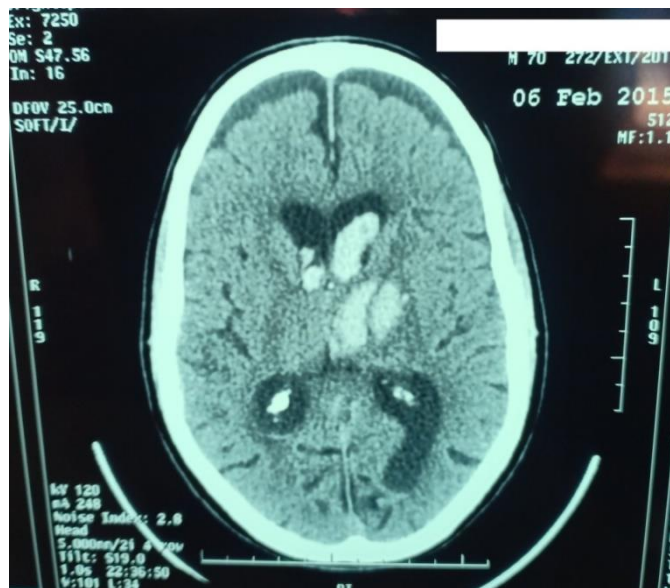


Figure 17 : Coupe axiale sans injection de produit de contraste iodé :

Hyperdensité spontanée de la région des noyaux gris centraux. Rupture de cet hématome dans le carrefour ventriculaire droit entraînant une hémorragie intraventriculaire avec dilatation ventriculaire.

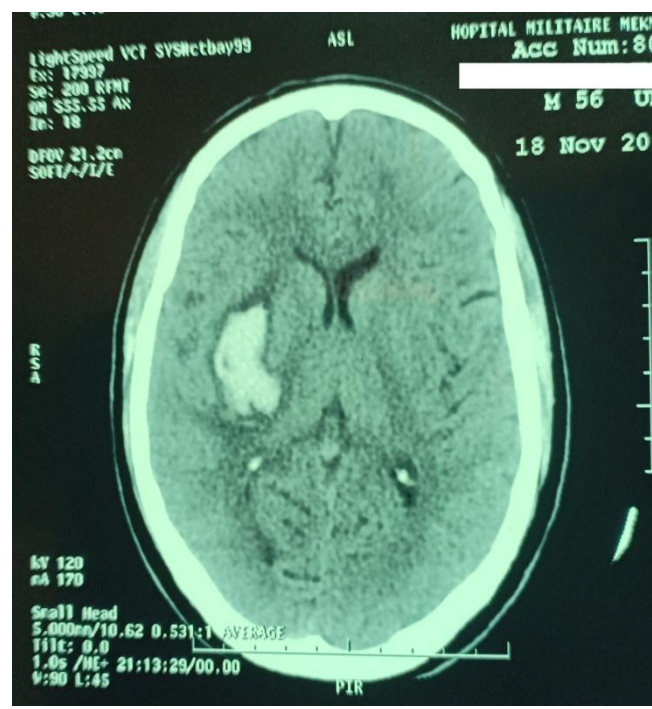


Figure 18 : Hématome capsulaire droit

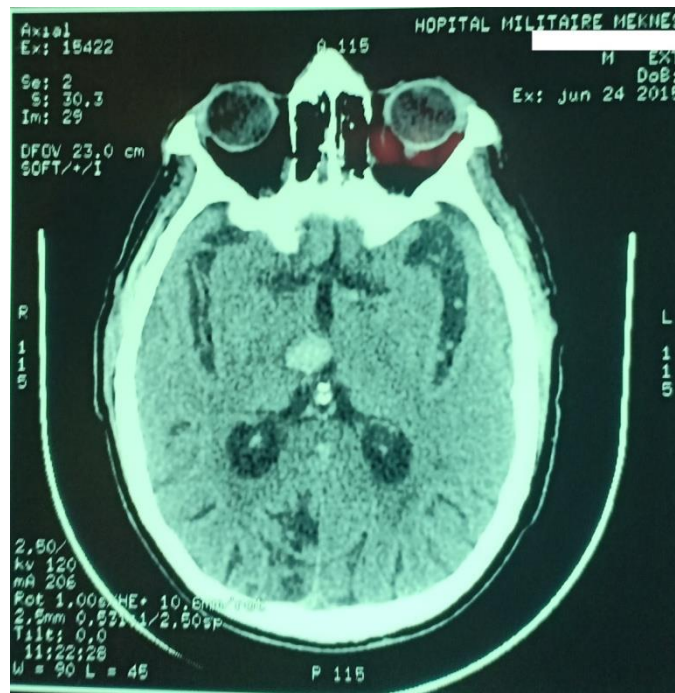


Figure 19 : Hématome capsulo-thalamique droit + halo d'œdème perilésionnel
avec léger effet de masse sur le 3eme ventricule

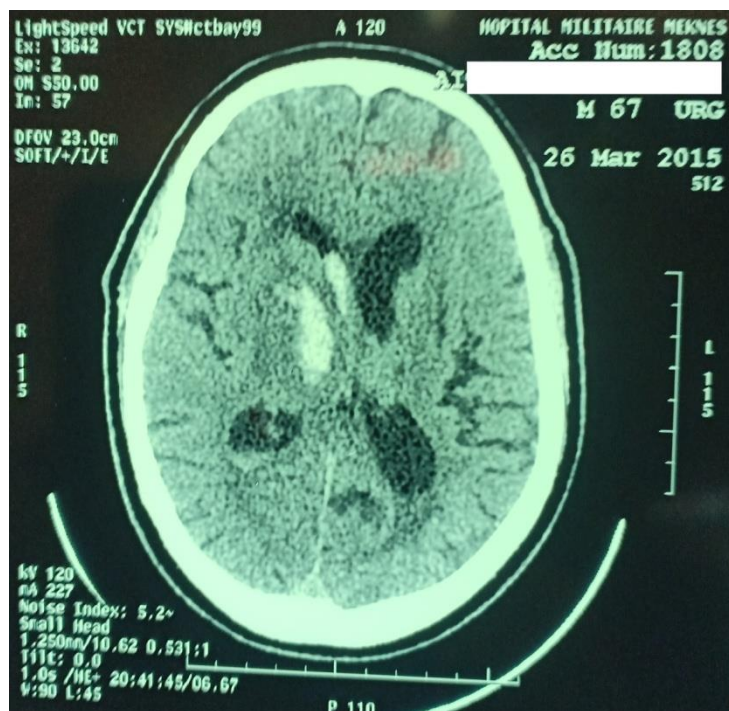


Figure 20: Hyperdensité spontanée thalamo-striée droite évoquant un hématome
avec inondation du ventricule latéral et du 3eme ventricule.

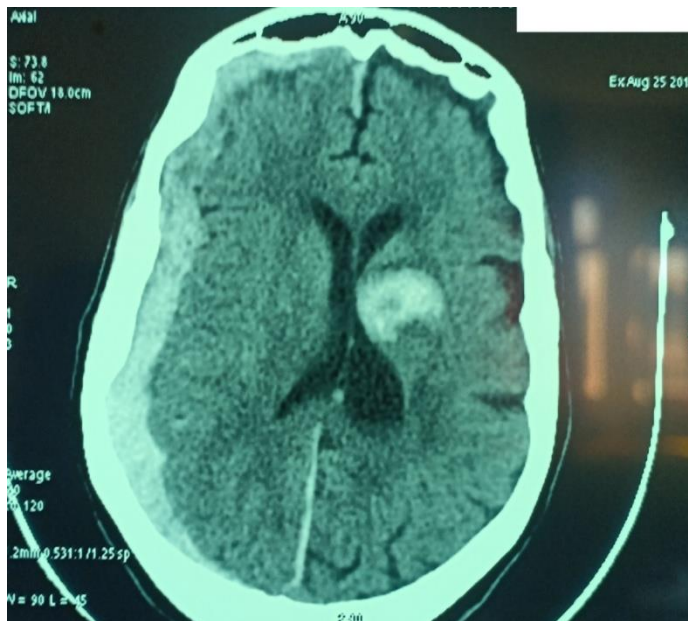


Figure 21 : Coupe axiale sans injection de produit de contraste qui montre une hyperdensité capsulo-lenticulaire en rapport avec un HSD récent + une hyperdensité spontanée de la tente du cervelet en rapport avec une hémorragie méningée.



Figure 22: Hyperdensité fronto-temporo-pariétale et capsulolenticulaire droite entourée d'une hypodensité en rapport avec l'œdème perilésionnel + inondation du ventricule latéral avec effet de masse et un début d'engagement sous falcoriel, effacement des sillons corticaux droits en rapport avec l'œdème cérébral.

3. Prise en charge thérapeutique :

A la phase initiale, il concerne la correction **prudente** et **progressive** de **l'hypertension artérielle**, le contrôle de la glycémie, et la prévention des complications de décubitus. Paradoxalement, un traitement anticoagulant préventif doit être prescrit. Une rééducation précoce même passive est indiquée.

3.1. Traitement médical :

Le traitement médical, sans jamais être le seul moyen thérapeutique instauré chez nos patients, tous nos patients en ont bénéficié comme étant soit un traitement symptomatique ou un traitement "étiologique"(ou de terrain favorisant).C'est ainsi que certains de nos patients ont bénéficié des mesures de réhydratation, de traitement antiépileptique, d'antibioprophylaxie, antidiabétique ou antihypertenseur soit préalablement ou après le traitement chirurgical de l'hématome.

3.2. Traitement chirurgical :

Dans notre série 13 de nos malades ont bénéficié d'une intervention chirurgicale en urgence pour l'évacuation de leurs hématomes, ce traitement consistait à faire une trépanation, une évacuation de l'hématome avec un lavage abondant par du sérum salé tiède suivi d'un drainage de la cavité pendant une période qui dure en moyenne 48 Heures.

3.3. Les techniques d'anesthésie :

Nos patients ont été opérés sous deux techniques d'anesthésie, soit par sédation et anesthésie locale (pour la plupart, vu l'âge avancé de nos patients, tares associées et la courte durée de l'intervention) ou l'anesthésie générale (surtout les malades agités, présentant des troubles de comportement).

3.4. La technique opératoire : (Cas d'hématome sous dural)

Nos patients ont bénéficié de la même technique opératoire avec quelques variantes se portant essentiellement sur le nombre de trou de TREPAN. Il consistait à réaliser systématiquement 2 trous de TREPAN chez presque la totalité des patients présentant un HSD unilatéral; 3 à 4 trous de TREPAN chez nos patients présentant un

HSD bilatéral. Un seul patient a été opéré avec 1 trou TREPAN, présentant un syndrome d'HTIC sans déficit moteur ni autres signes associés.

Nombre de trous	Nombre de patients
1 trou de TREPAN	1
2 trous de TREPAN	3
3-4 trous de TREPAN	6

Figure 23 : Répartition des patients en fonction du nombre de trous de TREPAN réalisés.

3.5. Les étapes opératoires :

- Mise en place du malade en position de décubitus dorsal, tête sur têtère soit neutre ou latéralisée de manière à exposer le côté de l'HSD.
- Tracé de 2 incisions verticales (faisant 2 cm) centrées sur l'HSD.
- Réalisation des trous de TREPAN
- Coagulation de la dure-mère par pince bipolaire
- Ouverture de la dure-mère en X
- Evacuation de l'HSD, liquéfié, le plus souvent sous pression
- Lavage abondant au sérum salé tiède jusqu'à l'éclaircissement du liquide
- Fermeture avec mise en place d'un drain en sous dural en siphonage pendant 48heures avec réhydratation du malade permettant l'expansion cérébrale.

4. Devenir des patients :

4.1. Evolution :

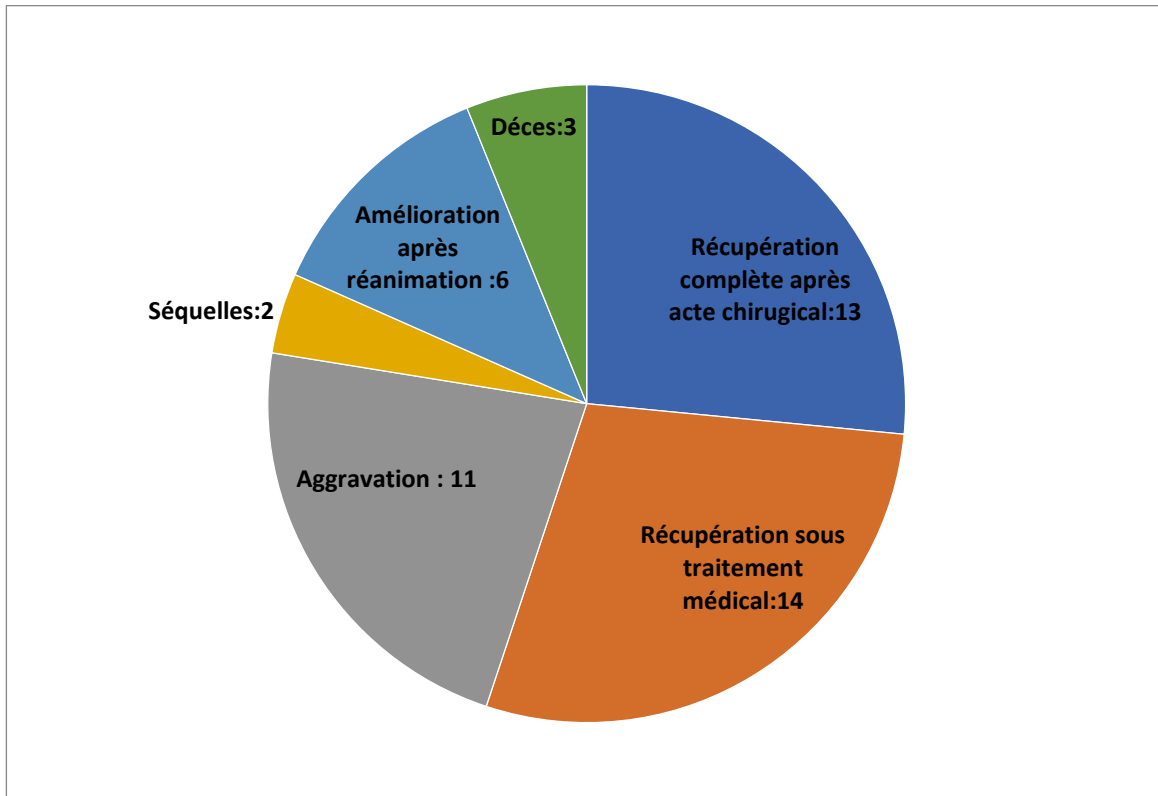


Figure 24 : Evolution des patients

Durant notre étude, on remarque que 14 patients ont connu une récupération complète après traitement médical, 13 sont admis au bloc avec une nette amélioration sans complications, 11 cas se sont aggravés après admission aux urgences et ont été transférés en réanimation ; 6 d'entre eux ont connu une bonne amélioration, 2 ont gardé des séquelles type hémiplégie et 3 patients sont décédés.

4.2. Complications :

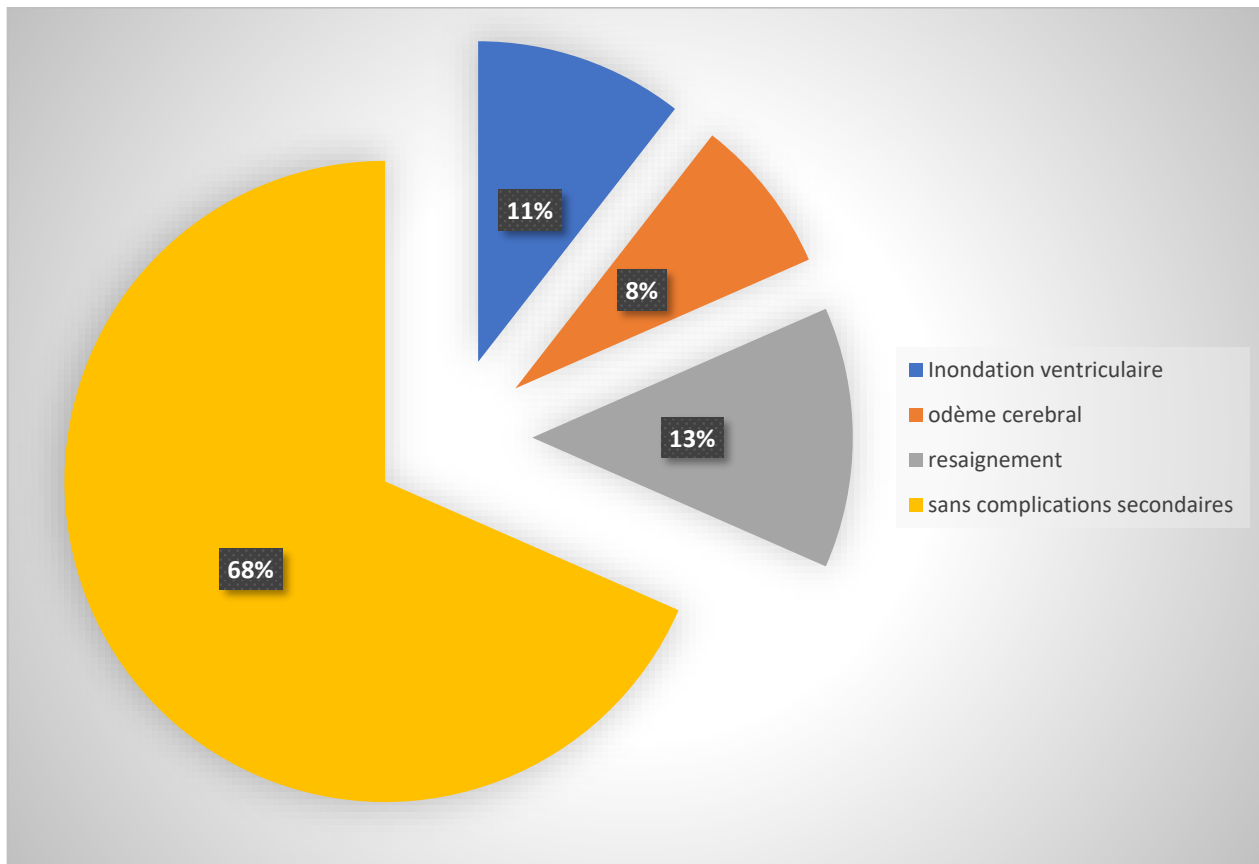


Figure 25: Complications neurologiques secondaires

Au sujet des complications radiologiques secondaires, on a constaté que :

- Les patients ayant eu un resaignement présentent un mauvais pronostic versus ceux qui n'ont pas resaigné.
- Tous les patients ayant présenté un œdème cérébral et un effet de masse secondairement sont décédés.
- Par ailleurs on ne trouve pas de relation significative entre le décès et l'engagement cérébral, l'inondation ventriculaire, l'hydrocéphalie et l'ischémie cérébrale.

IV. Discussion :

A. Généralités sur la pharmacologie des AVK :

1. Mécanisme d'action

La vitamine K est une vitamine liposoluble synthétisée par la flore intestinale (80%) ou apportée par l'alimentation (20%), et c'est une vitamine dont l'absorption est étroitement liée à la fonction biliaire.

Les AVK sont administrés par voie orale et ont pour action de bloquer l'action de la vitamine K époxyde réductase (VKORC1) et donc **empêcher la régénération de la forme réduite de la vitamine K**, qui intervient dans la synthèse de certains **facteurs de la coagulation** (prothrombine, proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B, les protéines C et S, facteur II, VII, IX, X) en protéines actives [Figure 26]. Les AVK ont ainsi une action indirecte sur la synthèse hépatique des facteurs de la coagulation vitamine K-dépendants et inhibent la coagulation.

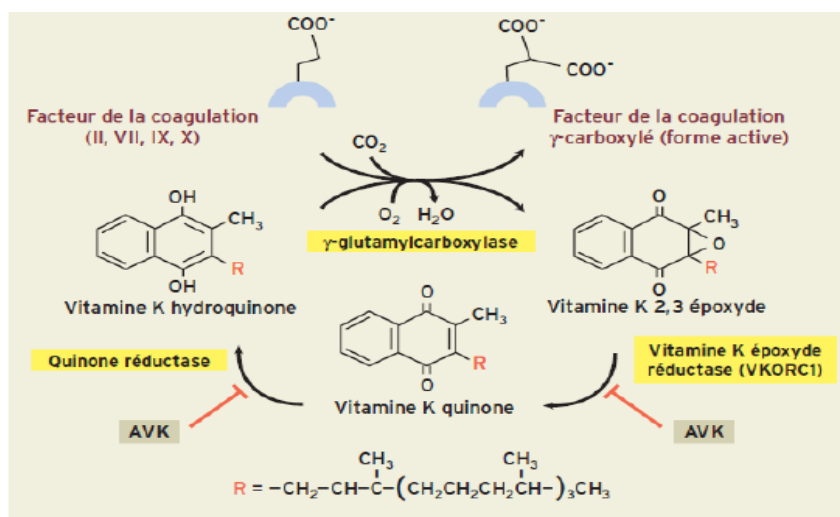


Figure 26 : Cycle de la vitamine K : rôle de VKORC1 et inhibition par les AVK. La vitamine K est le cosubstrat de la γ -glutamylcarboxylase qui, en l'utilisant, la transforme en époxyde. La fonction de la VKORC1 est de recycler la vitamine K sous forme réduite pour la rendre à nouveau disponible pour l'étape de γ -carboxylation nécessaire à l'activation des facteurs de la coagulation essentiels pour l'hémostase. En bloquant VKORC1, les AVK comme la warfarine interrompent le cycle de la vitamine K, empêchant la régénération de la forme réduite et inhibant consécutivement la γ -carboxylation des facteurs vitamine K-dépendants.

2. Molécules disponibles :

Les AVK sont commercialisés dans le monde depuis environ 70 ans.

La première molécule apparue sur le marché pharmaceutique a été la Phénindione (Pindione®) en 1952.

Elle fut suivie de l'Acénocoumarol (Sintrom®) en 1959, et qui reste la seule molécule disponible au maroc.

La Warfarine (Coumadine®) ayant l'AMM en France depuis 1977, est la première molécule utilisée Outre-Atlantique et dans le monde, elle est le sujet de la majorité des études internationales.

➤ Nouveautés dans le traitement anticoagulant :

Malgré l'efficacité bien démontrée des AVK, environ 50% des patients, qui présentent toute de même une indication bien justifiée de les recevoir, s'abstiennent à recevoir ce traitement par crainte des complications hémorragiques et des difficultés de la surveillance biologique destinée à maintenir l'INR du patient dans des seuils bien déterminés.

Les héparines et les AVK sont largement utilisés depuis plus de 50 ans. Néanmoins, l'absence des héparines actives par voie orale et l'iatrogénicité des AVK, constituent deux grands inconvénients.

On peut donc, facilement, comprendre l'enjeu que l'industrie

Pharmaceutique se trouve devant ; c'est-à-dire le développement et l'instauration d'une meilleure molécule et en particulier le bénéfice à tirer pour les cas gériatriques qui sont de plus en plus nombreux et ayant une fibrillation auriculaire (10% des sujets âgés de plus de 80 ans) [1,2,3].

3. Utilisation des AVK :

3.1. Indications :

Les indications des AVK sont nombreuses [3] :

- Prévention et traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire,
- Prévention des complications thromboemboliques des cardiopathies emboligènes (troubles du rythme, valvulopathies mitrales et prothèses valvulaires),
- Prévention des complications thromboemboliques des infarctus du myocarde compliqués.

Les trois molécules citées précédemment (acénocoumarol, warfarine, fluindione) ont l'AMM pour toutes ces indications.

3.2. Contre-indications :

Le tableau suivant regroupe les principales contre-indications absolues des AVK :

	En association avec
Hypersensibilité connue au médicament ou à sa famille	Acide acétylsalicylique > 3 g/j
Insuffisance hépatique sévère	Miconazole
Allaitement (indanédiones)	Millepertuis
Grossesse : risque tératogène entre 6 et 9 semaines d'aménorrhée (SA) et risque hémorragique à partir de 36 SA (donc autorisé uniquement au 2e trimestre de grossesse si héparine impossible)	Phénylbutazone

Figure 27: Principales contre-indications des AVK

Aussi on cite que les AVK sont contre-indiqués en cas de :

- Situations à risque hémorragique (AVC récent).
- HTA maligne (diastolique > 120 mmHg).
- Insuffisance rénale sévère,
- Altération des fonctions supérieures.

3.3. Score d'initiation des AVK :

L'administration des anticoagulants oraux est le plus souvent débutée en milieu hospitalier spécialisé (95%).

Cependant, en médecine de ville, le médecin généraliste instaure régulièrement ce type de traitement tout en assurant dans 90% des cas le suivi, le renouvellement de l'ordonnance et l'éducation du patient [4].

Leur initiation dépend de multiples facteurs. Néanmoins, il existe des outils de stratification de risque thromboembolique dont le plus communément utilisé dans le cadre de la fibrillation auriculaire depuis plus de dix ans est le score CHADS 2 [5] [Annexe 1]. Ce score comprend 5 items : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle (HTA), âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). A chacun de ces items il est attribué un nombre de points dont l'addition établit un niveau de risque thromboembolique « faible », « modéré » ou « élevé ». Ce score

CHADS 2 tend à être remplacé depuis 2010 par le score

CHADS2DS2-VASc modulant le risque selon l'âge (âge >65 ans ou >75 ans) et comprenant deux autres facteurs de risque emboliques : le sexe féminin, la notion de pathologie vasculaire [Annexe 2].

Ces scores CHADS 2 et CHADS2DS2-VASc permettent notamment de choisir entre instaurer un traitement par acide acétylsalicylique (AAS) ou par AVK [Annexe 3]. L'AAS réduit le risque thromboembolique d'environ 22% et la warfarine d'environ 67%.

Toutefois, tous les patients ne nécessitent pas une anti coagulation d'autant que le traitement par warfarine s'accompagne d'un risque de saignement annuel allant jusqu'à 4% [6]. Ces scores d'initiation thérapeutique ne prennent pas en compte le risque hémorragique et doivent donc être associés à d'autres outils décisionnels tels le score OBRI ou RIETE que nous aborderons ci-après (*paragraphe*

c.2. Scores et risque hémorragique).

3.4. La surveillance au cours d'un traitement par AVK :

a. Biologie :

Le dosage du temps de Quick, également exprimé en « taux de prothrombine », constitue un pilier de la surveillance biologique au cours d'un traitement par AVK.

Le temps de Quick est un temps de coagulation. Il est obtenu en ajoutant du « facteur tissulaire » ou thromboplastine (extrait de cerveau animal) et du calcium au plasma, en temps normal il est de 12 secondes. Chez un patient sous AVK la coagulation étant inhibée, le temps de Quick est allongé. Par exemple, s'il est 4 fois supérieur à la normale, on peut dire que l'activité de la thromboplastine est de 0.25 par rapport à la normale : on dit alors que le " taux de prothrombine " est de 25%.

Toutefois, le temps de Quick est très dépendant du type de thromboplastine utilisé. En 1983, afin de rendre les temps de coagulation aussi comparables que possible, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a approuvé une thromboplastine standard et chaque producteur de thromboplastine doit calibrer celle-ci sur la base de la norme de l'OMS.

L'INR (International Normalized Ratio) permet de refléter l'action des AVK en tenant compte du type de thromboplastine correspondant à une sensibilité donnée.

La détermination de l'INR prend ainsi en compte un index international de sensibilité

(ISI) : $INR = (\text{temps de Quick du patient} / \text{temps de Quick normal}) \times ISI$

A présent la surveillance repose sur le dosage de l'INR, qui est identique quel que soit le laboratoire d'analyse et le type de thromboplastine utilisé.

b. Surveillance clinique et éducation des malades :

Le principal risque des AVK étant le saignement, les patients et leurs médecins doivent être vigilants dès l'apparition d'une hémorragie, même mineure (gingivorragies, hématomes cutanés, règles anormalement abondantes, rectorragies...). Même en l'absence d'hémorragie extériorisée, certains signes (asthénie, dyspnée d'effort, pâleur, céphalée ou malaise) reflètent une spoliation sanguine plus ou moins brutale faisant craindre une hémorragie. De plus en plus de moyens sont mis à disposition des acteurs de santé pour informer les patients et les conseiller, allant de fiches standardisées [8] au carnet de surveillance fondé sur les recommandations de la Fédération Française de Cardiologie [8] [Annexe 4-5].

Ce carnet de surveillance comprend les informations importantes sur le traitement anticoagulant et permet de noter les INR pour un meilleur suivi. En 2006, les données françaises relevées durant l'étude ISAM (International Study of Anticoagulation Management) ont montré que seulement 3% des patients recevaient un carnet [10].

L'éducation dispensée lors d'entretiens individuels ou collectifs comprend :

- L'information sur la pathologie chronique du patient et les spécificités du traitement (risques, interactions, surveillance et adaptation des posologies)
- La mise en situation
- La remise d'un carnet de surveillance

L'INR est notamment soumis à de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires [10] [11] que le patient et le médecin se doivent de connaître.

Cette prévention a pour but de limiter les risques liés aux effets secondaires des AVK en sachant comment réagir selon les situations. Evidemment, il existe des phénomènes intercurrents non prévisibles comme la décompensation d'une comorbidité (insuffisance rénale, cardiaque, hépatique ou thyroïdienne), les AVK étant métabolisés au niveau hépatique et éliminés par voie urinaire.

c. Surdosage et complications hémorragiques :

c.1. Facteurs de risque de surdosage :

La mise en route d'un traitement anticoagulant par AVK, loin d'une indication thérapeutique pure, doit tenir compte du contexte médico-social, la présence de troubles cognitifs, les comorbidités éventuelles... Ainsi, il a été démontré que certaines circonstances augmentaient le risque de saignement : l'HTA mal contrôlée, la prise d'antiplaquettaires ou d'anti-inflammatoires, les antécédents (ATCD) de saignement, un INR fluctuant, le sexe féminin, la polymédication, l'âge [6] [12].

Avant d'instaurer tout traitement par AVK, il faut donc peser la balance bénéfice-risque et prendre en considération tous les facteurs augmentant le risque hémorragique et qui sont présents chez le patient :

- **L'environnement socio-économique** : Des études américaines ont pu montrer que pour maintenir un INR stable, ils devaient maintenir les doses d'AVK réduites chez les patients d'origine Africaine ou Indo-asiatique [13]. Une autre étude anglaise a montré que les personnes d'origine ethnique différente de la population locale (afro-caribéens et indo-asiatiques) paraissaient plus exposées au risque de saignement à cause de leur difficulté à comprendre les modalités du traitement et du suivi [14].
- **La polymédication** : c'est un facteur primordial de risque hémorragique, notamment chez la personne âgée, induisant une mauvaise observance. Elle peut être définie de façon qualitative (médicaments inappropriés) ou quantitative (nombre de médicaments par jour ou par prise simultanée). Le seuil retenu dans la littérature varie selon les auteurs :
 - 3 médicaments simultanés : le risque devient significatif, ce chiffre est utilisé comme valeur seuil dans le score ISAR (Instrument de Screening des Aînés à Risque) [15].
 - 5 médicaments simultanés : nombre pivot au-delà duquel les risques d'effets indésirables sont fortement accrus [16] et à partir duquel le taux d'observance chute sous les 50% [17].
- **L'âge** : Les études spécifiques à la personne âgée sont récentes et sont sujettes à de très grands débats. Cependant, plusieurs études pharmacologiques ont souligné l'augmentation du risque de saignement en fonction de l'âge surtout après 60 ans et plus encore après 80 ans [18]. D'autres études nuancent ce risque en y opposant la menace thromboembolique [19] et le fait que certaines craintes à la prescription (le risque de chute, l'âge en lui-même) ne sont pas fondées [20]. Il est toutefois certain que l'âge avancé s'accompagne de

spécificités de prescription. Ainsi l'AVK le mieux adapté chez la personne âgée selon la littérature semble être la warfarine (Coumadine®) du fait des effets immuno-allergiques moindres et de la forme galénique sécable en deux, par opposition à l'Acénocoumarol (Sintrom®) prescrit au Maroc et sécable en quatre [21].

- **L'éducation** : c'est un facteur de risque très décisif. L'étude ISAM [22] a été menée pour évaluer l'utilisation des AVK et la qualité du suivi biologique en pratique médicale courante, ceci afin de préciser les mesures à apporter pour améliorer leur bon usage et leur rapport bénéfice/risque. Les patients de cette étude déclaraient, après entretien avec le médecin, ne pas être informés sur leur traitement dans 18% des cas, 44% ne connaissaient pas leur INR cible et 66% ne savaient pas qu'un saignement devait les alerter [23]. En 2003, les données de l'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) ont par ailleurs mis en évidence que les laboratoires d'analyses médicales avaient déclaré ne pas être informés de l'indication des AVK et de la valeur cible de l'INR, respectivement dans 55,8% et 22,9% des cas [24].

c.2. Scores et risque hémorragique :

Certains scores, comme le « Outpatient Bleeding Risk Index » (OBRI)

Annexe 6, ont été proposés pour prédire le risque hémorragique en se basant sur l'âge, la fonction rénale, les antécédents de saignement gastro-intestinal, d'infarctus du myocarde, de diabète, d'anémie, d'accident vasculaire cérébral
-25......

En 2008, l'équipe de Ruiz-Gimenez a proposé le score « RIETE » comprenant quatre critères cliniques (saignement récent, cancer, embolie pulmonaire, âge >75 ans) et deux critères biologiques (créatininémie supérieur à 110 µmol/l, anémie <13

g/dl ou 12 g/dl selon le sexe, masculin ou féminin), tandis que Pisters a développé en 2010 le score «HAS-BLED » comprenant 7 items : âge >65 ans, ATCD d'HTA, d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie, anomalie de la fonction rénale ou hépatique, INR instables et intégrant également la notion de toxicomanie ou d'alcoolisme chronique *Annexe 7*.

Ces scores bien que méconnus en médecine générale, ont également pour but de freiner les prescriptions à risque.

c.3. Critères de gravité :

Les hospitalisations sont souvent causées par une mal observance thérapeutique. Donc, la plupart des études de suivi ont pour principal objectif de mesurer la durée estimée passer dans la zone thérapeutique qui correspond elle-même à l'INR cible, et il s'est avéré que le risque hémorragique augmentait avec la valeur de l'INR.

Actuellement, un $INR > 5$ (pour certains > 6) est synonyme de risque significatif de saignement [28] [29], ces études ont permis à l'HAS de fixer la valeur limite à l'utilisation des antidotes [30].

Dans le cadre d'un traitement par AVK, une hémorragie grave ou potentiellement grave a été définie par l'HAS en 2008 par la présence d'au moins un des critères suivants :

- Hémorragie extériorisée non contrôlable par les moyens usuels
- Instabilité hémodynamique : pas < 90 mmhg ou diminution de 40 mmhg par rapport à la pas habituelle, ou pam < 65 mmhg, ou tout signe de choc ;
- Nécessité d'un geste hémostatique urgent : chirurgie, radiologie interventionnelle ou endoscopie ;
-

- Localisation menaçant le pronostic vital ou fonctionnel (hémorragie intracrânienne, intraoculaire, hémothorax, hématome musculaire profond, hémorragie digestive aiguë...).

Si aucun de ces critères n'est présent, l'hémorragie est qualifiée de non grave [31].

De récentes études ajoutent également un critère qui est la perte d'au moins 2 points d'hémoglobine ou nécessité de transfuser 2 culots globulaires ou plus.

B. Les hémorragies intracrâniennes survenant au cours des traitements par AVK :

1. Introduction :

Dans les pays industrialisés, les accidents médicaux liés à une prise médicamenteuse sont en constante augmentation notamment du fait de l'allongement de la durée de vie, de l'importance des co-morbidités et de la polymédication. Ces accidents sont une source importante d'hospitalisation, particulièrement dans la population âgée. Les antithrombotiques (AT) représenteraient plus de 45 % des médicaments incriminés (32).

Les AT constituent une classe pharmacologique qui englobe schématiquement les anticoagulants, et inhibiteurs du fonctionnement plaquettaire. Bien que de nouveaux AT soient mis sur le marché (33), comme le Rivaroxaban et le Dabigatran etexilate, les plus utilisés sont les anti-vitamine K (AVK) et les antiagrégants plaquettaires (AAP).

Les accidents hémorragiques liés aux AT font partie des effets indésirables (34). Ce sont des accidents potentiellement graves, notamment **les hémorragies intracrâniennes (HIC)**.

La fréquence d'exposition aux AT pour les patients présentant une HIC peut varier de 20 % (35) à 65 % (36). En France, on estime qu'environ 1 % de la population est traitée par AVK ; le nombre annuel d'hospitalisations due à des effets indésirables liés aux AVK est estimé à 17 500 soit 12,3 % des hospitalisations pour iatrogénie (37).

Aux Etats-Unis, ce chiffre pourrait aller jusqu'à 30 % (32).

Les HIC sont donc la complication la plus fréquente impliquant la nécessité d'une hospitalisation en urgence et plus de 99 % des patients présentant cette complication doivent rester à l'hôpital quel que soit l'AT (32). Ces HIC sont responsables d'une mortalité variant de 28 % (38) à 65 % (39).

La documentation de l'imputabilité des AT lors de la survenue d'une HIC est incomplète. Bien qu'il existe de nombreuses données dans la littérature sur l'association hémorragie cérébrale et anticoagulants, le niveau de preuve des études est en général faible.

La iatrogénie médicamenteuse est l'ensemble des effets indésirables directement liés à l'effet pharmacologique lors de l'utilisation d'un médicament. Certaines pathologies iatrogènes sont inhérentes à l'usage des médicaments dans les conditions normales d'emploi et sont donc inévitables. D'autres sont évitables car elles résultent d'une utilisation des médicaments non conforme aux indications et recommandations (37).

Dans 31 % des accidents iatrogènes, un effet indésirable grave survient à la suite d'un traitement non conforme à l'autorisation de mise sur marché (AMM) (37). Une part également importante des effets indésirables graves est liée à un surdosage médicamenteux. De plus, on prévoit une augmentation du nombre de patients traités par AT en raison du vieillissement de la population (40).

La survenue d'hémorragie intracrânienne (HIC) en association avec des antiagrégants plaquettaires est moins documentée (41) On sous-estime probablement l'utilisation en automédication de certains antiagrégants plaquettaires, comme l'acide acétylsalicylique.

2. Facteurs de risque pronostiques :

L'hémorragie intra parenchymateuse et l'hémorragie méningée présentent des facteurs de risque généralement intriqués. De plus, certains facteurs sont plus impliqués dans l'une ou l'autre, aussi bien du point de vue physiopathologique qu'épidémiologique. On classe les différents facteurs de risque en facteurs non modifiables, ne mettant pas en cause le patient en lui-même, contrairement au facteurs de risque modifiables accusant en premier le patient et son mode de vie.

2.1 Facteurs de risque non modifiables :

L'âge : Durant une étude menée au service de Neurochirurgie au CHU de Bordeaux en 2010 (42) 60 patients (49 femmes et 111 hommes) ont y été, soit 69,4 % d'hommes. L'âge moyen était de 67 ans. La moyenne d'âge des femmes était de 70 ans, la moyenne d'âge des hommes était de 65 ans. Dans les sous-groupes « avec traitement » et « sans traitement », la moyenne d'âge était de 75 ans et de 59 ans respectivement.

L'âge est donc un facteur principal de bon ou mauvais pronostic dans la survenue d'hémorragie intracérébrale quel que soit son type.

L'âge supérieur à 60 ans était un facteur de mauvais pronostic des HIC. En effet, 79 % des patients ayant un mauvais pronostic étaient âgés de plus de 60 ans. Parmi les patients de plus de 60 ans, 50,4 % ont eu un mauvais pronostic, contre 32 % des patients de moins de 60 ans.

Le sexe (42): le risque d'hémorragie cérébrale est plus reconnu chez l'homme que chez la femme, mais tend à s'égaliser chez les moins de 30 ans vu la fréquence des formes secondaires, et après la ménopause.

ATCD personnel ou familial d'HIC (44) : le risque d'accident hémorragique augmente devant la présence d'un ATCD hémorragique personnel, accusant l'implication de facteurs de risque non contrôlés ou d'une origine étiologique non traitée. Alors que la forme familiale met en cause des facteurs génétiques et ethniques. La fréquence est alors plus augmentée chez les personnes des premières nations ou d'ascendance africaine, hispanique et sud-asiatique, qui présentent un risque plus important de prédisposition aux facteurs de risque responsables, surtout l'HTA et le diabète.

2.2 Les facteurs de risque modifiables :

L'HTA (42) (43): l'hypertension artérielle chronique, présente chez 50 à 70% des sujets avec HIC spontanée, est le premier facteur de risque mis en cause dans les hémorragies primitives que secondaires, chez le sujet âgé que le sujet jeune, ainsi que chez les 2 sexes, évoquant de ce fait l'incidence augmentée, la gravité, et l'implication de ce facteur dans diverses origines étiologiques.

En l'absence de cause sous-jacente, l'hémorragie cérébrale liée à l'HTA est dite primaire, impliquant les artériopathies des petits vaisseaux. Elle est de loin la cause la plus fréquente de saignement chez la tranche d'âge entre 50 et 70 ans. Au-delà de cet âge, on incrimine en premier l'angiopathie amyloïde notamment devant l'absence d'une hypertension, ou devant une HTA bien contrôlée sous traitement. Par contre chez les sujets plus jeunes, on évoque en premier des causes secondaires dont l'HTA pourrait être un facteur de complications.

Le risque de saignement dépend essentiellement de la durée d'évolution de l'HTA, de sa sévérité, de l'observance thérapeutique et surtout du contrôle tensionnel.

La définition de l'HTA a connu récemment une révolution par L'American Heart Association (AHA) et l'American College of Cardiology (ACC), passant de 140/90 mm Hg à 130/80mmHg, ce qui augmentera la prévalence de l'HTA au profit d'une prise en charge plus précoce.

Les hématomes secondaires à l'HTA sont généralement de localisation profonde, en regard des vaisseaux perforants de petit calibre, touchant préférentiellement le thalamus, le put amen, et la capsule interne, et moins fréquemment le tronc cérébral et cervelet

Parfois l'hémorragie touche le cortex cérébral, ou peut envahir tout un lobe cérébral.

Des hémorragies cérébrales secondaires à des pics hypertensifs chez des sujets normo tendus ont été décrites ; Ce risque est attribué au rythme circadien de la pression artérielle qui détermine une élévation tensionnel au réveil par augmentation du tonus sympathique, et au rythme circannuel qui explique l'augmentation du risque hémorragique liée à une hypertension durant la saison hivernale, incriminant des facteurs physiologiques en réponse au froid: augmentation de la pression artérielle, augmentation de l'activité nerveuse sympathique, diminution du taux du facteur VIII, et augmentation de l'activité fibrinolytique.

Le diabète (45) : participe dans les phénomènes de fragilité vasculaire, mais son rôle n'est pas aussi impliqué dans la pathologie hémorragique qu'il l'est dans la pathologie ischémique.

La dyslipidémie : l'hypercholestérolémie, nettement incriminée dans la pathologie athéromateuse, son rôle est alors controversé dans l'hémorragie cérébrale. Par contre les études, et notamment l'étude MRFIT sur 35 000 hommes de 35 à 57 ans, ont montré que le risque hémorragique est corrélé à un taux bas de cholestérol <160mg/dl associé à une pression artérielle diastolique >90mmHg.

L'hypocholestérolémie, facteur de fragilisation des membranes phospholipidique, est la conséquence d'une alimentation pauvre en acide gras saturé.

Le tabagisme (47) (48) (51) : premier facteur de risque cardio-vasculaire modifiable, il est responsable de lésion endothéliale, de majoration du risque d'HTA, et de déséquilibre hémostatique. Le poids du tabagisme dans le risque hémorragique est fonction de la consommation quotidienne et totale, ainsi que du sevrage. Une étude menée à Harvard Medical School a conclu que les risques d'HIC se sont révélés équivalents chez les personnes qui n'avaient jamais fumé et chez les anciens fumeurs.

Les toxiques (47) (48):

- Alcool : la consommation chronique et quotidienne d'alcool à plus de 5 verres/ jr augmente le risque d'hémorragie cérébrale. Plusieurs hypothèses ont été mises en cause, impliquant sa toxicité directe sur la paroi vasculaire, les éventuelles anomalies hépatiques induites par l'intoxication chronique, les modifications de la coagulation, et enfin son action hypertensive.
- Drogues sympathomimétiques (cocaïne et amphétamine) : leur consommation et surtout de façon aiguë est à l'origine d'un pic hypertensif, se compliquant d'accident hémorragique cérébral. Ce qui augmente l'incidence d'hémorragie cérébrale chez le sujet jeune et chez le sexe féminin par consommation des régimes amincissants contenant l'amphétamine. Le risque liée à la consommation de drogue est très négligée, vu le manque d'études pour des raisons évidentes de sélection de la population et d'aveu de toxicomanie.

L'obésité et la sédentarité : un excès de masse grasse, d'autant plus s'il est associé à un manque d'activité physique, présente un des plus importants facteurs de risque cardio-vasculaire, généralement corrélé à l'HTA, au diabète, et surtout à une dyslipidémie.

La migraine avec aura (49) : les études ont décrit que les femmes ayant une migraine active avec aura avaient un risque augmenté d'hémorragie, multiplié par 2,2. Ce risque est plus significatif en association avec le tabagisme et la prise de contraception oestroprogestative.

La contraception hormonale (50) (51) : le mécanisme de l'accident hémorragique sous contraception est mal connu, mais les études évoquent qu'il existe un risque accru par la présence des autres facteurs.

Ces 2 derniers facteurs souvent associés, sont plus en faveur d'une hémorragie méningée.

Les conditions socio-économiques : le bas niveau socio économique est considéré comme facteur de risque car il est impliqué dans le retard et la mauvaise prise en charge des différents facteurs de risque et mécanismes étiologiques, augmentant ainsi le risque hémorragique à un âge plus jeune.

Facteurs de risque liés à l'hématome sous dural spontané (52): forme très rare de l'hémorragie cérébrale, ce qui la joint à des facteurs de risque bien spécifiques :

- ✓ Sujet âgé traité par anticoagulant.
- ✓ Sujet jeune éthylique chronique.
- ✓ Malformations vasculaires.
- ✓ Infection à VIH.
- ✓ Hypotension intracrânienne : spontanée, secondaire à une déshydratation intense, ou iatrogène (PL).
- ✓ Néoplasique.

3. Diagnostic positif :

3.1. Mode de début :

La survenue brutale d'une symptomatologie déficitaire focale est le mode d'installation classique de l'accident vasculaire cérébral en générale.

L'association à une symptomatologie globale se manifestant par des troubles de conscience ou de vigilance, des céphalées, des vomissements, des troubles visuels, ou même des troubles psychiques sont plus caractéristiques d'un accident hémorragique qu'ischémique.

Dans certains cas, l'installation peut être progressive, s'étalant sur quelques jours à quelques semaines, englobant des signes prodromiques alarmants.

3.2. Délai d'admission : (53)

Un délai d'admission retardé est un facteur prédictif de gravité par retard de prise en charge à un stade encore réversible, et par augmentation du risque de complication précoce notamment liée à l'HTIC et à l'augmentation du volume hémorragique à la phase aigüe.

3.3. Signes fonctionnels (55) (54)

Le déficit neurologique : symptôme caractéristique de l'origine vasculaire de l'atteinte neurologique, le déficit hémorragique se caractérise par le caractère focal, brutal et proportionnel.

- Le déficit : est défini par une perte de fonction ; motrice, sensitive, visuelle, auditive, ou du langage...
- Focal : c'est-à-dire que la perte de fonction correspond à la lésion d'une structure anatomique cérébrale donnée
- Brutal : le plus souvent le déficit apparaît sans prodromes, d'évolution d'emblée maximale ou rapidement progressive
- Proportionnelle : c'est-à-dire que le déficit touche aussi bien la face que les membres, et de façon égale.

Les troubles de conscience : l'altération de la conscience est un symptôme révélateur très fréquent de l'hémorragie cérébrale, allant d'une simple somnolence ou obnubilation à un coma profond, dont l'évaluation se fait par le score de Glasgow à l'examen clinique. Sa sévérité est fonction du siège et du volume de l'hématome.

Les céphalées : deuxième symptôme généralement présent, et motivant parfois le patient à consulter. Elles sont caractérisées par la survenue brutale, très intense et en coup de poignard d'une première crise ; ou par un tableau bien distinct en siège, en intensité et en durée par rapport aux céphalées habituelles éprouvées par le patient.

Ces céphalées sont décrites par les sujets atteints comme des maux de tête inhabituels, jamais ne vécus auparavant.

Les nausées et vomissements : sont souvent associés aux céphalées dans un contexte d'hypertension intracrânienne ou de syndrome méningé.

Les crises convulsives : leur présence fréquente à la phase aigüe de l'hémorragie cérébrale est probablement secondaire à l'association de l'effet de masse, d'une hypoxie secondaire focale et du rôle épileptogène des globules rouges extravasés dans le parenchyme.

4. Diagnostic radiologique :

La tomodensitométrie ou TDM cérébrale

Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste, aussi sensible que l'IRM cérébrale à la phase aigüe, est l'examen de choix et de première intention à réaliser devant la suspicion clinique d'un accident vasculaire cérébral. Son objectif principal est de confirmer le saignement intracérébral, préciser sa localisation, estimer l'importance du saignement, détecter les complications précoces, avoir une première approche étiologique, et enfin il permet de suivre l'évolution de l'hématome au fil des jours. Au total on reconnaît que la TDM cérébrale a apporté un progrès décisif dans le diagnostic et dans le pronostic des hémorragies cérébrales.

- Le diagnostic de l'hémorragie est posé devant la présence d'une hyperdensité spontanée intra parenchymateuse, dans les espaces sous arachnoïdiens (cisternes de la base, sillons corticaux et vallées sylviennes, scissure interhémisphérique), ou plus rarement dans l'espace sous dural.

(Figure 28)

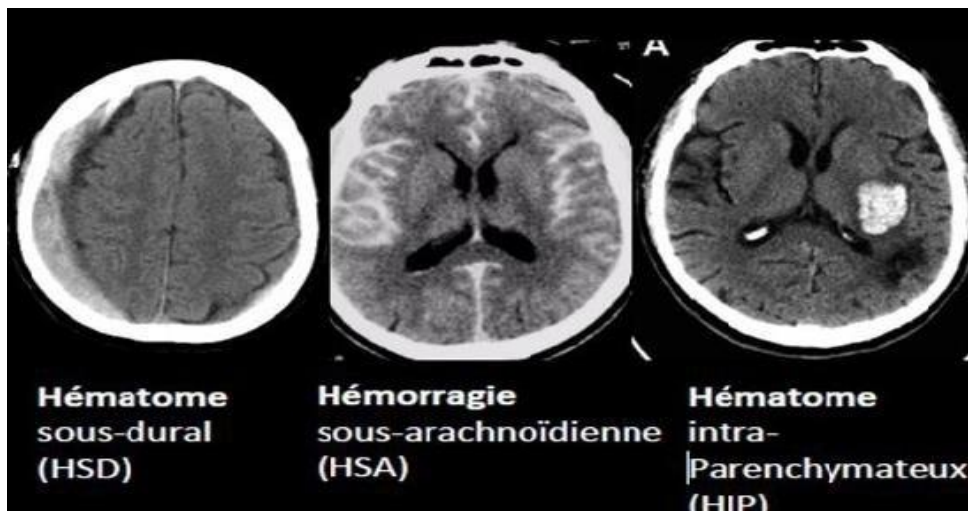


Figure 28 : Différents aspects d'hémorragies cérébrales spontanées (59)

- La localisation du saignement a généralement une orientation étiologique, ce qui permet de guider les investigations ultérieures.

L'absence de systématisation vasculaire de l'accident hémorragique limite alors quatre principales topographies. (Figure 29)

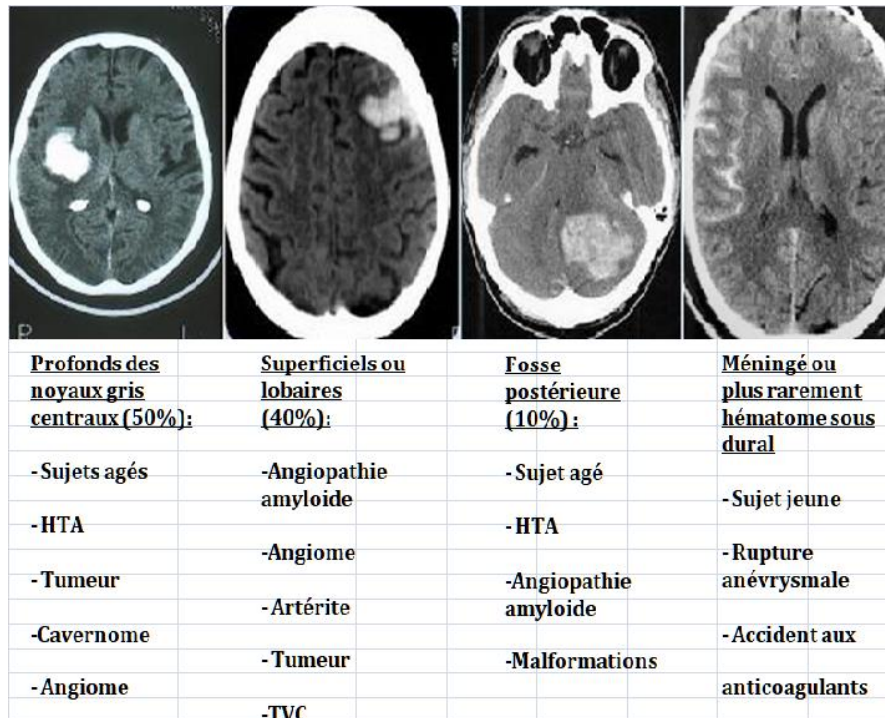


Figure 29 : Orientations étiologiques en fonction du siège de l'hémorragie

- L'importance du saignement est évaluée par le volume de l'hématome pour l'hémorragie intra parenchymateuse et par le score de Fisher pour l'hémorragie sous arachnoïdienne :
- ❖ Une hémorragie intracérébrale est dite massive si elle dépasse 3 cm en sus tentoriel, 2 cm dans le cervelet, et 1 cm dans le tronc cérébral. Kaufman a déterminé 3 degrés de gravité selon le volume de l'hématome :

Stade	Plus grand diamètre	Volume	Volume de l'hématome par rapport au volume crânien	Pronostique
1	< 4 cm	<35 cm ³	<4 %	Bon pronostic sans traitement chirurgical
2	4 – 5,5 cm	35–87 cm ³	4– 12 %	Pronostic défavorable si pas d'évacuation
3	>5,5 cm	>87 cm ³	>12 %	Pronostic défavorable même si chirurgie

Figure 30: degré de gravité du volume de l'hématome selon Kaufman (27)

- ❖ Néanmoins l'évaluation de l'hémorragie sous arachnoïdienne repose sur l'échelle scanographique de Fisher modifiée, ayant une valeur prédictive de survenue d'infarctus cérébral par vasospasme (figure 31): (28)

EHELLE DE FISHER MODIFIEE

Grade	Aspect scanographique	Infarctus cérébral
0	Pas d'HSA ni d'hémorragie dans les ventricules latéraux	0 %
1	HSA minime, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux	6 %
2	HSA minime et hémorragie dans les ventricules latéraux	14 %
3	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure, pas d'hémorragie dans les ventricules latéraux	12 %
4	HSA remplissant complètement au moins une citerne ou une scissure et hémorragie dans les ventricules latéraux	28 %

<http://www.wikimedecine.fr>

Figure 31: Echelle scanographique de Fisher modifiée (60)

- Un autre intérêt majeur à la TDM cérébrale est la détection **des complications** à l'origine de détérioration neurologique : expansion du saignement, œdème péri lésionnel, hydrocéphalie, inondation ventriculaire, effet de masse, engagement cérébrale, présence de zones hypo denses révélant un vasospasme ou une ischémie cérébrale.
- A la phase aigüe (3–6h) : apparait une hyperdensité spontanée liée à la fraction protéique d'hémoglobine maximale. Cette hyperdensité peut être diminuée en cas d'anémie sévère, de trouble de coagulation, ou lorsque l'examen est réalisé très précocement au moment de la constitution de l'hématome. (Figure 32)

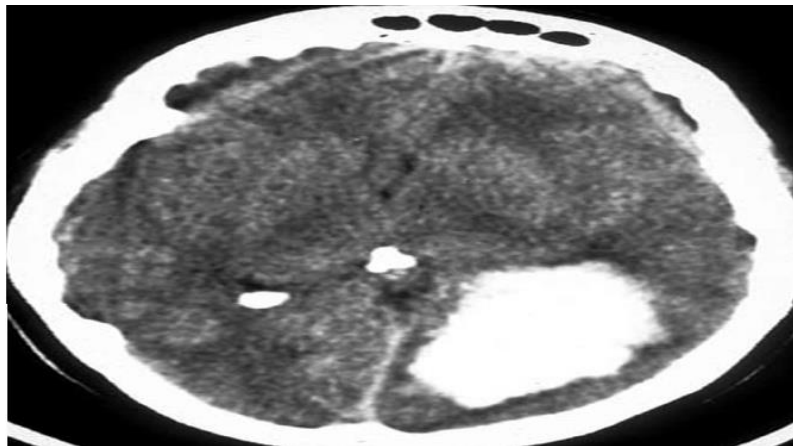


Figure 32: Hyperdensité spontanée d'un hématome cérébral (58)

- A la phase subaigüe (2-3sem) : l'hématome acquiert une densité semblable à celle du parenchyme cérébral après quelques semaines d'évolution et ne peut plus être évalué que par les déplacements qu'il produit, avec majoration de l'œdème péri lésionnel. Un rehaussement annulaire périphérique peut être observé à l'injection du produit de contraste, traduisant la rupture de la barrière hémato-encéphalique au niveau de capsule périphérique richement vascularisée. (figure 40)

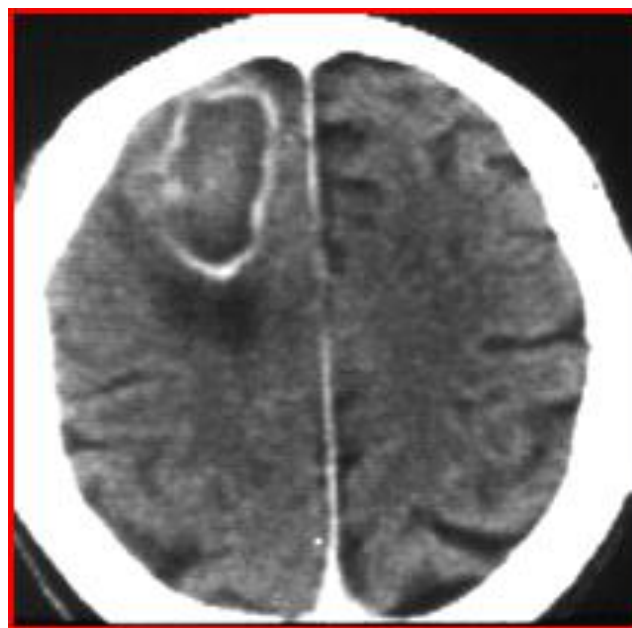


Figure 40: Hypodensité de l'hématome cérébral avec rehaussement périphérique au produit de contraste.

- A la phase chronique (1 mois) : apparaît une cavité hypodense qui signe la transformation kystique de l'hématome (figure 50, a), ainsi que le rehaussement après injection diminue progressivement mais peut persister pendant des mois. (Figure 50,b)

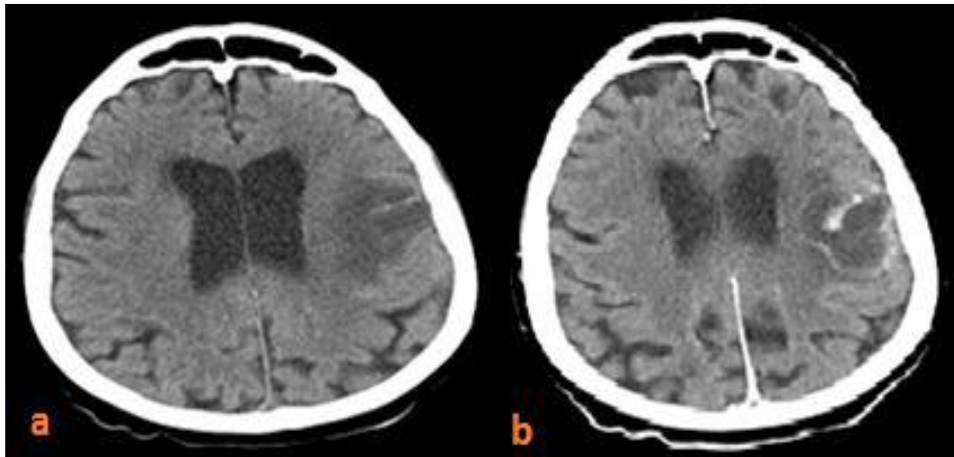


Figure 50: séquelle d'un hématome à la TDM montrant une hypodensité kystique (a), avec rehaussement périphérique après injection de produit de contraste (b). (61)

5. Principales étiologies :

5.1. Les coagulopathies iatrogènes (34) (37):

Cause **médicamenteuse** du déséquilibre hémostatique suite à une administration prolongée ou excessive d'**anticoagulants** ou d'antiagrégant plaquettaire, utilisés de façon de plus en plus croissante dans le traitement et la prévention de maladie thromboembolique. Tous les traitements peuvent être en cause avec distinction du risque selon le type de médicament, la durée et la dose d'administration. D'autres facteurs tels que l'âge, le tabagisme, l'HTA ou un antécédent antérieur d'accident cérébral sont susceptibles d'augmenter le risque d'hémorragie cérébrale et surtout d'aggraver le pronostic de celle-ci.

Concernant l'aspirine et les AINS, leur responsabilité dans l'apparition d'une HIC n'est pas établie avec certitude et elle est clairement dose dépendante. Un sous-groupe spécifique d' HIC par trouble de coagulation est constitué par les hémorragies

post thrombolyse dont la fréquence est en augmentation avec le développement de la thrombolyse précoce lors des accidents vasculaires ischémiques. L'hémorragie sous anticoagulants est dans 70% des cas intracérébrale, le reste correspond à des hématomes sous duraux aigus ou chroniques.

5.2. Maladies des petites artères : (38) (39) (40)

Ce sont des modifications vasculaires liées au vieillissement artériel, qui en association avec plusieurs facteurs de risque, sont impliquées à la fois dans l'accélération de ce vieillissement et dans les complications causées par ce dernier. Ces modifications vasculaires représentent des lésions élémentaires à l'origine d'une artériosclérose et d'une artériopathie plus complexe rassemblant divers malformations histologiques associant aussi bien des manifestations ischémiques qu'hémorragiques.

On reconnaît parmi les modifications vasculaires du vieillissement une altération des différents constituants de la paroi artérielle, à savoir :

- Une augmentation du calibre des gros troncs artériels avec remaniement de la paroi.
- Altération des fibres élastiques avec augmentation du contenu en collagène, qui sera plus rigide et plus résistant.
- Acquisition des cellules musculaires lisses d'un phénotype plus jeune, prolifératif et sécrétoire, contribuant à un remaniement fibreux et hypertrophique de la paroi.
- Epaissement de l'espace sous endothélial. Altération de certaines fonctions endothéliales, notamment la relaxation dépendante de l'endothélium, la production de prostacycline, et la fonction de barrière.

6. Complications :

6.1. Complications neurologiques :

6.1.1. L'inondation ventriculaire : (62) (63) (64)

L'extension hémorragique intra ventriculaire est une complication fréquente et grave de l'hémorragie cérébrale, touchant 30 à 50% des patients, dont la survenue est nettement corrélée à la localisation thalamique ou pontique du saignement (figure 51; la rupture étant favorisée par les variations brutales de pression transmurale.

Elle représente un facteur indépendant de surmortalité avec un taux à 30 jours de 43% contre seulement 9%.

La gravité de l'inondation ventriculaire est liée à la survenue d'une hydrocéphalie, soit par effet de masse direct de l'hématome sur les ventricules, soit par caillotage des troisièmes et quatrièmes ventricules, ou parfois par saturation des granulations de

Pacchioni à l'origine d'une hydrocéphalie communicante.



Figure 51: TDM cérébrale montrant un hématome capsulo-thalamique gauche avec inondation ventriculaire. (67)

6.1.2. L'œdème cérébral : (66) (63) (67)

Il apparaît sous forme d'une hypodensité autour de l'hématome, et est souvent responsable d'une majoration de l'effet de masse et d'une détérioration neurologique. Il est présent dès les premières heures, augmente jusqu'à 75% de son volume au cours des premières 24h, et persiste au cours des 2 premières semaines avant de commencer à régresser.

Toute la gravité de l'œdème péri lésionnel réside dans le fait qu'il peut rapidement dépasser le volume de l'hématome d'origine et entraîner un effet de masse supplémentaire favorisant la survenue d'une hypertension intracrânienne (HIC), d'une hydrocéphalie obstructive ou d'un engagement source d'aggravation secondaire. Il impose alors un monitoring de la PIC, au mieux par cathéter intra ventriculaire.

7. Prise en charge des hémorragies intracrâniennes par surdosage d'AVK :

Cas d'hématomes cérébraux :

7.1. Recommandations : (68)

- Il est recommandé en cas d'hématome sous AVK d'arrêter les AVK, d'administrer d'emblée du PPSB (25 UI/kg d'équivalent facteur IX) en association à 10 mg de vitamine K puis de contrôler l'INR à 30 minutes ; si l'INR reste supérieur à 1,5, une nouvelle administration de PPSB sera réalisée «accord fort».
- Il est possible de reprendre les anticoagulants chez un patient porteur de valve mécanique ou d'une fibrillation auriculaire à haut risque embolique. Le délai est de l'ordre de sept à dix jours après la survenue de l'hématome cérébral «accord faible».
- Il est recommandé d'utiliser du sulfate de protamine en cas de survenue d'hématome cérébral sous héparine intraveineuse «accord fort».
- On ne peut recommander la perfusion plaquettaire en cas d'hématome sous antiagrégant plaquettaire sauf en cas de chirurgie programmée «accord fort».
- L'utilisation du facteur VII n'est pas recommandée à la phase aiguë d'un hématome spontané sans trouble de l'hémostase «accord fort».
- Il n'est pas recommandé de réaliser une thrombolyse intra ventriculaire ni une thrombo-aspiration lors des hémorragies ventriculaires «accord fort».
- Il est recommandé de demander systématiquement un avis neurochirurgical devant un hématome du cervelet «accord fort».

- Il est recommandé de réaliser un drainage externe du liquide cébrospinal (dérivation ventriculaire externe) lors d'une hémorragie intra ventriculaire pure compliquée d'hydrocéphalie «accord fort».
- Il est recommandé de demander systématiquement un avis neurochirurgical en cas d'hématome lobaire avec troubles de la vigilance et effet de masse, en particulier si l'hématome est à moins de 1 cm du cortex «accord fort».

7.2. Stratégie hospitalière : (69)

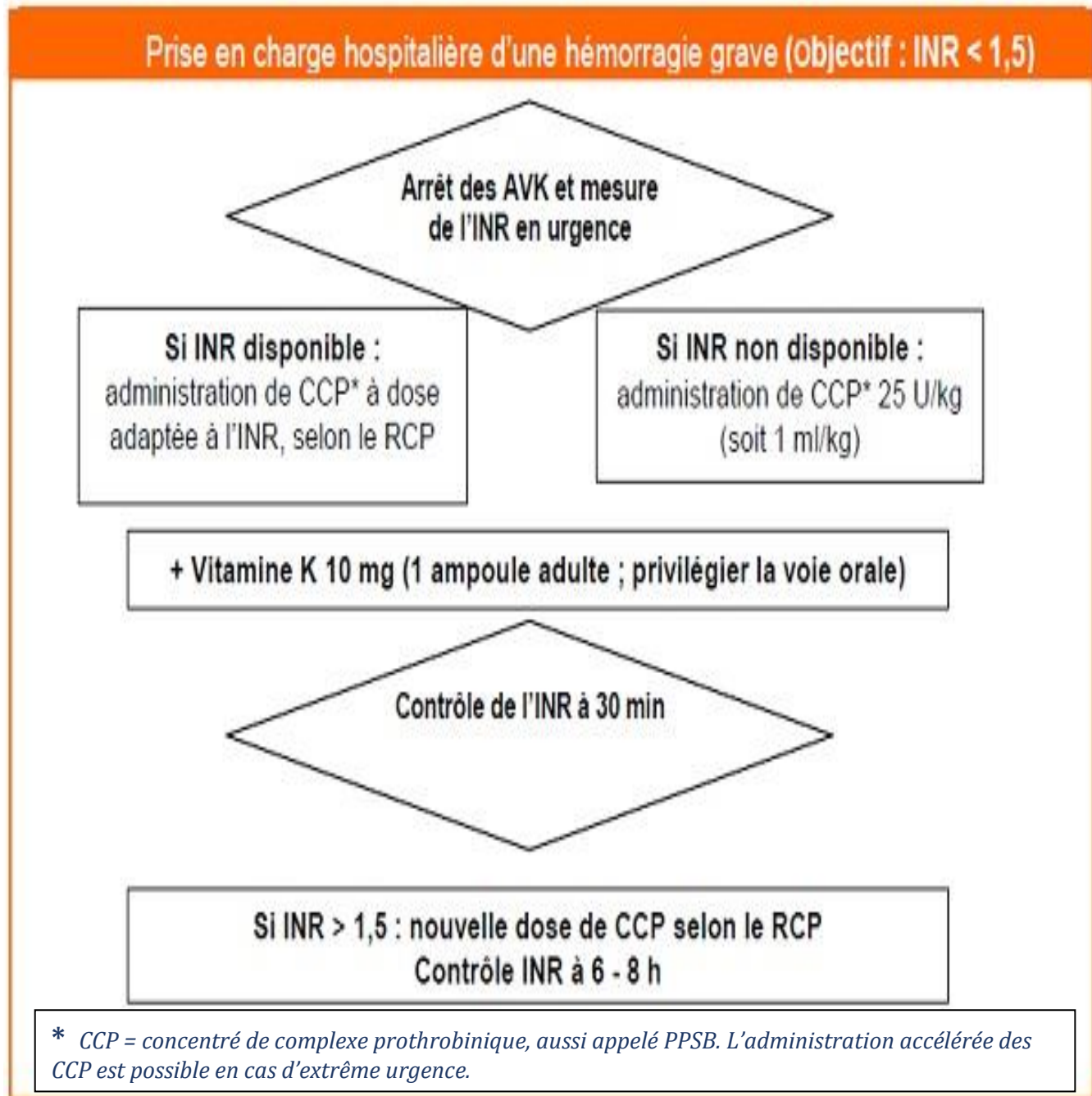


Figure 52 : Conduite à tenir tenant compte de l'INR

En cas de chirurgie ou d'acte invasif urgent, à risque hémorragique et non programmé

- Mesurer l'INR à l'admission du patient et administrer 5 mg de vitamine K.
- Si le délai requis pour l'intervention ne permet pas d'atteindre le seuil hémostatique (**objectif : INR < 1,5 ou < 1,2 si neurochirurgie**) par la seule vitamine K : administrer du CCP selon le RCP et contrôler l'INR avant l'intervention.
- Un contrôle de l'INR est réalisé 6 à 8 h après l'intervention et la prise en charge postopératoire rejoint celle des actes programmés.

CONCLUSION

L'hémorragie intracrânienne est un accident fréquent et inquiétant, qui demeure un véritable problème de santé publique. Son pronostic reste grevé d'une morbidité et d'une mortalité lourde, de ce fait, l'HIC doit être considérée comme une urgence diagnostique et thérapeutique. En revanche, les anti vitamine k restent pour l'instant le traitement anticoagulant de longue durée de référence. Cependant, le prescripteur doit toujours garder en tête le risque imminent de la survenue des complications potentiellement dangereuses au cour des traitements par AVK, un accident hémorragique présumé banal peut avoir des conséquences tragiques. Donc, la contribution de l'information destinée à la fois au médecin et au patient reste un excellent moyen de prévention de ces accidents. L'intérêt d'un carnet d'information et de suivi du traitement sous AVK paraît primordial au même titre d'un suivi régulier de l'INR. Une bonne communication entre médecin et patient, mais également entre médecin spécialiste et médecin généraliste, demeure aussi une des clés d'un suivi de qualité et d'une bonne prise en charge des patients.

Enfin, si les AVK sont encore à ce jour incontournables, il est vraisemblable que les inhibiteurs sélectifs des facteurs de la coagulation seront les nouveaux anticoagulants du futur.

RESUMES

Résumé

Introduction :

Les hémorragies intracrâniennes (HIC) surviennent rarement durant un traitement anticoagulant, mais restent associées à un risque de mortalité élevé.

Les facteurs favorisant de ces hémorragies : l'âge, l'hypertension artérielle (HTA) et l'intensité de l'anti coagulation.

Notre étude se portera sur notre expérience dans la prise en charge des HIC au cours d'un traitement anticoagulant oral.

Méthodes / Matériels :

On a réalisé une étude rétrospective sur 38 patients pris en charge dans notre formation entre 2014 et 2019 pour une HIC au cours d'un traitement par anticoagulant. L'analyse statistique de l'évolution était portée sur la guérison ou le décès croisée avec différentes variables.

Résultats :

L'âge moyen de la population était 62,61ans, avec des extrêmes de 38 et 100 ans. Sur le plan clinique, l'analyse a retrouvé : à l'admission l'état de conscience était normal chez 24 patients, et 14 admis comateux. 12 cas présentaient des valvulopathies. Les signes des déficits neurologiques étaient présents chez tous les patients admis conscients.

Notre étude a retrouvé que 22 patients présentaient une HTA.

Pour tous les patients, le diagnostic de l'hématome était posé par le scanner cérébral, comme résultats ;27 hématomes sous duraux chroniques ,6 hémorragies méningées et 5 hémorragies intra ventriculaires.

Pour le traitement, 13 patients ont été opérés, ils ont connu tous une évolution favorable, 25 patients n'ont pas été opérés avec une bonne évolution sous traitement médical pour 16 d'entre eux, et 9 ont été transférés en réanimation avec 3 décès.

Discussion :

On a pu constater que l'état de conscience à l'admission constitue un facteur pronostic. La présence de l'HTA chez plus de la moitié des cas nous permet de la relier aux principaux facteurs favorisant une hémorragie intracrânienne au cours d'un traitement anticoagulant, ce résultat qui reste le même approuvé par la littérature.

Summary

Introduction:

Hemorrhagic stroke rarely occurs during anticoagulant therapy, but is associated with a high risk of mortality.

The factors favoring these hemorrhages: age, arterial hypertension and intensity of anticoagulation.

Our study will focus on our experience in the management of hemorrhagic stroke during oral anticoagulant therapy.

Methods / Materials:

We performed a retrospective study on 38 patients treated in our training between 2014 and 2019 for Hemorrhagic stroke during anticoagulant therapy. The statistical analysis of the evolution was focused on recovery or death crossed with different variables.

Results:

The average age of the population was 62.61 years, with extremes of 38 and 100 years. Clinically, the analysis found: on admission, the state of consciousness was normal in 24 patients, and 14 admitted comatose. 12 cases presented with valve disease. Signs of neurological deficits were present in all conscious admitted patients.

Our study found that 22 patients presented hypertension.

For all patients, the diagnosis of hematoma was made by brain scan as results 27 intra parenchymal hemorrhage, 6 subarachnoid hemorrhages and 5 intraventricular hemorrhages.

For the treatment, 13 patients were operated, they all experienced a favorable outcome, 25 patients were not operated with a good outcome under medical treatment for 16 of them, and 9 were transferred to intensive care with 3 deaths. .

Discussion:

It has been observed that the state of consciousness on admission constitutes a prognostic factor. The presence of hypertension in more than half of the cases allows us to link it to the main factors favoring intracranial hemorrhage during anticoagulant treatment, this result which remains the same approved by the literature.

ملخص

مقدمة:

نادراً ما تحدث السكتة الدماغية النزفية أثناء العلاج بمضادات التخثر ، ولكنها ترتبط بارتفاع مخاطر الوفاة. العوامل المؤيدة لهذه النزيف: العمر ، ارتفاع ضغط الدم الشرياني (ارتفاع ضغط الدم) وشدة منع تخثر الدم. ستركز دراستنا على خبرتنا في إدارة السكتة الدماغية النزفية أثناء العلاج بمضادات التخثر الفموية. الأساليب / المواد:

أجرينا دراسة بأثر رجعي على 38 مريضاً عولجوا في تدريبنا بين عامي 2014 و 2019 من أجل السكتة الدماغية النزفية أثناء العلاج المضاد للتخثر. ركز التحليل الإحصائي للتطور على التعافي أو الوفاة عبر المتغيرات المختلفة. نتائج:

كان متوسط عمر السكان 62.61 سنة ، بحد أقصى 38 و 100 سنة. سريريًا ، وجد التحليل: عند الدخول ، كانت حالة الوعي طبيعية في 24 مريضًا ، و 14 تم قبولهم في غيبوبة. 12 حالة مصابة بمرض الصمام. كانت علامات العجز العصبي موجودة في جميع المرضى الواعين المقبولين. وجدت دراستنا أن 22 مريضًا يعانون من ارتفاع ضغط الدم.

بالنسبة لجميع المرضى ، تم تشخيص الورم الدموي عن طريق فحص الدماغ كنتيجة ؛ 27 ورم دموي مزمن تحت الجافية ، 6 نزيف تحت العنكبوتية و 5 نزيف داخل البطين. بالنسبة للعلاج ، تم تشغيل 13 مريضًا ، وحصلوا جميعًا على نتيجة إيجابية ، ولم يتم تشغيل 25 مريضًا بنتيجة جيدة تحت العلاج الطبي لـ 16 منهم ، وتم نقل 9 إلى العناية المركزة مع 3 وفيات.

مناقشة:

لقد لوحظ أن حالة الوعي عند القبول تشكل عاملاً تنبؤياً. يسمح لنا وجود ارتفاع ضغط الدم في أكثر من نصف الحالات بربطه بالعوامل الرئيسية التي تفضل النزف داخل الجمجمة أثناء العلاج بمضادات التخثر ، وهذه النتيجة تظل كما هي التي أقرتها الأدبيات

ANNEXES

Annexe 1 :

L'outil de stratification du risque thromboembolique (CHADS 2)

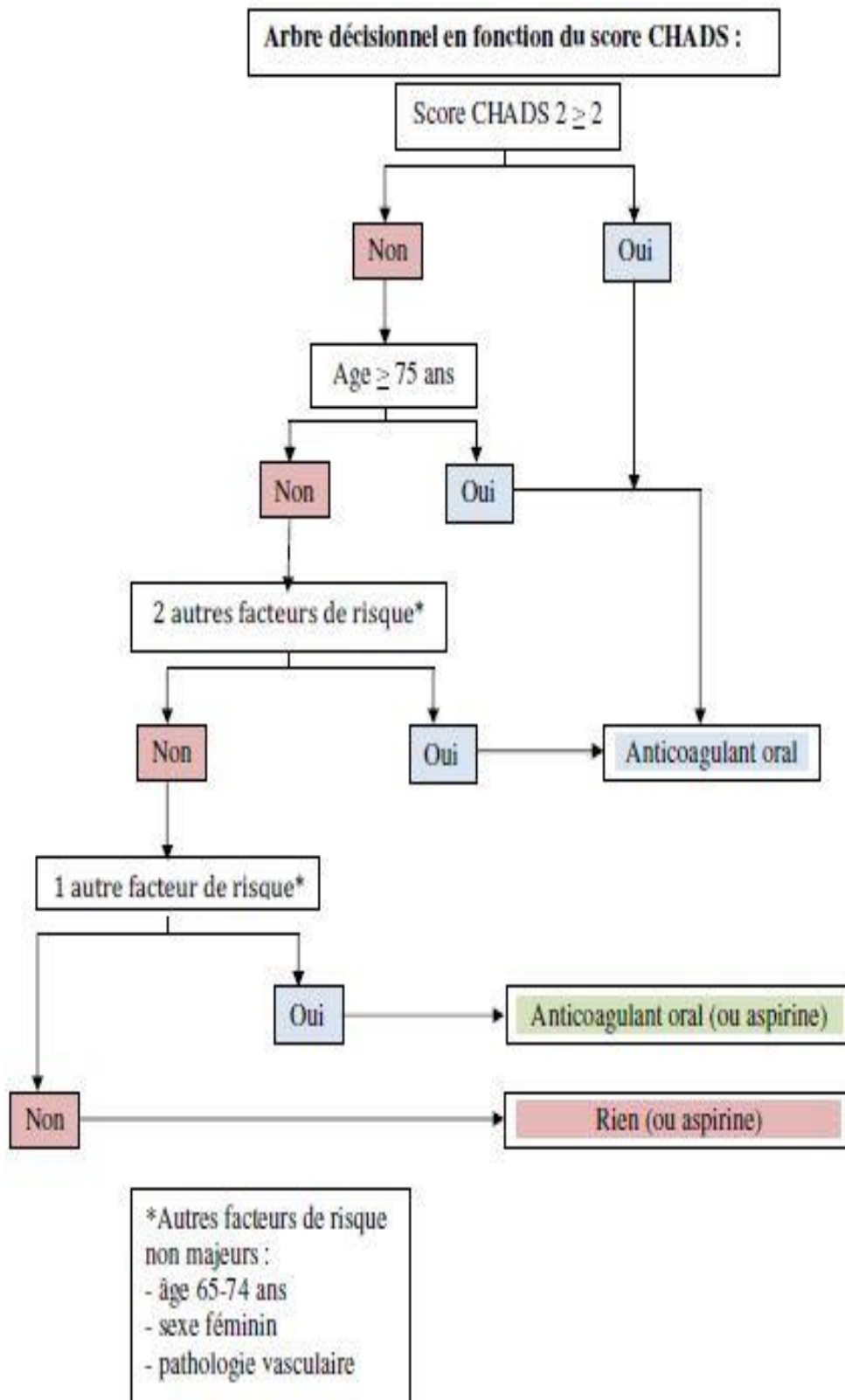
Facteur de risque	Score
Nul	0
C <i>Congestive Heart Failure</i> (Insuffisance cardiaque)	1
H Hypertension artérielle	1
A Age > 75 ans	1
D Diabète	1
S2 <i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	2

Annexe 2 :

L'outil de stratification du risque thromboembolique (CHA2DS2 VASc)

Facteur de risque	Score
Nul	0
C <i>Congestive Heart Failure</i> (Insuffisance cardiaque)	1
H Hypertension artérielle	1
A Age > 75 ans	2
D Diabète	1
S <i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	2
V <i>Vascular disease</i> (artériopathie périphérique, infarctus myocardique, athérome aortique)	1
A Age (65-74 ans)	1
Sc <i>Sexe category</i> (Sexe féminin)	1
Score maximum	9

Annexe 3 :



Annexe 4 :

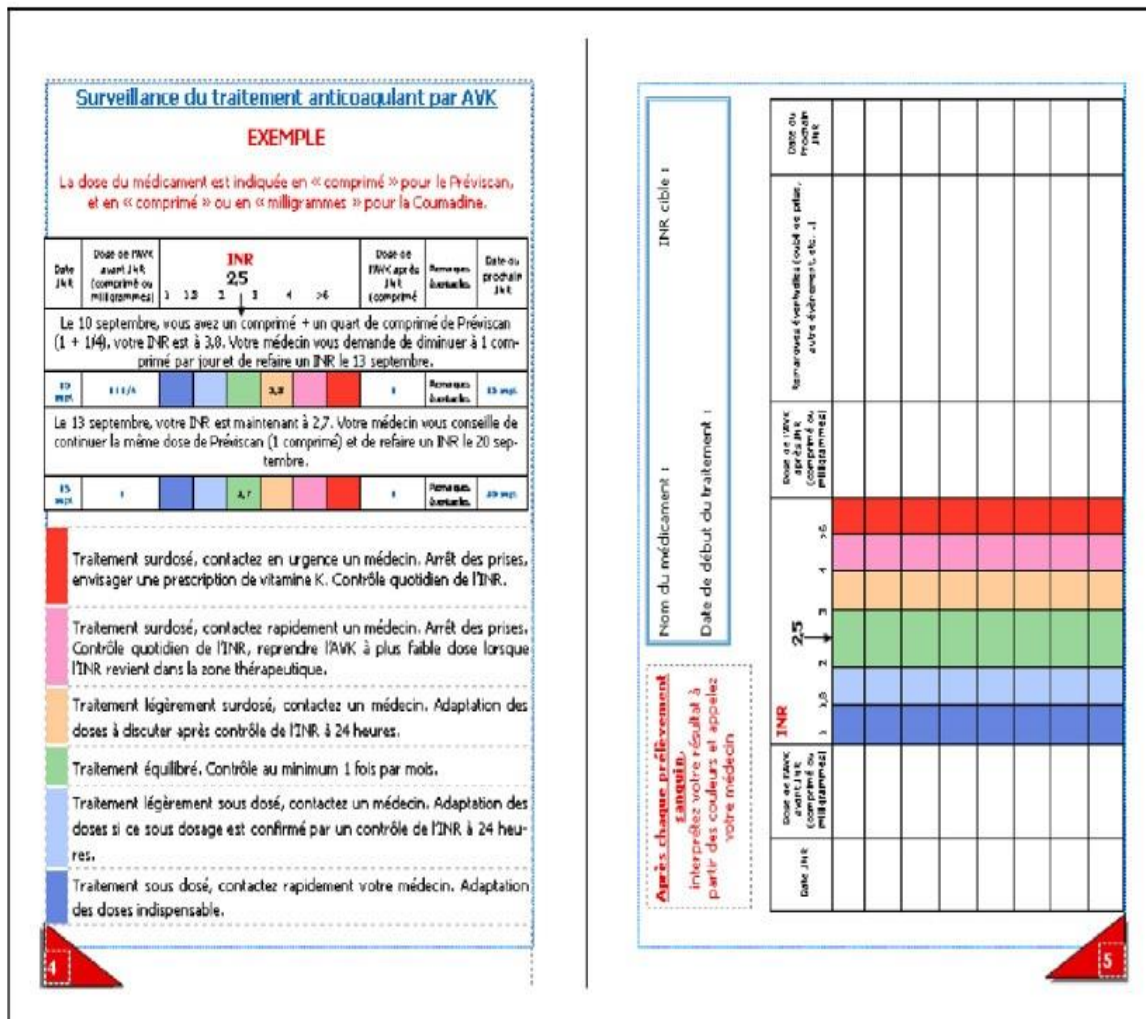


FIGURE 3 Rappel des recommandations de bonne pratique au moment de la décision par le patient (extrait du carnet de suivi de la maladie thrombo-embolique veineuse et du traitement, Version 2009)

Annexe 5 :

**Données indispensables
au suivi de votre traitement**

**Renseignements sur le traitement
(à remplir par votre médecin)**

Nom de l'AVK prescrit :
*Pour plus d'informations sur le médicament qui vous a
 été prescrit, n'oubliez pas de vous reporter à la notice
 contenue dans la boîte de celui-ci.*

Date de début de traitement : Durée prévisible du
 traitement :

Voire INR cible est de :
 Il peut varier de : à :

Autres traitements associés prescrits, doses et
 conseils de votre médecin :

.....

Date	INR	Dose journalière	Remarques / Observations*	Date du pro- chain INR

* Cette case est à votre disposition pour noter un oubli de prise. Elle peut aussi être utilisée par votre médecin pour signaler un traitement ponctuel par un autre médicament, ou tout autre événement.

Annexe 6 :

Outpatient Bleeding Risk Index (OBRI)	
Variable	Points
Age \geq 65 ans	1
Antécédents d'accident vasculaire cérébral	1
Antécédents d'hémorragie gastro-intestinale	1
Infarctus myocardique récent ou hématokrite $<$ 30% ou créatinine sérique \geq 133 μ mol/l ou diabète	1
Risque hémorragique	
Faible	0
Intermédiaire	1-2
Elevé	3-4

Annexe 7 :

Score HAS-BLED		
	Caractéristiques cliniques	Points
H	<i>Hypertension</i> (hypertension artérielle)	1
A	<i>Abnormal renal and liver function</i> (Insuffisance rénale ou hépatique) 1 point chacun	1 ou 2
S	<i>Stroke</i> (Accident vasculaire cérébral ou ischémie cérébrale transitoire)	1
B	<i>Bleeding</i> (Saignement)	1
L	<i>Labile INRs</i> (INR labile)	1
E	<i>Elderly</i> (Age avancé) (âge 65 ans)	1
D	<i>Drugs or alcohol</i> (Drogue ou alcool) 1 point chacun	1 ou 2
	Score maximum	9 points

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Samama MM, Gerotziafaz G. Les nouveaux anticoagulants. Ann Pharm Fr 2007, 65: 85–94. Elsevier Masson.
- [2]. Samama MM. Les nouveaux antithrombotique. La presse médicale 2005 ; 34 :1309–14.
- [3]. Weitz JI, Hirsh J, Samama MM. New anticoagulant drug. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 265–86.
- [4]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rapport thématique. Les anticoagulants en France en 2012. Etat des lieux et surveillance. Juillet 2012
- [5]. Philippe Leger, Jean-Pierre Cambus, Bernard Boneu, Henri Bocalon. The first anticoagulation clinic in France: organisation, promises and difficulties. Sang Thrombose Vaisseaux 2003 ; 15, n° 6 : 288–90
- [6]. Josée Michaud, MD et Laurent Macle, MD. Fibrillation auriculaire : qui anticoaguler et quel agent utiliser ? Société des sciences vasculaires du Québec, novembre 2007
- [7]. Héritier C, N'Guyen A, Cambus JP, Drouet L, Bal dit Solier C. Comment réduire le risque des AVK, Utilisation d'un logiciel de prescription. Rev Prat Gen 2007 ; 21 :42–45
- [8]. Conseils aux malades sous anticoagulants oraux. La revue du praticien. Vol 57. Avril 2007
- [9]. URCAM Ile de France. Surveillance des patients sous anti-vitamine K. Avril 2004. Fédération Française de Cardiologie (FFC) mail : infos@fedecardio.com

- [10]. Isabelle Mahé, Claire Bal dit Sollier, Gerard Duru, Hervé Lamarque, Jean-François Bergmann, Ludovic Drouet. Use and monitoring of vitamin K antagonists in everyday medical practice. French results of the international ISAM study of patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Presse Med* 2006, 35 : 1797-803
- [11]. Anne L. Du Breuil, M.D., and Elena M. Umland, Pharm.D. Outpatient Management of Anticoagulation Therapy. *American Academy of Family Physician* Vol 75 (7) : April 2007
- [12]. Yaïci Azzedine, Parent Florence. Les anticoagulants dans la maladie thromboembolique veineuse : comment réduire le risque thérapeutique ? *Coeur et Vaisseaux* Tome 125-05 : 287-291
- [13]. Hylek EM. Complications of oral anticoagulant therapy : bleeding and non bleeding, rates and risk factors. *Sem Vasc Med* 2003 August ; 3(3) : 271-8
- [14]. Andrew D Blann, David A Fitzmaurice, Gregory Y H Lip. ABC of antithrombotic therapy. Anticoagulation in hospitals and general practice. *BMJ* 2003 Vol 326 : 153-156
- [15]. ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. *Etudes et Résultats* n°398, mai 2005 et *Série Etude et Recherche* n°110, septembre 2011.
- [16]. McCusker J, Bellavance F, Cardin S and al. Detection of older people at increased risk of adverse health outcomes after an emergency visit : the ISAR screenig tool. *JAm Geriatr Soc.* 1999 ; 47: 1229-1237
- [17]. Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, Svardsudd K : Prescription drug use, diagnoses, and healthcare utilization among the elderly. *The Annals of pharmacotherapy.* 2001 ; 35 (9): 1004-9

- [18]. Pire V, Fouriner A, Schoevaerds D, Spinewine A, Swine Ch. Polymédication chez la personne âgée. *Louvain Medical* 2009 ; 128, 7 : 235–240
- [19]. Marieke Torn, Ward L.E, Bollen, Felix J.M.van der Meer ; and al. Risks of oral anticoagulant therapy with increasing age. *Arch Intern Med.* 2005 ; 165 : 1527–1532
- [20]. Palareti G, Hirsh J, Legnani C and al. Oral anticoagulation treatment in the elderly: anested, prospective, case–control study. *Arch Intern Med.* 2000 Feb 28; 160(4):470–8.
- [21]. Malcolm Man–Son–Hing, Andreas Laupacis. Anticoagulant–Related bleeding in Older Persons With Atrial Fibrillation. Physicians' Fears often Unfounded. *Arch Intern Med.* 2003 ; 163 : 1580–1586
- [22]. Siguret Virginie, Gouin Isabelle, Pautas Eric. Anticoagulant therapy in the elderly : special considerations. *Hématologie* 2009 ; 15 (3) : 223–34
- [23]. EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007.
- [24]. Siguret Virginie, Gouin Isabelle, Pautas Eric. Anticoagulant therapy in the elderly : special considerations. *Hématologie* 2009 ; 15 (3) : 223–34
- [25]. Pierre Pouyane, Françoise Haramburu, Jean Louis Imbs, Bernard Bégaud for the French Pharmacovigilance Centres. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000 ; 320 : 1036
- [26]. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med.* 1998 Aug; 105(2):91–9

- [27]. Philip S. Wells, MD; Melissa A. Forgie, MD and al. The Outpatient Bleeding RiskIndex : Validation of a Tool for Predicting Bleeding Rates in Patients Treated for Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. Arch Intern med 2003 ; 163 : 917-92
- [28]. Peter Loewen, Karen Dahri. Risk of bleeding with oral anticoagulants : an updated systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. Ann Hematol (2011) 90 : 1191-1200
- [29]. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest. 2004;126(suppl):204S-233S
- [30]. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatient staking warfarin. Ann Intern Med. 1994;120:897-902
- [31]. HAS. Recommandations professionnelles sur la prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. Avril 200832.
- [32]. Budnitz, D.S., Lovegrove, M.C., Shehab, N., Richards, C.L., 2011. Emergency hospita-lizations for adverse drug events in older Americans. N. Engl. J. Med. 365 (21),2002-2012. Weitz et al., 2004
- [33]. Wester, K., Jönsson, A.K., Spiqset, O., Druid, H., Häqq, S., 2008. Incidence of fataladverse drug reactions: a population based study. Br J Clin. Pharmacol 65 (4),573-579. Matsukawa et al., 2011

- [34]. Stead, L.G., Jain, A., Bellolio, M.F., Odufuye, A.O., Dhillon, R.K., Manivannan, V., et al., 2010. Effect of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with spontaneous intra-cerebral hemorrhage: does medication use predict worse outcome? Clin. Neurol. Neurosurg. 112 (4), 275-281. Castot et Haramburu, 2008
- [35]. Yamashita, S., Kimura, K., Iguchi, Y., Shibasaki, K., 2011. Prior oral antithrombotic therapy is associated with early death in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. Intern. Med. 50 (5), 413-419
- [36]. Nicolini, A., et al., 2002. Intracranial bleeding: epidemiology and relationships with antithrombotic treatment in 241 cerebral hemorrhages in Reggio Emilia. Haematologica 87 (9), 948-956.
- [37]. Cosserat, F., et al., 2009. Estimated cost of oral anticoagulant related intracranial hemorrhages: relevant or irrelevant? Rev. Med. Interne. 30 (7), 646-647
- [38]. McMillian et Rogers, 2009 ; Rocchi et al., 2009 ; Hylek et Magnani, 2008 ; Wani et al., 2005 ; Itabashi et al., 2009 ; Major et Reed, 2009 ; Ahmed et al., 2009 ; Ivascu et al., 2008 ; Albers et al., 2004 ; Diener et al., 2004 ; Mak et al., 2009
- [39]. L. Carlucchia, M. De Pomerolc, D. Laguerrea,b, E. Gimberta, M. Dautheribesa, F. San-Gallia, D. Liguoroa,b, M. Le-Galla, J.-R. Vignesa,* ,
- [40]. Seiller N, Apostu IV, Pavy-Le-Traon A, Arrue P, Lagarrigue J et Geraud G. Hémorragies méningées. Paris : Neurologie, 17-152-A-10, 2002, 17 p. EncyclMédChir.
- [41]. Solère., Pascale. HTA: l'AHA et l'ACC révolutionnent la définition en abaissant la barre à 130/80 mm Hg. s.l. : - Medscape -, 2017
- [42]. L. Carlucci et al. / Neurochirurgie 59 (2013)

- [43]. A. Leblanc et al. Centre régional de pharmacovigilance de Lorraine, hôpital Central, CHRU de Nancy, Service de neurochirurgie, hôpital Central 2013
- [44]. Seiller N, Apostu IV, Pavy-Le-Traon A, Arrue P, Lagarrigue J et Geraud G. Hémorragies méningées. Paris : Neurologie, 17-152-A-10, 2002, 17 p. EncyclMédChir.
- [45]. Solère., Pascale. HTA: l'AHA et l'ACC révolutionnent la définition en abaissant la barre à 130/80 mm Hg. s.l. : - Medscape -, 2017.
- [46]. Mazighi, M. Spécificités de l'AVC du diabétique : épidémiologie, particularités diagnostiques et évolutives . Service de neurologie et centre d'accueil et de traitement de l'attaque cérébrale, hôpital Bichat, Paris. : Correspondances en neurologie vasculaire.
- [47]. Mihaela, RUSINARU. Identification et prevalence des facteurs de risque de l'accident vasculaire cerebral en medecine generale. s.l. : UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1, 2010.
- [48]. Rothwell P.M., Coull A.J., Giles M.F., Howard S.C., Silver L.E., Bull L.M. , et al. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). s.l. : Lancet 2004 ; 363 : 1925. 83.
- [49]. Brott T, Broderick J, Kothari R, Barsan W, Tomsick T, SauerbeckL,et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. s.l. : Stroke 1997;28:1-5.
- [50]. al., Gudmundsson LS et al. Kurth T et. . s.l. : Brit Med J; 341:c3966. Brit Med J;341:c3659., 2010.
- [51]. Vessey M, Painter R, Yeates D. Mortality in relation to oral contraceptive use and cigarette smoking. . s.l. : Lancet; 362 : 185-91., 2003.

- [52]. Gillum LA, Mamidipudi SK, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives : A meta-analysis. . s.l. : JAMA; 284 : 72-8., 2000.
- [53]. Julie Küffer, Andreas Mühl, Marc Morard, Philippe Vuadens. L'hématome sous dural aigu, non traumatique. s.l. : Forum Médical Suisse; 16(37): 774 – 776. EMHMedia., 2016
- [54]. J. Grossac, O. Fourcade, T. Geeraerts. AVC hémorragique aux urgences. 52e congrès national d'anesthésie et de réanimation Médecins
- [55]. Qureshi et MS, Dennis. NEJM 344 (19 p1451, 2001),. s.l. : Stroke 24:796-800, 1993.
- [56]. BLOT, Pierre. Bilan, gestes et transport. Bilan neurologique. Recherche urgence cérébrale.
- [57]. Marie Hervieu. Télé-AVC. . s.l. : Langres, 2015.
- [58]. Dr Thierru Duprez ;. Pathologie vasculaire cérébrale aiguë. université catholique de Louvain.Cliniques universitaires Saint-Luc DES de SPECIALITE NEURORADIOLOGIE. Ulg, 2016.
- [59]. Dr Grégoire Boulouis; Dr Denis Trystram; Dr François Nataf; Dr Christine Rodriguez; Pr Bertrand Devaux; Pr Catherine Oppenheim; Dr Olivier Naggara; Pr Jean-François Meder. HÉMORRAGIE MÉNINGÉE. s.l. : larevuedupraticienVol. 65.,2015.
- [60]. Claassen J et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage : the Fisher scalerevisited,. s.l. : Stroke; 32:2012-20, 2001
- [61]. Serge Bracard. Hématomes intra- cérébraux non traumatiques. Imagerie . CHUNancy – France : s.n., 2009

- [62]. G.Vaz , P. Hantson, P. Goffette, C. Raftopoulos. Anévrismes cérébraux rompus : approche endovasculaire ou chirurgicale. s.l. : Réanimation 13.362-367. ELSEVIER, 2004.
- [63]. L. Velly, N. Bruder, L. Pellegrini. HÉMATOMES INTRACRÂNIENS NON TRAUMATIQUES. Service d'Anesthésie Réanimation 1, Pôle Anesthésie-Réanimation Timone, Centre Hospitalier Universitaire de la Timone, Aix-Marseille Université, 264 rue St-Pierre, 13385 Marseille. : Le Congrès Médecins.Conférence d'actualisation @Sfar.2012.
- [64]. Gérard AUDIBERT, Antoine BAUMANN et Paul-Michel MERTES. HÉMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE ANEVRYSMALE. s.l. : Traité d'anesthésie et de réanimation (édition 2014), 2014
- [65]. Christophe Bezanson. Les accidents vasculaires cérébraux. s.l. : Revue francophone d'orthoptie; RFO 360 No.of Pages 5. ELSEVIER Masson, 2016
- [66]. Nicolas Bruder. Patrick Ravussin. Bruno Bissonnette. La réanimation neurochirurgicale. France : Springer-Verlag, 2007.
- [67]. J.P. Castel. Origine et conséquences de l'hypodensité entourant une hémorragie cérébrale spontanée à la phase aiguë. s.l. : Journal of Neuroradiology. Vol 30, N° 5. pp. 317-325, 2003.
- [68]. D.Pugin; S.Vulliemoz; P.Bijlenga; Y.Gasche . Intérêt du monitoring ECG continu dans la prise en charge de l'hémorragie sous-arachnoïdienne. s.l. : Revue Médicale Suisse, 2014.
- [69]. la revue Sang Thrombose Vaisseaux ([Sang Thromb Vaiss 2008;20 \(N°spécial juillet 2008](#)

أطروحة رقم 21/225

سنة 2021

النزيف الدموي الدماغي أثناء العلاج
بمضادات فيتامين ك

تجربة قسم جراحة الدماغ والأعصاب بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 38 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/06/18

من طرف

السيد تتوح حمزة

المزداد في 03 يوليوز 1993 بالناظور

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

كلمات مفتاحية

نزيف داخل الجمجمة - مضادات فيتامين ك - مضاعفات - عوامل تنبؤية

اللجنة

السيد شوحو عبد الكريم الرئيس

أستاذ في الجراحة العامة

السيد بولهرود عمر المشرف

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد حسبي سمير أعضاء

أستاذ مبرز في الجراحة العامة

السيد عكاشا نعمة أعضاء

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب

السيد أفريشة توفيق أعضاء

أستاذ مبرز في علم الأشعة