



HAL
open science

**Bénéfice du monitoring de l'héparinothérapie par
l'Activated Clotting Time dans le traitement
endovasculaire des hémorragies sous arachnoïdiennes.
Etude pilote. Résultats intermédiaires**

Gilles Corbonnois

► **To cite this version:**

Gilles Corbonnois. Bénéfice du monitoring de l'héparinothérapie par l'Activated Clotting Time dans le traitement endovasculaire des hémorragies sous arachnoïdiennes. Etude pilote. Résultats intermédiaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01734097

HAL Id: hal-01734097

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734097>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2013

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le
cadre du troisième cycle de médecine
spécialisée
Par

Gilles CORBONNOIS

Le 29 octobre 2013

**Bénéfice du monitoring de l'héparinothérapie
par
l'Activated Clotting Time
dans le traitement endovasculaire
des hémorragies sous arachnoidiennes.**

Etude pilote
Résultats intermédiaires

Examineurs de la thèse :

- Monsieur le Professeur AUDIBERT
- Monsieur le Professeur BRACARD
- Monsieur le Professeur LECOMPTE
- Madame le Docteur TOUSSAINT – HACQUARD
- Monsieur le Docteur GETTE

Directeur de thèse

Juges



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY

**Président de l'Université de
Lorraine : Professeur Pierre
MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
 Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -
 François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de
 LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
 Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
 GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques
 LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre
 LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -
 Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -
 Francis PENINGILBERT PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-
 Marie POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER –Denis REGENT -
 Michel RENARD - Jacques ROLAND

René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle
 SOMMELET

Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ -

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Michel BOULANGE –Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Française TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

Remerciements

A notre maitre et président de thèse, monsieur le Professeur AUDIBERT,

Professeur d'Anesthésiologie- Réanimation :

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir encadré au cours de mon master 2. Merci pour votre confiance et de votre disponibilité. J'ai apprécié votre expertise et votre professionnalisme au cours des travaux que nous avons effectués ensemble. J'ai hâte de préparer nos travaux futurs. Merci pour nos discussions scientifiques et professionnelles. Et enfin, je vous remercie chaleureusement de me considérer comme un membre de votre équipe.

A notre maitre et juge, monsieur le Professeur BRACARD,

Professeur de Radiologie :

Votre réputation vous précède. Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse lors de l'élaboration de ce projet de thèse. J'espère avoir, de nouveau, l'honneur de travailler avec vous.

A notre maitre et juge, monsieur le Professeur LECOMPTE,

Professeur d'Hématologie:

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de rendre ce jury international en vous déplaçant depuis Genève.

Merci de m'avoir initié à la recherche en m'accueillant dans votre laboratoire pendant mon master 1 ainsi que d'avoir participé à l'encadrement de mon master 2. J'ai apprécié nos discussions scientifiques sur l'hémostase. Je retiendrai votre disponibilité et vos corrections éclairées. Et merci pour les cours d'anglais...

Au total merci de m'avoir rendu « plus intelligent ». Vous resterez pour moi un exemple de rigueur scientifique.

A notre maitre et juge, madame le Docteur TOUSSAINT- HACQUARD,

Docteur en Pharmacie :

Merci d'avoir accepté de juger mon travail de thèse.

Merci pour ta gentillesse et ta disponibilité permanente. J'ai apprécié tes compétences et ta capacité à rendre, l'hémostase et les tests biologiques, compréhensibles. J'espère que nous continuerons à travailler ensemble.

A notre maitre et juge, Monsieur le Docteur GETTE,

Docteur en Médecine :

Je te remercie de participer au jugement de mon travail de thèse.

J'ai grandement apprécié travailler avec toi et avec l'ensemble des membres de ton équipe. Merci pour ta disponibilité ta gentillesse et tes conseils. Je garderai un excellent souvenir de nos staffs et de nos pauses café.

Enfin je te remercie chaleureusement de m'avoir inculqué une part de ton empathie (la getto-thérapie a de l'avenir)

A ma famille

A mes parents, je vous remercie d'être un exemple à mes yeux.

A mon père : pour avoir toujours cru en moi

A ma mère : pour m'avoir aidé à forger mes armes : « avec la volonté on déplace des montagnes »

A mes beaux parents et à la meilleure chambre d'hôte que je connaisse.

A l'ensemble des membres de ma famille pour m'avoir aidé à grandir sereinement.

A ma princesse... A notre avenir...

A mes amis

Aux Messins pour être toujours présents et disponibles depuis bientôt 20 ans.

A mes co externes pour avoir appréhendé la médecine ensemble.

*A l'ensemble de mes co internes pour avoir participé à rendre ces 5 années d'internat
conviviales.*

A mes maitres, tuteurs, et collègues.

*Je remercie l'ensemble des personnes qui m'ont initié et instruit à la médecine puis à
l'anesthésie- réanimation.*

*La génération spontanée n'existe pas et je vous dois à tous un morceau du docteur en
médecine que je m'appête à devenir.*

Résumé

Introduction : Les deux principales complications du traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens sont thromboemboliques et hémorragiques. La survenue d'une complication thromboembolique est plus importante en cas d'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA). Cette complication est prévenue par l'administration d'héparine non fractionnée (HNF). Les recommandations internationales proposent d'injecter un bolus de 50 à 100UI/Kg d'HNF. Afin de réduire le risque thromboembolique sans augmenter le risque hémorragique, il est recommandé de monitorer l'action de l'HNF au moyen de l'activated clotting time (ACT) mais l'intérêt de ce monitoring, dans cette situation, reste théorique. Néanmoins, nous avons introduit cette technique dans notre pratique courante en octobre 2012.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude de soins courants, de type avant-après. Vingt patients traités par technique endovasculaire pour HSA anévrysmale ont été inclus prospectivement. Ils étaient anticoagulés par l'injection d'un bolus d'HNF suivie d'une perfusion continue d'HNF. La cible d'ACT était comprise entre 250 et 300 s. Ils ont été comparés à un groupe historique de 100 patients traités pour HSA de façon similaire, anticoagulés sans monitoring avec un bolus et une perfusion continue d'HNF adaptée au poids.

Résultats : Le taux de complication était similaire dans les 2 groupes : complication thromboembolique 10% versus 10% ($p=1$) ; complication hémorragique 9% versus 5% (groupe ACT) ($p=1$). Le bolus d'HNF, et la quantité totale d'HNF administrée étaient significativement plus élevés dans le groupe ACT. Ils étaient respectivement de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5) versus 38,8 UI/Kg (IQR 43,3-32,4), ($P<0,0001$), et de 68,5 UI/Kg/h (IQR 87,4-54,4) versus 54,8 UI/Kg/h (IQR 68,8-45,5) ($P=0,029$). Les valeurs initiales d'ACT étaient de 117 ± 8 s. Après l'administration d'un bolus d'HNF de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5), l'ACT mesuré était de 225 ± 85 s. La perfusion continue d'HNF dans le groupe ACT était de 17,9 UI/Kg/h (IQR 19,8-16,5). Elle était significativement plus faible que dans le groupe non monitoré (26,8 UI/Kg/h (IQR 30,7-19,9)) ($P<0,0001$). L'ACT de contrôle était de 182 ± 42 s.

Conclusion : La mise en place d'un monitoring de l'HNF par l'ACT a permis une homogénéisation des pratiques de l'anticoagulation dans la prise en charge endovasculaire des patients victimes d'une HSA. Les objectifs d'ACT étaient difficilement atteints, en raison notamment d'une dispersion importante des valeurs. Les bolus d'HNF injectés sont depuis l'utilisation de l'ACT en accord avec les recommandations internationales.

RESUME	14
<u>1 PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE APPLIQUEE A LA NEURORADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE</u>	<u>19</u>
1.1 ACTIVATION DE L'HEMOSTASE PRIMAIRE	19
1.2 ACTIVATION DE LA COAGULATION	19
1.3 REGULATION NEGATIVE DE LA COAGULATION	20
<u>2 EPIDEMIOLOGIE DU RISQUE THROMBOEMBOLIQUE ET HEMORRAGIQUE DANS LE TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE DES ANEVRYSMES INTRA CRANIENS</u>	<u>22</u>
2.1 LE RISQUE THROMBOEMBOLIQUE	22
2.2 LE RISQUE HEMORRAGIQUE	23
<u>3 STRATEGIE D'ANTICOAGULATION EN NEURORADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE</u>	<u>23</u>
3.1 L'HEPARINE NON FRACTIONNEE (HNF)	23
3.1.1 PHARMACODYNAMIQUE :	23
3.1.2 PHARMACOCINETIQUE APRES ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE	24
3.2 MONITORAGE DE L'ANTICOAGULATION : L'ACTIVATED CLOTTING TIME	25
3.3 POSOLOGIES D'HNF ET CIBLE D'ACT DANS LE TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE DES ANEVRYSMES INTRA CRANIENS	27
3.3.1 L'HNF POUR LE TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE DES ANEVRYSMES INTRA CRANIENS	27
3.3.2 CIBLES D'ACT POUR LE TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE DES ANEVRYSMES INTRA CRANIENS	27
<u>4 MATERIEL ET METHODE</u>	<u>29</u>
4.1 OBJECTIFS DE L'ETUDE	29
4.2 SELECTION DES PATIENTS	29
4.3 PROTOCOLE D'HEPARINISATION PER PROCEDURE ET CIBLES D'ACT	30
4.3.1 COHORTE ACT :	30
4.3.2 COHORTE CONTROLE AVANT L'UTILISATION DE L'ACT :	31
4.4 RECUEIL DES DONNEES	31
4.5 ANALYSES STATISTIQUES	33
<u>5 RESULTATS</u>	<u>34</u>
5.1 RESULTATS DE LA COHORTE CONTROLE	35
5.1.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	35
5.1.2 CARACTERISTIQUE DES HEMORRAGIES SOUS ARACHNOÏDIENNES	35
5.1.3 PERIODE PER PROCEDURE ET GESTION DE L'HEPARINOTHERAPIE	37
5.1.4 COMPLICATIONS	39
5.2 RESULTATS DE LA COHORTE ACT	43
5.2.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION	43
5.2.2 CARACTERISTIQUES DE L'HSA	43
5.2.3 GESTION DE L'HEPARINOTHERAPIE ET MONITORRAGE PAR L'ACT	44
5.2.4 COMPLICATIONS	47
5.3 COMPARAISON DES DEUX COHORTES	48
<u>6 DISCUSSION</u>	<u>53</u>
6.1 CARACTERISTIQUE DES PATIENTS VICTIMES D'UNE HSA AU CHU DE NANCY TRAITES PAR TECHNIQUE ENDOVASCULAIRE ET COMPLICATIONS PER PROCEDURES	54
6.1.1 CARACTERISTIQUE DE LA POPULATION VICTIME D'HSA AU CHU DE NANCY	54
6.1.2 LES COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ENDOVASCULAIRE	54
6.2 EVALUATION DE LA GESTION DE L'ANTICOAGULATION ET DES VALEURS D'ACT	56

6.2.1	LA GESTION DE L'ANTICOAGULATION	56
6.2.2	LES VALEURS D'ACT	57
6.3	LIMITES DE CE TRAVAIL	61
7	ANNEXES	63
8	REFERENCES	65

LISTE DES ABREVIATIONS :

ACT : Activated Clotting Time

AT : Antithrombine

CEC : Circulation Extra Corporelle

DVE : Dérivation Ventriculaire Externe

FT : Facteur Tissulaire

FW : Facteur Willebrand

HCI : Second cofacteur de l'héparine

HNF : Héparine non fractionnée

IQR : Interquartile Range

PL : Phospholipides plaquettaires

TFPI : Tissue Factor Pathway Inibitor

TM : Thrombomoduline

Introduction

En 2002 l'étude International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT)(1) comparait, le clipping chirurgical des anévrysmes intracrâniens rompus au traitement endovasculaire par l'intermédiaire de coils détachables (coiling). Cet essai clinique permit l'inclusion de 2143 patients victimes d'hémorragies sous arachnoïdiennes (HSA). L'ensemble des patients était éligible aux deux techniques. Le coiling était associé à une meilleure survie sans dépendance à 1 an. Depuis cet essai le traitement endovasculaire des anévrysmes cérébraux rompus est devenu, dans la plupart des centres, la technique de référence.

Le coiling n'est pas dénué de complications. Les deux principaux risques induits par le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens sont thromboemboliques et hémorragiques. Le risque thromboembolique global varie de 2% (2) à 28% (3). Le risque thromboembolique clinique est compris entre 3,8% (4) à 6% (5), le risque thromboembolique iconographique est d'environ 50% (6). Le risque d'hémorragie par rupture du sac anévrysmal est lui d'environ 4% (7).

Comme tout traitement endovasculaire, l'abord de l'anévrysme implique l'introduction de cathéters dans la circulation sanguine. Ces « corps étrangers » et les lésions endovasculaires qu'ils génèrent au cours de leurs cheminements sont responsables de l'activation du système hémostatique physiologique. L'anticoagulation a pour objectif de réduire la réponse de ce système au cours de la procédure. Dans le cadre du traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens rompus, le bénéfice de l'anticoagulation est contre balancé par le risque d'aggravation du saignement en cas de surdosage, de rupture de l'anévrysme ou de re-saignement. L'anticoagulation idéale doit être suffisante pour réduire le risque de complication thromboembolique sans augmenter les risques hémorragiques. Pour cela le monitoring de l'anticoagulation générée par l'héparine non fractionnée (HNF) au moyen de l'activated clotting time (ACT) est recommandé par plusieurs sociétés savantes. Néanmoins ces recommandations sont basées sur des opinions d'experts et aucune étude n'a, à ce jour, objectivé un bénéfice du monitoring par l'ACT.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la faisabilité et le respect d'un protocole de monitoring de l'anticoagulation par héparine non fractionnée au moyen de l'ACT dans le traitement angiographique des anévrysmes cérébraux rompus au CHU de Nancy.

1 Physiologie de l'hémostase appliquée à la neuroradiologie interventionnelle

L'utilisation de cathéters pour aborder le sac anévrysmal et les dommages endothéliaux qui en résultent sont responsables de la mise à nu du sous endothélium (8) riche en facteur tissulaire (FT) et en facteur Willebrand (FW)(9). Ces deux protéines initient respectivement la coagulation et l'hémostase primaire.

De façon physiologique l'hémostase primaire et la coagulation sont interdépendantes et se déroulent de manière quasi synchrone.

1.1 Activation de l'hémostase primaire

La liaison des plaquettes au sous endothélium et notamment au FW induit leurs activations. Les plaquettes activées changent de forme et sécrètent le contenu de leurs granules qui participent, entre autre, à l'amplification de l'agrégation plaquettaire et à l'activation de la coagulation. La modification de forme plaquettaire s'accompagne du remaniement des phospholipides membranaires et de l'exposition des phospholipides chargés négativement, sur lesquels vont pouvoir s'arrimer les facteurs de la coagulation par l'intermédiaire du calcium(9).

1.2 Activation de la coagulation

Le FT est, dans cette situation, la voie principale d'activation de la coagulation. Le FT se lie au facteur VII (FVII) et les traces de facteur VII activé (FVIIa) présents dans le sang circulant. Il se produit une activation immédiate du FVII en FVIIa. Le couple FT-FVIIa active, directement et indirectement (par l'intermédiaire du facteur IXa), le facteur X. Le facteur Xa active la prothrombine en thrombine. L'ensemble des réactions se concentre à la surface des phospholipides membranaires (PL) plaquettaires (Figure 1). Les premières traces de thrombine amplifient immédiatement sa propre génération(9), (10) :

- Par le recrutement, l'activation plaquettaire et l'amplification de l'hémostase primaire

- Par l'activation du cofacteur VIII qui va former le complexe ténase (FVIIIa/FIXa/PL/Ca⁺⁺) et amplifier l'activation du FX en FXa.
- Par l'activation du cofacteur V qui va former le complexe prothrombinase (FVa/FXa/PL/Ca⁺⁺) et amplifier l'activation de la prothrombine en thrombine.
- Par l'activation du facteur XI.

Lorsque la concentration de thrombine formée atteint un certain seuil, elle convertit le fibrinogène en fibrine.

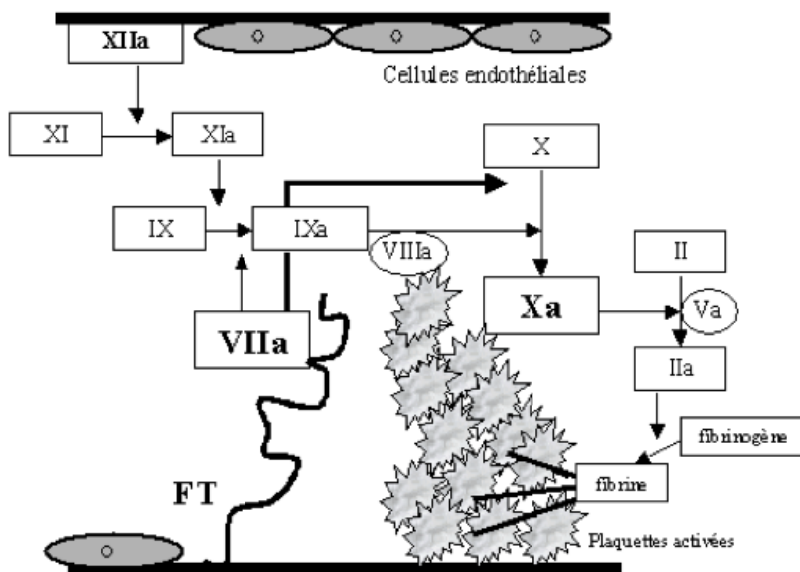


Figure 1 : Cascade de la coagulation après mise à nue du sous endothélium. Le facteur tissulaire se lie au facteur VII. Il se produit une activation immédiate du FVII en FVIIa. Le couple FT-FVIIa active, directement et indirectement (par l'intermédiaire du facteur IXa), le facteur X. Le facteur Xa active la prothrombine en thrombine. L'ensemble des réactions se concentre à la surface des phospholipides membranaires (PL) plaquettaire. D'après Wiel et al. (11)

1.3 Régulation négative de la coagulation

La coagulation est limitée dans le temps et dans l'espace par le flux sanguin qui est responsable de la dilution des enzymes de la coagulation d'une part et les systèmes inhibiteurs physiologiques sous le contrôle de l'endothélium vasculaire d'autre part (9). Les systèmes inhibiteurs physiologiques (Figure 2) sont constitués des serpins et notamment l'antithrombine (AT) qui en est l'acteur principal. Le couple protéine C et S,

et le tissu factor pathway inhibiteur (TFPI) participent également à l'inhibition physiologique de la coagulation.

- L'AT est l'inhibiteur principal de la coagulation. Son action se concentre à la surface de l'endothélium vasculaire où elle se fixe aux héparanes sulfates. Cette liaison induit un changement de conformation de l'AT. Elle est alors capable de lier de façon covalente les facteurs IXa, Xa, XIa, XIIa, IIa et ainsi de les inhiber rapidement de façon définitive. Seuls les facteurs non liés aux phospholipides membranaires, qui s'échappent du caillot, sont inhibés par l'AT. Une fois le complexe AT- facteur de la coagulation formé, il se détache de l'héparane sulfate le laissant disponible pour une nouvelle AT. La liaison de l'héparine à l'AT accélère d'un facteur 1000 l'inhibition des facteurs de la coagulation par celle-ci.
- Le système protéine C et S comprend : La protéine C, une protéine plasmatique dont l'activation est régulée par un récepteur membranaire situé à la surface de l'endothélium vasculaire : la thrombomoduline (TM). La thrombine se fixe à la TM et change de cible enzymatique. Le couple thrombine-TM est alors capable d'activer la protéine C. Une fois la protéine C activée, et avec l'aide de son cofacteur la protéine S, elle inactive par protéolyse les facteurs Va et VIIIa.
- Le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI), premier à entrer en action, forment avec le facteur Xa un complexe qui se fixe sur le binôme FT- FVIIa et qui bloque l'initiation de la coagulation par le FT.
- Le second cofacteur de l'héparine (HCII) est également une serpine capable d'inhiber la thrombine.

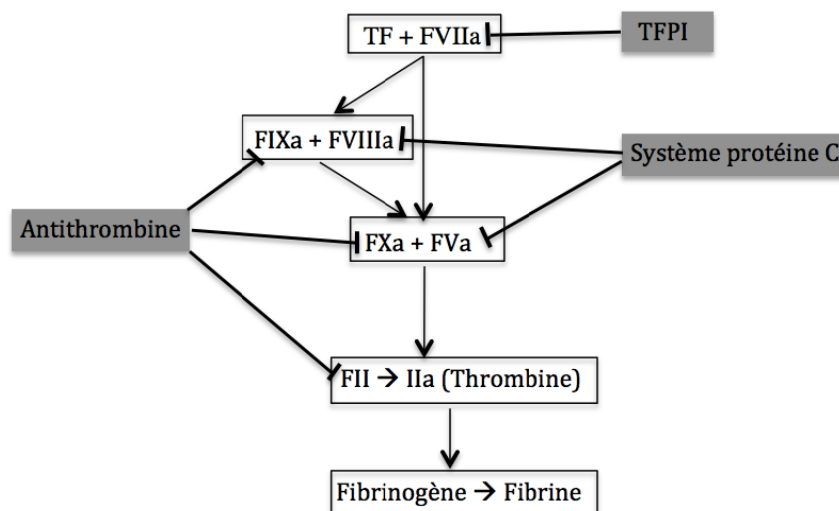


Figure 2 : Régulation négative de la coagulation

2 Epidémiologie du risque thromboembolique et hémorragique dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens

2.1 Le risque thromboembolique

Le risque thromboembolique varie en fonction de la définition utilisée (12). En effet 3 niveaux d'analyse sont possibles : la complication thromboembolique clinique avec apparition d'un déficit neurologique nouveau, la complication thromboembolique per procédure constatée par l'opérateur et qui bénéficie généralement d'un traitement immédiat, et la complication thromboembolique silencieuse diagnostiquée au moyen de l'imagerie cérébrale. Plusieurs études ont estimé le risque thromboembolique. Celui ci est hétérogène et varie selon la définition utilisée et le caractère rompu ou non de l'anévrysme. Il varie de 2% (2) à 28% (3). Dans les séries de *Pierot et al.*(4), *Cognard et al.*(13), *Henkes et al.*(14), et *Park et al.*(15), la survenue d'une complication thromboembolique était respectivement de 12,7%, 11%, 9,1%, 10,4%. Dans la revue de la littérature de *Brilstra et al.*(16), l'incidence d'une complication thromboembolique était de 8,5%. Les complications thromboemboliques responsables d'un déficit neurologique clinique sont plus rares et varient de 3,8% (4) à 6% (5). L'étude CLARITY (17) qui a évalué l'incidence des complications dans la prise en charge neuro radiologique des anévrysmes intra crâniens rompus, objectivait un risque thromboembolique global de 12,5%, avec un sur-risque en cas d'anévrysme supérieur à 10 mm, de collet supérieur à 4 mm, et chez les patients fumeurs. La survenue d'une complication ischémique silencieuse détectée par IRM cérébrale dans les 72 heures post procédure est plus fréquente. Elle est comprise entre 36% (6) et 69% (18). L'incidence des complications thromboemboliques est plus importante en cas d'anévrysme rompu que non rompu, elle est respectivement de 51% versus 30% dans l'étude de *Altay et al.*(6), et de 71% versus 27% dans celle de *Cronqvist et al.*,(19). Quelque soit la définition utilisée, il existe un sur-risque de complication thromboembolique en cas d'anévrysme rompu, qui semble expliqué par l'existence d'une hypercoagulabilité en cas d'HSA (20).

2.2 Le risque hémorragique

L'hémorragie, par resaignement ou rupture du sac anévrismal en cours de procédure, est plus rare. Elle peut être secondaire à divers mécanismes tels que la perforation du sac par le cathéter ou le coil, ou la sur-distension du sac. Dans les séries de *Elijovich et al.*(21), *Renowden et al.*(22), *Doerfler et al.*(23), et *Pierot et al.*(17), la survenue d'une rupture du sac anévrismal était respectivement de 5%, 4,7%, 3%, et 4%. Dans la méta-analyse de *Cloft et al.*(7), la rupture du sac anévrismal per procédure était de 4,1% dans les anévrysmes rompus, et seulement de 0,5 % dans les anévrysmes non rompus. Les traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires augmentent l'importance du saignement en cas de rupture (24). Aux doses recommandées en neuroradiologie interventionnelle, l'HNF ne semble pas augmenter le risque de saignement per procédure (7) ou de resaignement précoce (25).

3 Stratégie d'anticoagulation en neuroradiologie interventionnelle

3.1 L'héparine non fractionnée (HNF)

3.1.1 Pharmacodynamique :

L'HNF est un mucopolysaccharide hétérogène de poids moléculaire compris entre 3000 et 30000 kDA. Son action anticoagulante est principalement médiée par l'antithrombine (AT), inhibiteur physiologique de la coagulation. L'héparine se lie à l'AT et induit un changement de conformation de celle-ci, responsable de l'accroissement de son activité sérine protéase, accélérant de manière significative l'inactivation de la thrombine (IIa) et des facteurs Xa, IXa et XIa. Une fois l'AT liée de façon covalente avec un facteur de la coagulation, l'héparine se dissocie de l'AT et peut catalyser une nouvelle inhibition (26). La liaison de l'HNF à l'AT se fait au moyen d'une séquence pentasaccharidique spécifique. Cette séquence pentasaccharide est présente sur seulement un tiers des chaînes d'héparine (27). Elles sont responsables de la majeure partie de l'activité anticoagulante. Toutes les chaînes possédant la séquence pentasaccharidique ont une activité anti facteur X mais seules les chaînes supérieures à 18 résidus sont capables de réaliser le complexe héparine-AT-thrombine et d'inhiber la thrombine (Figure 3).

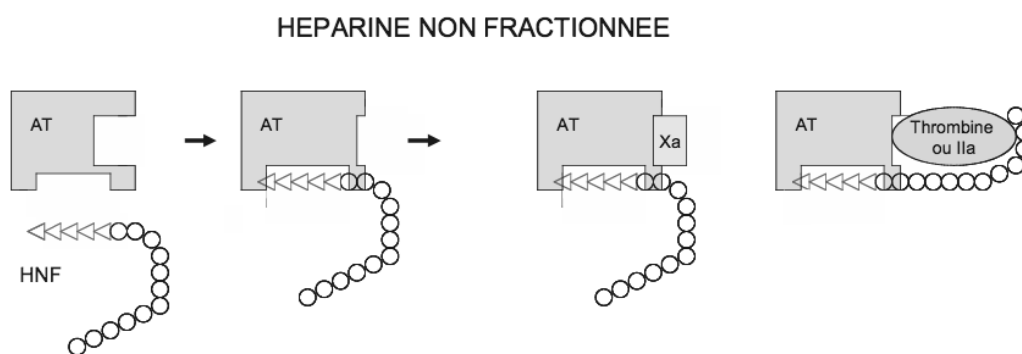


Figure 3 : Mécanisme d'action des HNF d'après T. Kortchinsky et al. (28). L'héparine se lie à l'AT. Un minimum de 18 saccharides est nécessaire à l'inhibition de la thrombine au moyen du complexe HNF-AT-Thrombine

L'HNF a une activité équivalente sur les facteurs IIa et Xa (29). A des concentrations importantes d'HNF, toutes les chaînes potentialisent l'inhibition de la thrombine par l'intermédiaire de l'HCII.

Les autres effets notables non anticoagulants de l'héparine sont l'ostéoporose, la prolifération des muscles lisses et la thrombopénie induite à l'héparine(26).

3.1.2 Pharmacocinétique après administration intra veineuse

Après administration intra veineuse l'HNF se lie à d'autres protéines que l'AT se qui explique sa variabilité interindividuelle. L'HNF a un délai d'action très court.Son élimination se fait principalement par 2 mécanismes (26): le premier, rapide et saturable,implique l'endothélium vasculaire et les macrophages ; le second lent et insaturable, est principalement rénal. La combinaison de ces deux mécanismes d'élimination explique l'aspect non linéaire de courbe dose-réponse après injection d'HNF. Ainsi la demi vie plasmatique de l'HNF est relativement courte mais varie en fonction de la dose administrée(30) (Figure 4).Celle ci est de 30 min pour une dose de 25 UI/Kg, et 150 min pour une dose de 400 UI/Kg (31).

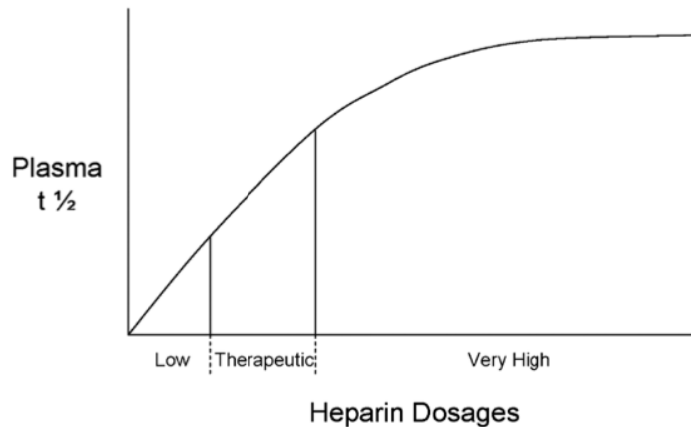


Figure 4 : A faible dose la demi vie plasmatique de l'HNF est courte, l'élimination est principalement assurée par l'endothélium vasculaire et les macrophages. Lorsque la posologie d'HNF augmente la demi vie s'allonge et l'élimination se fait principalement par clairance rénale. D'après Garcia et al. (26)

3.2 Monitoring de l'anticoagulation : l'activated clotting time

Le niveau d'anticoagulation générée par l'HNF est difficilement prévisible (26) et il est recommandé de le monitorer. L'activated clotting time (ACT) est une méthode de monitoring de l'HNF administrée à forte dose par voie intra veineuse, initialement décrite par Hattersley et *al.* en 1966 (32). Cette technique rapide, délocalisée, sur sang total, mesure essentiellement l'activité antithrombine de l'héparine(33). Son principe est simple : 2 mL de sang total sont prélevés et sont mis en présence d'un activateur de la phase contacte de la coagulation (célite ou kaolin). Un petit aimant situé au fond du tube génère un mouvement rotatif qui cesse quand le sang est coagulé. Le moniteur détecte cet arrêt et donne un temps en seconde. Les valeurs normales de l'ACT sont comprises entre 90 et 120s (34).

La grande majorité des études ayant évalué l'intérêt de l'ACT sont anciennes. Elles ont principalement été effectuées en chirurgie cardiaque et en angioplastie coronaire.

Dès 1975 l'ACT a été recommandée pour prédire les besoins d'HNF lors de la circulation extra corporelle (CEC) en chirurgie cardiaque (35). Plusieurs travaux ont observé une variabilité significative des besoins en HNF interindividuels pour atteindre un seuil prédéterminé d'ACT au cours de CEC(36), (37). Toujours en chirurgie cardiaque, d'autres études ont objectivé une diminution importante du saignement et des besoins

transfusionnels per et post opératoires chez les patients ayant bénéficié d'une stratégie d'administration d'HNF monitorée par l'ACT par rapport à ceux dont l'injection d'HNF était empirique (38), (39). La comparaison entre la CEC et la neuroradiologie interventionnelle est limitée : la CEC nécessite des niveaux d'anticoagulation élevés et induit une activation complexe du système hémostatique secondaire à la mise en contact du sang avec le circuit extracorporel (40). Les doses d'HNF généralement recommandées pour la CEC consistent en un bolus de 300-400 UI/Kg (33) suivie d'administrations complémentaires afin de maintenir une cible d'ACT de 450- 480 s (41). Cette valeur cible d'ACT reste largement discutée. Le risque de thrombose du circuit de CEC est prépondérant par rapport au risque hémorragique et l'administration d'HNF est plutôt sur dosée que sous dosée (33).

L'angioplastie coronaire est plus proche physio-pathologiquement des techniques de neuroradiologie interventionnelle que la CEC. Les doses généralement recommandées d'HNF pour l'angioplastie coronaire sont de 70-100 UI/Kg en bolus intra veineux (42). Plusieurs travaux ont cherché à déterminer le niveau idéal d'ACT pour réduire le risque de complication ischémique après angioplastie coronaire. Ainsi dans les séries de *Ferguson et al.* (43), la revue de *Klein et Agarwal* (44), et la méta analyse de *Chew et al.* (45) le niveau idéal d'ACT était respectivement de 250s, 300-350s, et 350-375s. Les recommandations récentes de l'American College of cardiology ciblent un ACT compris entre 300-350s lorsqu'il est mesuré au moyen de l'Hémochron® (42). Une augmentation significative des complications hémorragiques était observée dans l'étude de *Chew et al.* lorsque l'ACT était supérieur à 400s.

Dans tous les cas, lorsqu'une cible d'ACT est choisie, le clinicien doit prendre en compte la variabilité de l'ACT effectué au moyen de l'Hémochron® qui est de 10- 15% (46). De plus l'ACT représente un temps global de coagulation, il est par conséquent sensible à d'autres facteurs que l'héparine. Ainsi, l'ACT est allongé par des éléments tels que hypothermie, l'hémodilution, la dysfonction plaquettaire (médicamenteuse ou non), ou par un excès de sulfate de protamine, sans que cet allongement soit le reflet de l'anticoagulation générée par l'administration d'HNF (33).

3.3 Posologies d'HNF et cible d'ACT dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens

3.3.1 L'HNF pour le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens

l'HNF est un anticoagulant utilisé depuis plus de 50 ans, ses propriétés pharmacodynamique et pharmacocinétique sont parfaitement connues et décrites dans la littérature (26).

L'HNF est injectée par une perfusion intraveineuse qui est le seul mode d'administration permettant une anticoagulation profonde et rapide (47). Le choix de cet anticoagulant est conforté par l'existence d'un antidote, le sulfate de protamine, en cas de saignement (26). Il n'existe aucun consensus sur l'utilisation de l'HNF dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens (12). Néanmoins les spécificités anatomiques de la circulation cérébrale rendent le geste plus long, plus difficile techniquement, et associé à un risque plus important de dissection, de perforation ou de complication thromboembolique que la plupart des autres techniques endovasculaires. L'HNF est l'anticoagulant le plus adapté car il permet une anticoagulation profonde, rapide (47) et réversible par le sulfate de protamine en cas de saignement (26).

Les doses d'HNF utilisées, pour le traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens, varient entre 50UI/Kg et 100UI/Kg en bolus suivies, selon les équipes, par un débit continu (8), (48), (49). La World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology (WFITN) a émis des recommandations en 2006(50). Le protocole utilisé pour cette étude est issu des recommandations internationales.

Malgré ces avantages, l'HNF ne représente pas l'anticoagulant idéal : il existe une grande variabilité interindividuelle et son élimination dépend de la température et est prolongé en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.

3.3.2 Cibles d'ACT pour le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens

Les valeurs cibles d'ACT en neuroradiologie interventionnelle sont, pour la plupart, basées sur des opinions d'experts (8), (50) ou issu de la littérature cardiologique (49). Les quelques études disponibles concernent le placement de stent carotidien. Ainsi, dans une étude rétrospective comprenant 605 patients, *Saw et al.*, (51) objectivaient une

diminution des complications ischémiques, et de la mortalité lorsque l'ACT est compris entre 250s et 299s versus 300-350s. Dans le traitement endovasculaire de l'athérome carotidien, deux études randomisées ont validées une cible d'ACT comprise entre 250s et 300s (52), (53).

Malgré le peu de preuve scientifique, il est recommandé d'obtenir une valeur d'ACT comprises entre 250s et 300s pour le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens rompus ou non(54), (55), (56), (49).

4 Matériel et méthode

4.1 Objectifs de l'étude

Depuis aout 2012 un protocole de gestion de l'héparinothérapie par HNF guidé par l'ACT a été mis en place dans le cadre de la prise en charge endovasculaire des anévrysmes intra crâniens rompus. Dans ce travail nous nous proposons de comparer une cohorte« avant » (cohorte contrôle) à une cohorte après (cohorte ACT) la mise en place du protocole. Dans ce sens nous réalisons une étudepilote, observationnellede type « avant-après ».

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la faisabilité et le respect d'un protocole de monitoring de l'anticoagulation par héparine non fractionnée au moyen de l'ACT dans le traitement angiographie des anévrysmes cérébraux rompus. L'objectif secondaire est de déterminer l'incidence et le type de complication survenant, pendant et au décours d'une procédure endovacuilaire pour le traitement d'un anévrysme intra crânien rompu, au CHU de Nancy.

Le critère d'évaluation principal est le nombre de patients dans la cible d'ACT 250- 300 s au cours de la procédure endovasculaire d'exclusion anévrysmale.

Le critère d'évaluation secondaire est le nombre de patients victimes d'une complication thromboembolique ou hémorragique per procédure et dans les 72 heures suivant la procédure.

Cette étude s'inscrit dans le changement des pratiques cliniques au sein des départements de neuroradiologie et d'anesthésie réanimation du CHU de Nancy, et avec la participation du département d'hémostase biologique du CHU de Nancy.

Aucun examen complémentaire, et aucune thérapeutique supplémentaire ne seront appliqués.

4.2 Sélection des patients

Les critères d'inclusion sont les suivants : patient présentant une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) par rupture d'anévrysme intra crânien, pouvant bénéficier d'une exclusion de l'anévrysme par technique endovasculaire.

Les critères d'exclusion sont la prise d'un traitement anticoagulant avant la rupture d'anévrisme, l'existence d'une coagulopathie, l'âge < 18 ans, le recours à la neurochirurgie hors dérivation ventriculaire externe.

4.3 Protocole d'héparinisation per procédure et cibles d'ACT

4.3.1 Cohorte ACT :

Le protocole d'héparinisation per procédure est disponible en annexe 1.

L'appareil choisi, pour les mesures d'ACT, est L'hémochron®(Gamida).

L'hémostase biologique du patient est vérifiée ainsi que l'absence de prise de traitement anticoagulant. En salle de neuroradiologie interventionnelle un premier ACT en l'absence d'anticoagulation est effectué. L'anticoagulation efficace par administration d'HNF est débutée. Elle consiste en l'injection d'un bolus d'HNF de 70 UI/Kg. Quinze minutes après le bolus un premier contrôle d'ACT est réalisé afin d'adapter la perfusion continue d'HNF.

L'ACT cible est compris entre 250s et 300s.

La perfusion continue d'HNF est adaptée de la façon suivante :

- ACT < 250s, perfusion continue d'HNF 22UI/Kg/h et contrôle de l'ACT toutes les 30 min jusqu'à obtention d'un ACT \geq 250s puis surveillance ACT toutes les 60 min.
- 250s \leq ACT \leq 300s, perfusion continue d'HNF 18UI/Kg/h et contrôle de l'ACT toutes les 60 min.
- ACT > 300s, perfusion continue d'HNF 14UI/Kg/h et contrôle de l'ACT toutes les 60 min.
- ACT > 400s ; pas de perfusion continue pendant 30 min, contrôle de l'ACT à 30 min et adaptation du débit d'HNF selon la nouvelle valeur d'ACT.

En fin de procédure une dernière mesure de l'ACT est effectuée avant arrêt de la perfusion continue d'HNF. En l'absence de saignement per procédure l'héparinothérapie n'est pas reversée par le sulfate de protamine.

En cas de rupture anévrysmale per procédure, l'anticoagulation est reversée par l'administration de sulfate de protamine. La dose de protamine injectée est suffisante pour antagoniser la dose cumulée d'HNF reçue pendant les 2 dernières heures (1 mg de

sulfate de protamine neutralise 100 UI d'HNF) (26). Un contrôle ACT est réalisé 10 min après l'injection de protamine : L'ACT cible est < 150s.

En cas de complication thromboembolique per procédure, le niveau d'anticoagulation est vérifiée, l'ACT doit être supérieur à 250s. Si l'ACT est inférieur à 250s un bolus d'héparine de 35 UI/Kg est réalisé et l'ACT est contrôlé 15 min après afin d'adapter le débit continu d'HNF. La technique de désobstruction est laissée au jugement de l'opérateur. Les moyens disponibles sont la désobstruction mécanique, et l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire du type antiGPIIbIIIa (réopro®), et/ou l'acide acétylsalicylique intra veineux.

4.3.2 Cohorte contrôle avant l'utilisation de l'ACT :

L'HNF était administrée sous la forme d'un bolus intra veineux de 50 UI/Kg suivie d'une perfusion continue de 25 UI/Kg/h. Aucun test de surveillance biologique du niveau d'anticoagulation n'était utilisé.

La stratégie en cas de complication thromboembolique ou hémorragique était identique à celle décrite pour la cohorte ACT

4.4 Recueil des données

Les données recueillies concernent la période pré interventionnelle et la période de 72 heures suivant la procédure endovasculaire.

Les données recueillies sont :

- Pré procédure :
 - *Cliniques* : Age, poids, taille, sexe, score WFNS(57) (Annexe 3), score de Glasgow, tabagisme, antécédents principaux.
 - *Iconographiques* : Nombres et tailles des anévrysmes, diamètre du collet du sac anévrysmal, score de Fisher(58) (Annexe 2), existence de signe iconographique d'HTIC
 - *Gestion de l'HTIC* : nécessité du dérivation ventriculaire externe (DVE)

- Per procédure :
 - *Complications* : Constatation d'une complication thromboembolique ou hémorragique pendant la procédure.
 - *Technique neuroradiologiques*: Nombre de coils, qualité de l'occlusion de l'anévrisme, existence d'une protrusion de coils.
 - *Gestion de l'anticoagulation* : Posologies d'HNF, stratégie de réversion par la protamine, stratégie utilisé lors d'une complication thromboembolique ou hémorragique
 - *Biologiques* : Valeurs des ACT

- Post procédure :
 - Clinique : Score de glasgow, apparition d'un déficit sensitivo-moteur
 - Iconographique : Complication ischémique, ou hémorragique
 - Complication : mise en évidence d'une complication thromboembolique ou hémorragique.

Les principales caractéristiques des patients de la cohorte contrôle et de la cohorte ACT sont détaillées dans le tableau 1.

	Cohorte Contrôle	Cohorte ACT	Valeur de P
Nb de patients	100	20	
Sexe			
F	60 (60%)	13 (65%)	0,8
M	40 (40%)	7 (35%)	
Age	51,4 ± 13,6	50,7 ± 15,5	0,92
HTA	42 (42%)	6 (30%)	0,45
Tabac	55 (55%)	8 (40%)	0,23
WFNS > 2	30 (30%)	4 (20%)	0,42
Fisher > 2	72 (72%)	15 (75%)	1
Taille de l'anévrysme (mm)	7 ± 2,93	5,58 ± 3,28	0,0031
Collet de l'anévrysme (mm)	3,48 ± 1,6	3,47 ± 2,15	0,6

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients de la cohorte contrôle et de la cohorte ACT.

4.5 Analyses statistiques

Ce travail est une étude pilote observationnelle, aucune hypothèse statistique sur la distribution des données n'a été formulée en pré analyse.

L'ensemble des données a été saisi et analysé au moyen du logiciel Graphpad Prism version 6.0.

Pour les données quantitatives, des tests non paramétriques ont été utilisés pour rechercher une différence significative : Test de Mann et Whitney U-test, ou test de Kruskal-Wallis suivi du post test de Bonferroni Dunn.

Pour les données qualitatives un test de Chi 2 a été utilisé.

Pour l'ensemble des tests un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Les résultats sont exprimés en médiane ± écart interquartile (IQR = interquartile range) ou moyen ± écart type.

5 Résultats

La cohorte avant l'utilisation du protocole de gestion de l'héparinothérapie par HNF guidé par l'ACT est appelée « cohorte contrôle ». La cohorte après l'utilisation du protocole est nommée « cohorte ACT »

Les résultats sont partiels. La période d'inclusion de la cohorte ACT est encore en cours au moment de la rédaction de ce travail. Par conséquent, le nombre de patients inclus dans cette cohorte est limité.

Sur la période de 1 janvier 2011 au 31 juillet 2013, 226 patients avaient bénéficié d'un traitement endovasculaire pour HSA secondaire à la rupture d'anévrisme intracrânien au CHU de Nancy.

Pour la cohorte contrôle : 138 dossiers ont été examinés sur la période du 1 janvier 2011 au 31 janvier 2013. Douze patients ont été exclus. Les exclusions étaient secondaires à la prise d'un traitement anticoagulant pour 9 patients ; l'existence d'une cirrhose avec anomalie de l'hémostase pour 2 patients ; une hémorragie méningée secondaire à la rupture d'un anévrisme mycotique pour 1 patient. Vingt patients n'ont pas été inclus car le dossier était introuvable ou dépourvu de la feuille d'anesthésie sur laquelle sont rapportées les doses d'HNF.

Pour la cohorte ACT : sur la période du 1 août 2012 au 31 juillet 2013, 44 patients avaient potentiellement bénéficié d'un monitoring de l'HNF par l'ACT. Douze dossiers étaient non revus car introuvables. Sur les 32 dossiers restant, 25 patients avaient effectivement bénéficié du monitoring de l'HNF par l'ACT. Deux patients ont été exclus car ils prenaient un traitement anticoagulant. Trois patients n'ont pu être inclus du fait de l'absence de dossier d'anesthésie.

Au total 100 patients étaient inclus dans la cohorte contrôle et 20 dans la cohorte ACT. Le schéma d'inclusion est détaillé figure 5.

Cohorte Contrôle

Cohorte ACT

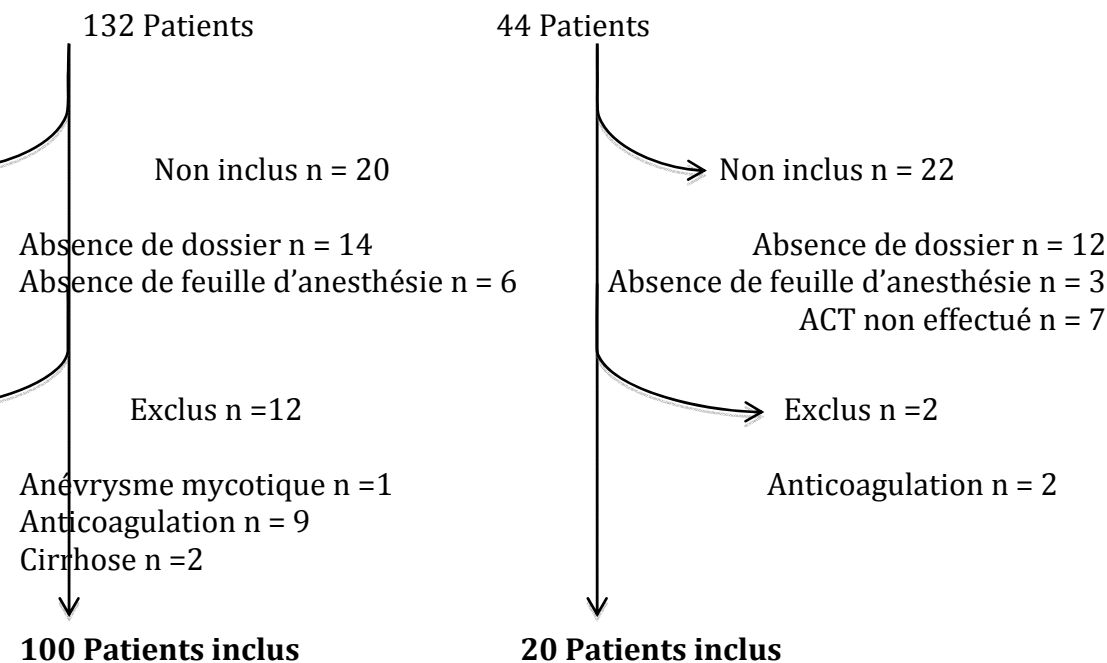


Figure 5 : Schéma d'inclusion de l'étude

5.1 Résultats de la cohorte Contrôle

5.1.1 Description de la population

Cent patients étaient inclus dans cette cohorte. Il y avait 60 femmes pour 40 hommes. L'âge moyen était de $51,4 \pm 13,6$ années. Quarante-sept pourcents des patients n'avaient aucun antécédent médical. L'hypertension artérielle concernait 42% des patients, le tabagisme 55% des patients.

5.1.2 Caractéristique des hémorragies sous arachnoïdiennes

Au moment de la prise en charge hospitalière, le score de Glasgow médian était de 15 (min 3, max 15). La répartition des scores WFNS(57) et des échelles de Fisher(58) sont représentées figure 6. Pour l'échelle de Fisher la répartition était la suivant :

Fisher I n=10 ; Fisher II n=18 ; Fisher III n=10 ; Fisher IV n=62. La distribution du score WFNS était la suivante : WFNS I n=53 ; WFNS II n=17 ; WFNS III n=6 ; WFNS IV n=9 ; WFNS V n=15. Il existait une forte corrélation entre le score WFNS et l'échelle de Fisher ($p < 0,0001$). Une hypertension intra crânienne (HTIC) était constatée à l'imagerie cérébrale dans 41 % des cas. En cas d'HTIC une dérivation ventriculaire externe était mise en place systématiquement.

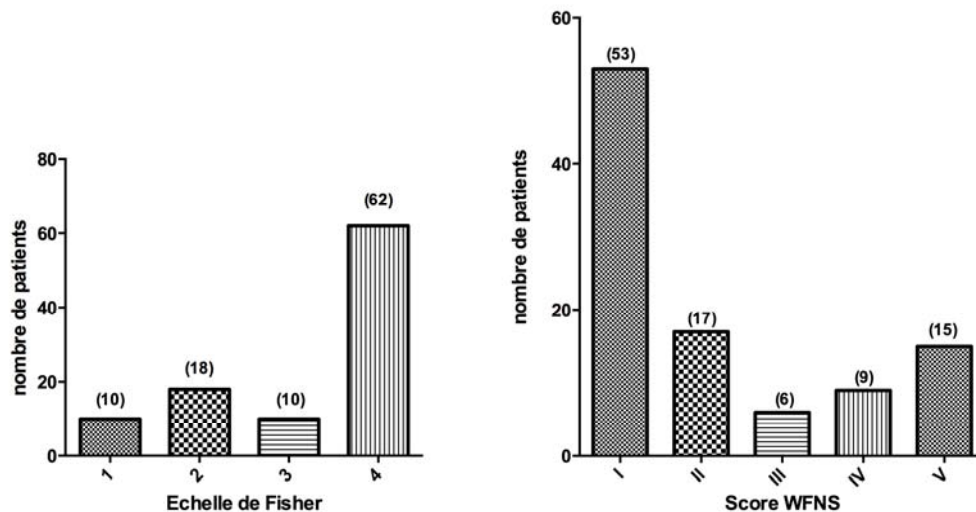


Figure 6 : Répartition de l'échelle de Fisher et du score WFNS dans la cohorte libre

Le délai de prise en charge entre les premières céphalées et le traitement endovasculaire était de $1,6 \pm 2$ jours. Chez 7 patients le début de l'HSA était indéterminé. L'anévrisme intra crânien était unique dans 83% des cas. Lorsque plusieurs anévrysmes étaient constatés, ils étaient le plus souvent aux nombres de 2 (max = 5). La localisation des anévrysmes intra crâniens responsables du saignement était la suivante (Figure 7) : Artères péricalleuses 3% ; Artères communicantes antérieures 21% ; Artères cérébrales antérieures 25% ; Artères cérébrales moyennes 18% ; Artères carotidiennes 16% ; Artères communicantes postérieures 5% ; Artères cérébrales postérieures 1% ; Tronc basilaire 7% ; Artères cérébelleuses postéro inférieurs 4%.

Les anévrysmes avaient un diamètre maximum de $7 \pm 2,93$ mm, et un collet de $3,48 \pm 1,6$ mm.

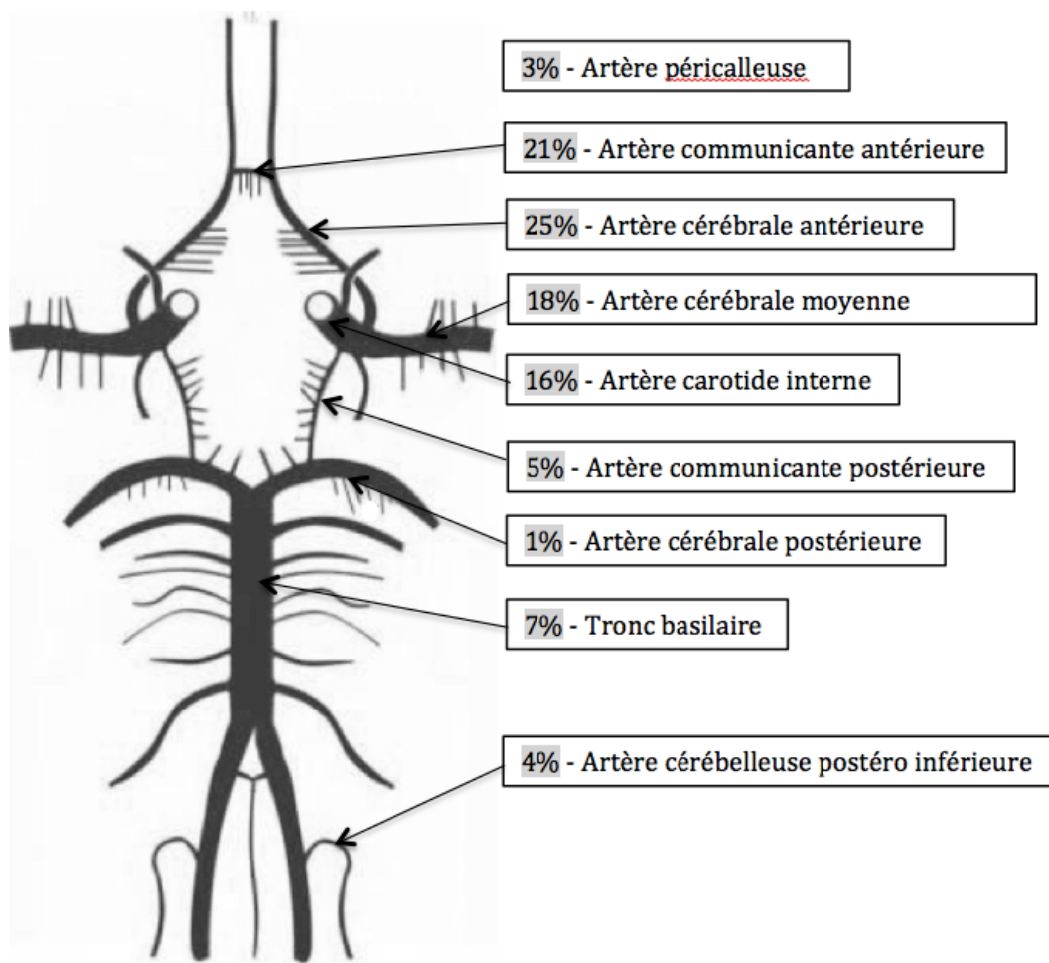


Figure 7 : Localisations des Anévrysmes intra crâniens responsables du saignement chez les patients de la cohorte Contrôle.

5.1.3 Période per procédure et gestion de l'héparinothérapie

La durée de la procédure endovasculaire entre la ponction fémorale et le largage du dernier coils était de 94 ± 34 min. L'occlusion de l'anévrysmes était totale dans 80 % et partielle dans 20% des cas. Le nombre de coils utilisé pour occlure l'anévrysmes était de compris entre 1 et 16 avec une médiane à 5. Il persistait une protrusion de coils dans 5% des cas.

Un bolus HNF était réalisé dans 99% des cas. La dose injectée en bolus était de 38,8 UI/Kg (interquartile range IQR 43,3- 32,4 UI/Kg).Le bolus était suivi d'une perfusion continue d'HNF dans 98% des cas. Le débit de la perfusion continue d'HNF était de 26,8 UI/Kg/h (IQR 30,7- 19,9 UI/Kg/h).Le bolus d'HNF injecté et le débit de la perfusion continue n'étaient pas modifiés par l'âge du patient (Figure 9). La perfusion continue

d'HNF était significativement plus faible que le bolus d'HNF et cela quelque soit l'âge du patient ($p = 0,014$) (figure 8).

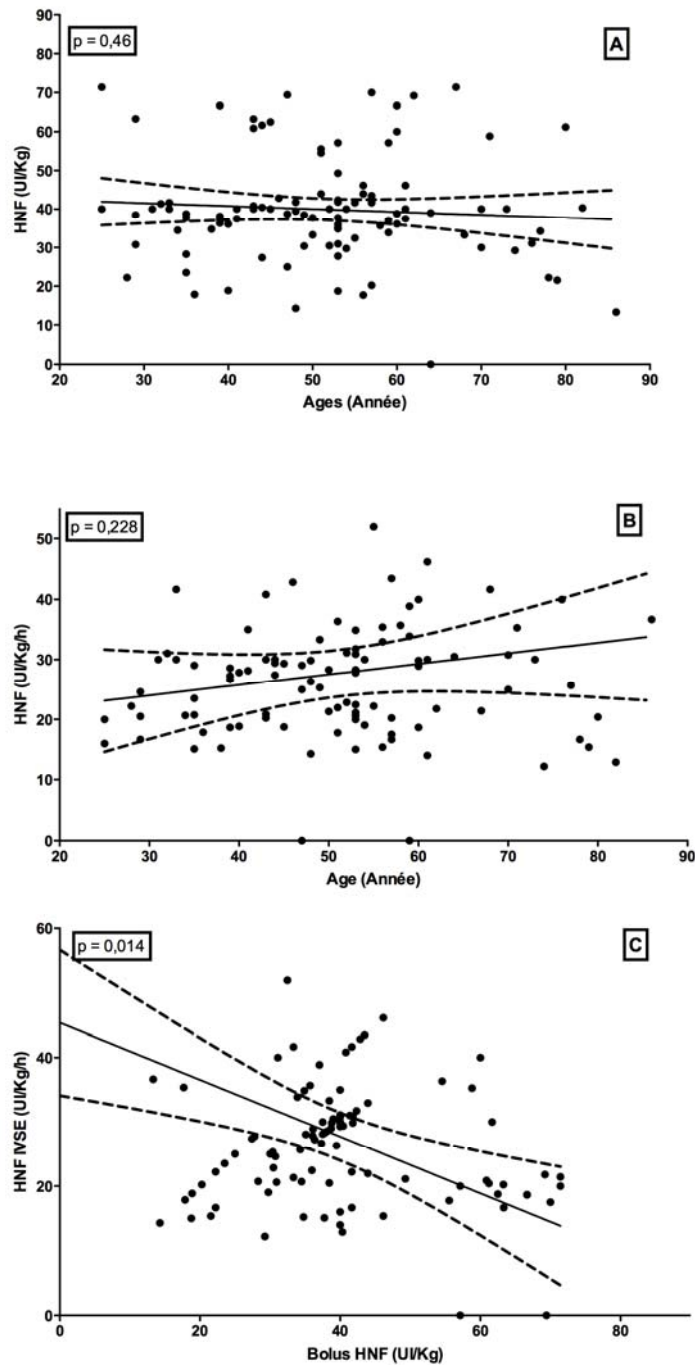


Figure 8 : A = Bolus HNF en fonction de l'âge ; B = Perfusion continue d'HNF en fonction de l'âge ; C = Bolus HNF en fonction de la perfusion continue d'HNF

Le bolus d'HNF était modifié par l'état clinique du patient: celui ci était significativement plus faible lorsque le patient était classé WFNS 3, 4 ou 5 que WFNS 1 ou 2 ($p=0,0436$). Par contre l'existence d'une dérivation ventriculaire externe ou la

gravité scanographique de HSA estimée par l'échelle de Fisher ne modifiaient pas la stratégie d'anticoagulation (Figure 9).

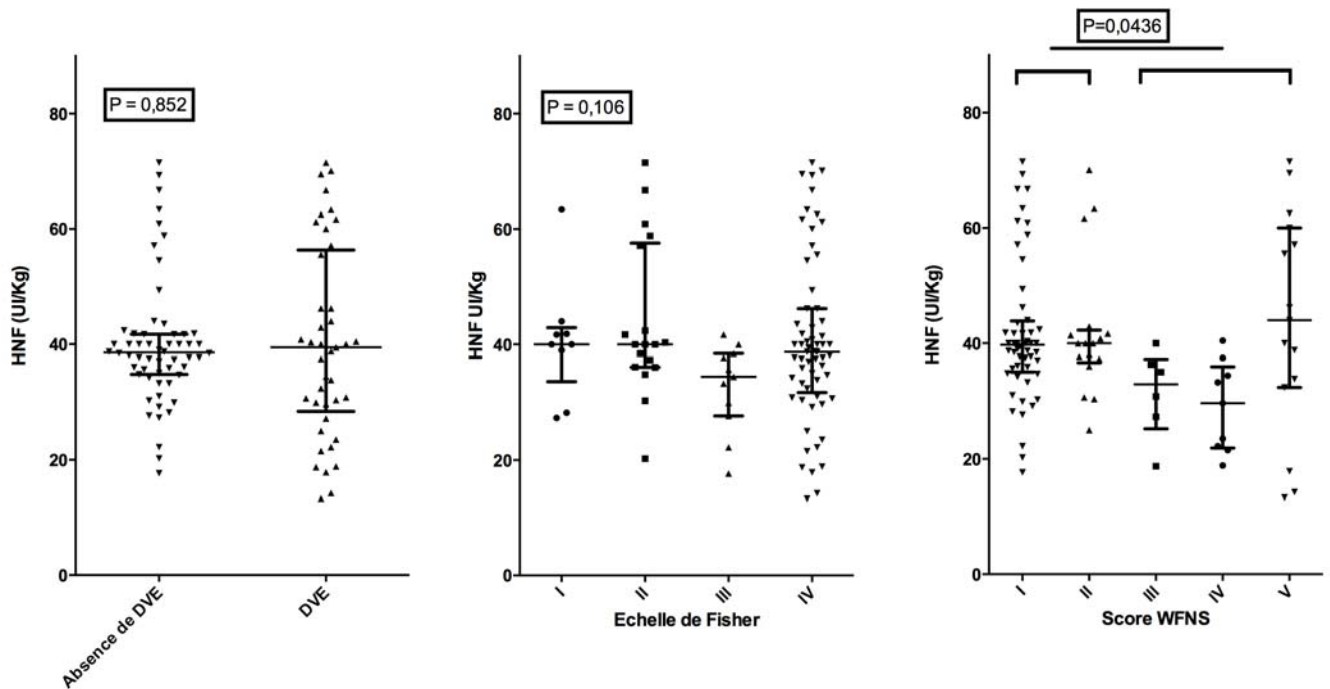


Figure 9 : Bolus HNF en fonction de la présence d'une DVE, de l'échelle de Fisher, ou du score WFNS chez les patients issus de la cohorte Contrôle.

Médiane - écart interquartile.

5.1.4 Complications

Le taux de complications imputable à l'embolisation cérébrale était de 19%.

5.1.4.1 Complications thromboemboliques

Il y avait 10% (n=10) de complications thromboemboliques.

La survenue d'une complication thromboembolique était indépendante des facteurs suivants : l'âge (p=0,79), le sexe (p=0,17) le tabac (40% vs 55%, p=0,33), l'HTA(40% vs 42% p=1), le score WFNS (p=0,3), l'échelle de Fisher (p=0,2), la taille de l'anévrisme (p=0,82), le diamètre du collet de l'anévrisme (p=0,6).

Chez ces patients, le bolus d'HNF et la perfusion continue d'HNF étaient respectivement de 35,4 UI/Kg (IQR 43,6- 29,2 UI/Kg) et 29,4 UI/Kg/h (IQR 43,6- 23,1 UI/Kg/h). Ils n'étaient pas différents par rapport à ceux réalisés chez les patients indemnes de complications (Figure 10).

Quatre-vingt pourcents des complications thromboemboliques (n= 8) étaient constatées en per procédure. La stratégie de désobstruction la plus employée était l'administration intra veineuse d'antiGPIIb/IIIa (Reopro®) associée à l'injection d'acide acétylsalicylique dans 62,5% des cas (n=5). Dans 2 cas, elle consistait en l'administration d'antiGPIIb/IIIa seul; dans 1 cas en l'administration d'aspirine associée à une manœuvre de désobstruction mécanique. Chez 2 patients, la complication thromboembolique était suspectée en post procédure par l'examen clinique et confirmée par l'imagerie cérébrale.

Dans cette cohorte, 2 patients ont été traités par mise en place de flow diverter stent dans le cadre d'anévrisme disséquant. Ces 2 patients ont été victimes d'une complication thromboembolique.

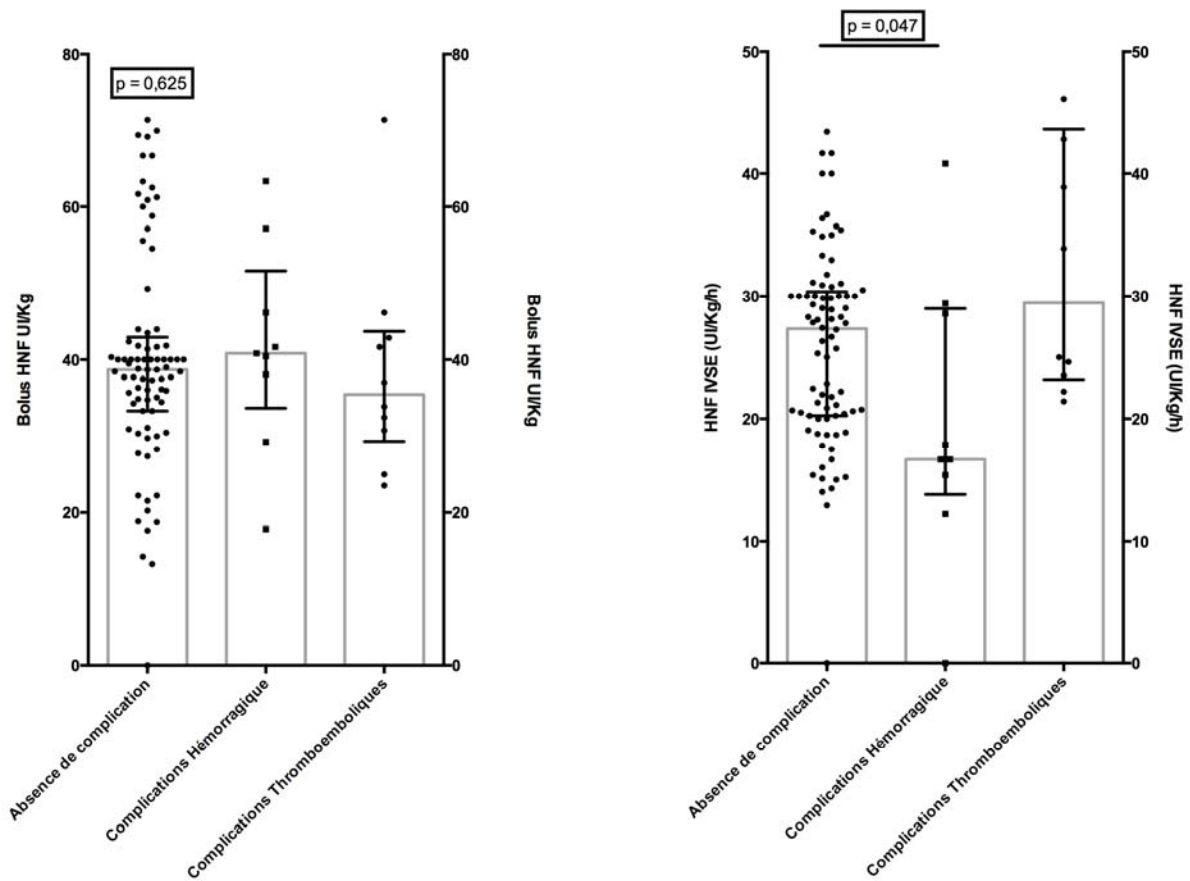


Figure 10 : Bolus et perfusion continue d’HNF en fonction de la survenue d’une complication hémorragique ou thromboembolique chez les patients de la cohorte contrôlée.

Médiane - écart interquartile.

5.1.4.2 Complications hémorragiques

Il y avait 9% de complications hémorragiques, 8 femmes et 1 homme (n=9).

La survenue d’une complication hémorragique était indépendante des facteurs suivants : l’âge (p=0,57), le sexe (p=0,07), le tabac (p=1), l’HTA (p=0,72), le score WFNS (p=0,75) l’échelle de Fisher (p=0,47), le diamètre du collet de l’anévrisme (p=0,82).

La taille maximale de l’anévrisme était significativement plus petite chez les patients victime d’une complication hémorragique que chez les patients indemnes de complication (p=0,034) (figure 11).

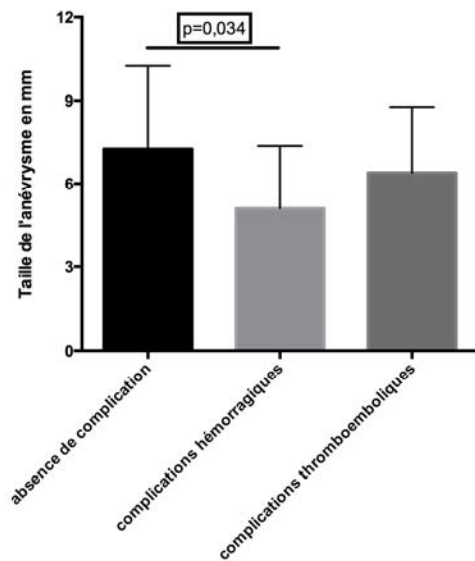


Figure 11 : Taille maximale des anévrysmes en millimètres chez les patients de la cohorte contrôlée ; Moyenne – écart type.

Chez les patients victimes d'une complication hémorragique, le bolus d'HNF et la perfusion continue d'HNF étaient respectivement de 40,8 UI/Kg (IQR 51,4- 33,5 UI/Kg) et 16,6UI/Kg/h (IQR 29- 13,7 UI/Kg/h). Le débit de la perfusion continue d'HNF était significativement plus faible que chez les patients indemnes ($p=0,047$) (figure 10).

Dans 78%des cas (7 patients sur 9), la complication hémorragique était constatée en per procédure. En cas de saignement per procédure, du sulfate de protamine était administré systématiquement. La dose de sulfate de protamine administréeétait de 46,2 UAH (unité anti héparine)/Kg (IQR 66,6- 35,7)(figure 12).

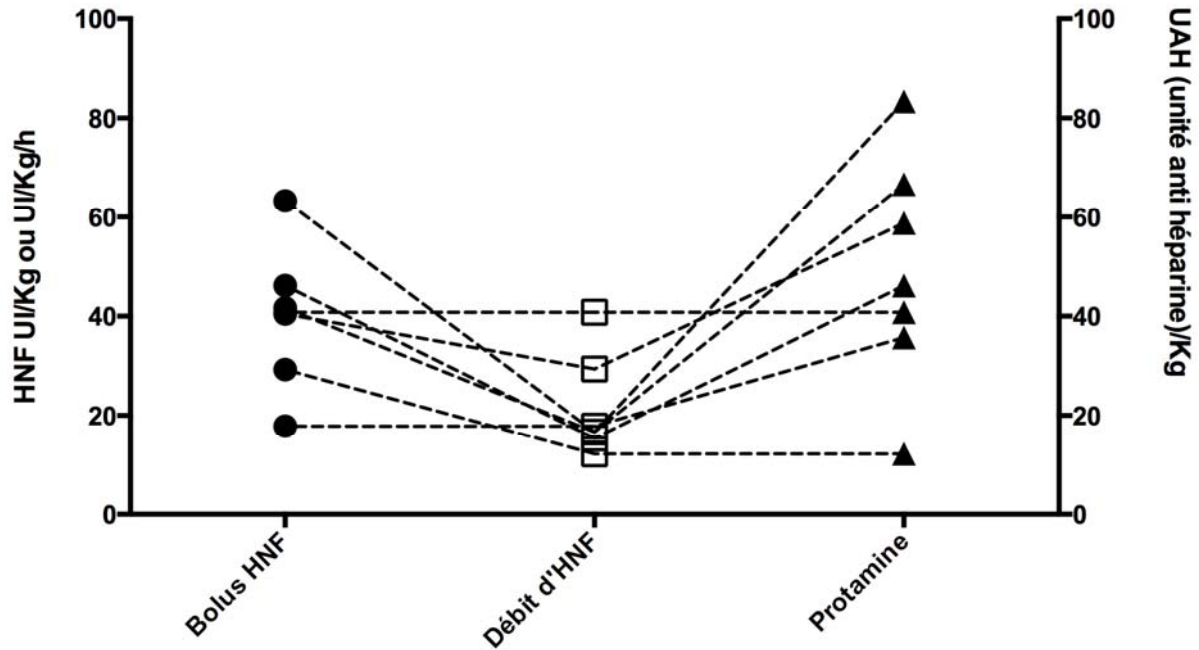


Figure 12 : Dose de protamine administrée en fonction du bolus d'HNF et du débit continu d'HNF chez les 7 patients de la cohorte contrôlevictimes d'une complication hémorragique per procédure.

Dans 22% des cas (n=2) une complication hémorragique était visualisée en post procédure lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale.

5.2 Résultats de la cohorte ACT

5.2.1 Description de la population

Vingt patients étaient inclus dans cette cohorte, il y avait 13 femmes pour 7 hommes. L'âge moyen était de $50,7 \pm 15,5$ années. 60 % des patients n'avaient aucun antécédent médical. L'hypertension artérielle concernait 30% des patients, le tabagisme 40% des patients.

5.2.2 Caractéristiques de l'HSA

A la prise en charge le score de Glasgow médian était de 15 (max 3, min 15), le score WFNS était réparti comme suit : WFNS I n=13 ; WFNS II n=3 ; WFNS III n=1 ; WFNS IV n=1 ; WFNS V n=2. La distribution pour l'échelle de Fisher était la suivante : Fisher I

n=2 ; Fisher II n=3 ; Fisher III n=6 ; Fisher IV n=9. Une HTIC était objectivée dans 30% des cas (n=6), une DVE était alors systématiquement mise en place.

Les anévrysmes intra crâniens responsables de HSA pour ces 20 patients étaient localisés de la façon suivante : Artère communicante antérieure 25% (n=5) ; Artère cérébrale antérieure 25% (n=5) ; Artère cérébrale moyenne 25% (n=5) ; Artère carotide interne 20% (n=4) et Artère communicante postérieure 5% (n=1). Dans 80% des cas l'anévrysme intra crânien était unique. Le diamètre de l'anévrysme était de $5,58 \pm 3,28$ mm, la taille du collet de l'anévrysme était de $3,47 \pm 2,15$ mm.

5.2.3 Gestion de l'héparinothérapie et monitoring par l'ACT

La durée de la procédure était de 104 ± 54 min.

La gestion de l'héparinothérapie et les valeurs d'ACT sont représentées figure 13.

Un ACT pré héparinisation était effectué dans 75 % des cas (n=15), sa valeur était de 117 ± 8 s.

Le bolus d'HNF était de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4- 61,5 UI/Kg). 13 patients avaient un bolus compris entre 65 - 75 UI/Kg, 3 patients entre 60 - 65 UI/Kg et 4 patients inférieur à 50 UI/Kg

Chez 35% des patients (n=7) un ACT post bolus était réalisé, il était de 225 ± 85 s. Aucun patient n'avait une valeur d'ACT comprise entre 250s à 300s.

- 5 patients avaient une valeur d'ACT inférieure à 250 s :
 - o 3 patients avaient un bolus d'HNF compris entre 65 - 75 UI/Kg, les valeurs d'ACT étaient de 188 s, 201 s et 214 s.
 - o 1 patient avait un bolus d'HNF de 63 UI/Kg, l'ACT était de 129 s.
 - o 1 patient avait un bolus d'HNF de 35 UI/Kg, l'ACT était de 139 s.
- 2 patients avaient une valeur d'ACT supérieure à 300 s. Le bolus d'HNF était de 74,4 UI/Kg et 70,4 UI/Kg. Les valeurs d'ACT étaient respectivement de 320 s et 352 s.

La perfusion continue d'HNF était de 17,9 UI/Kg/h (IQR 19,8- 16,5 UI/Kg/h). Un ACT de contrôle après le début de la perfusion d'HNF était réalisé dans 95% des cas (n=19). La durée entre le début de la perfusion continue d'HNF et cetACT était de 43 ± 35 min. La valeur de l'ACT était de 182 ± 42 s. Aucun patient n'était dans la cible de 250 à 300 s.

Dix-huit patients avaient une valeur d'ACT inférieure à 250 s et 1 patient une valeur d'ACT supérieure à 300 s.

Ce contrôle d'ACT entraînait une modification du débit continu d'HNF dans 60% des cas. Cette modification consistait systématiquement à une augmentation de la perfusion continue d'HNF qui était majorée de 3,9 UI/Kg/h (IQR 6,9- 3 UI/Kg/h).

En fin de procédure, avant l'arrêt de la perfusion continue d'HNF, un ACT était réalisé dans 50% des cas (n=10). Il était de 168 ± 24 s, la totalité de ces patients avaient un ACT inférieur à 250s.

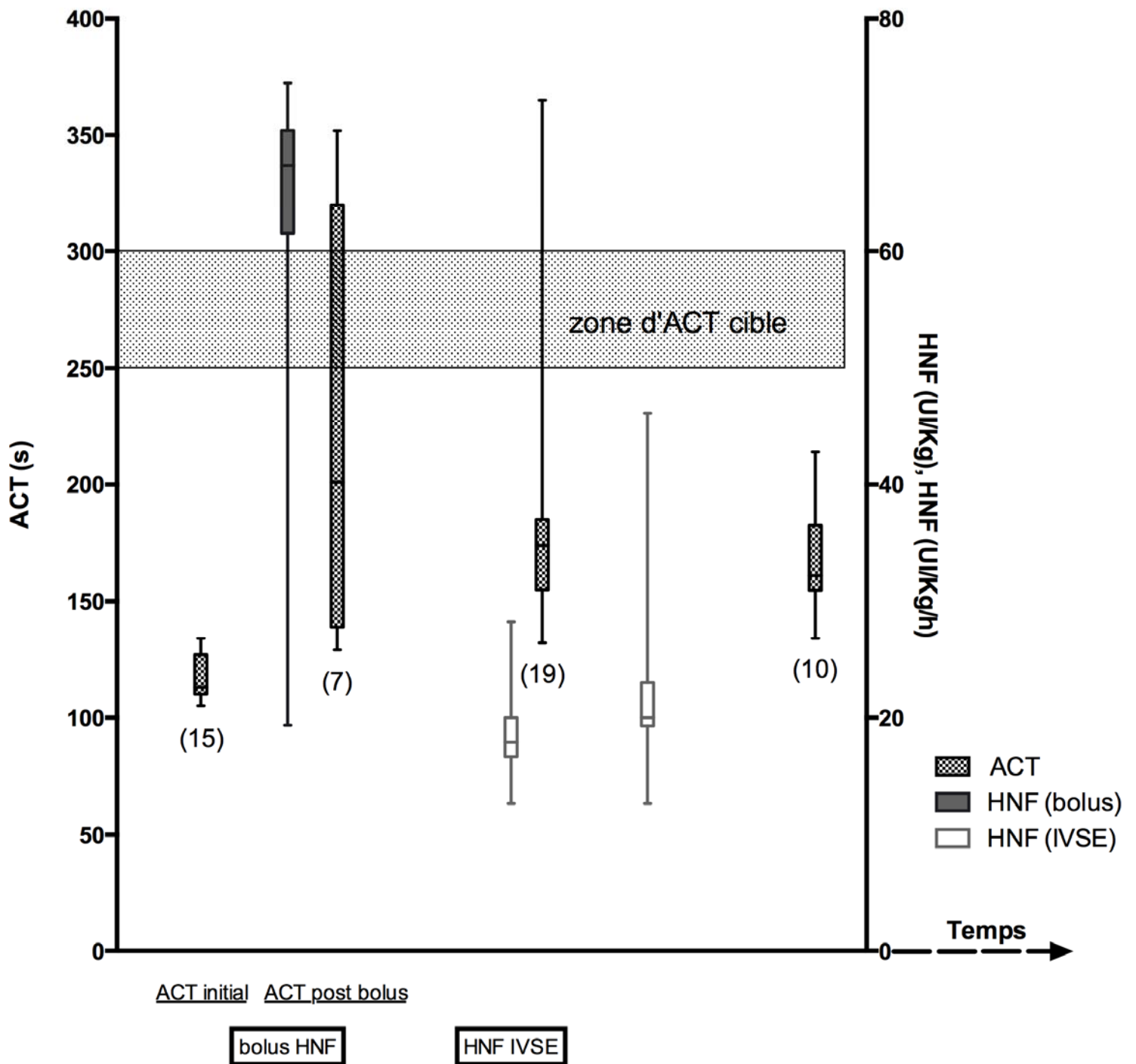


Figure 13 : Valeur des ACT mesurés en fonction du bolus d'HNF et de la perfusion continue d'HNF chez les patients de la cohorte ACT.Représentation en box plot

5.2.4 Complications

Sur les 20 patients, il y avait 10% de complications thromboemboliques et 5% de complications hémorragiques.

5.2.4.1 Complications thromboemboliques

Les patients victimes d'une complication thromboembolique étaient au nombre de deux. Le premier était une femme 26 ans. Elle n'avait pas d'antécédent médical et n'était pas tabagique. L'ACT initial était non réalisé, un bolus de 23 UI/kg était injecté et une perfusion continue d'HNF à 23UI/Kg/h débutée. 20 min après le début de la perfusion continue d'HNF, l'ACT de contrôle était mesuré à 143 s. la perfusion continue était augmenté à 27 UI/Kg/h et 20 min après l'ACT était de 134 s. Un bolus complémentaire de 7 UI/Kg était injecté et le débit continu d'HNF augmenté à 28,5UI/Kg/h. Une heure et 50 min après ces modifications une thrombose du collet de l'anévrysme était visualisée, l'ACT de contrôle était de 752 s. La stratégie de désobstruction consistait en l'administration antiGPIIb/IIIa (réopro®). L'évolution était favorable avec régression du thrombus, au réveil la patiente était asymptomatique (score de Glasgow=15, absence de déficit sensitivomoteur).

Le second patient était une femme de 61 ans, elle était tabagique. L'ACT initial était de 132 s. Un bolus de 19UI/kg était injecté, il n'y avait pas de contrôle de l'ACT post bolus, la perfusion continue d'HNF initiale était de 14UI/Kg/h. Une heure et 50 minutes après le début de la perfusion continue d'HNF l'ACT était mesuré à 148 s, le débit était augmenté à 19UI/Kg/h. Il n'y avait pas de nouvelle mesure d'ACT. La procédure s'est compliquée d'une migration de coils avec génération d'une thrombose. Le coils était récupéré par technique endovasculaire. A J3 post procédure la survenue d'une crise d'épilepsie motivait la réalisation d'un scanner cérébral qui visualise un accident vasculaire ischémique constitué du corps calleux.

Chez ces deux patientes le bolus d'HNF était significativement plus faible que chez les patients indemnes de complication ($p=0,005$).

5.2.4.2 Complications hémorragiques

Une patiente de 69 ans, hypertendue était victime d'une complication hémorragique. Chez cette patiente l'ACT initial était de 113 s. Le bolus d'HNF injecté était de 70 UI/Kg, l'ACT de contrôle post bolus était de 352 s. La perfusion continue d'HNF initiale était de 13 UI/Kg/h. Une heure et 30 minutes après le début de la perfusion survenait une hémorragie secondaire à la rupture de l'anévrisme. L'ACT était de 206 s, 1000 UI de sulfate de protamine était injecté, l'ACT post protamine était de 111 s.

Le saignement se tarissait après une occlusion partielle de l'anévrisme au moyen d'un coils. Le scanner cérébral post procédure immédiate objectivait une majoration de l'HSA qui justifiait la mise en place d'une DVE. L'évolution était favorable, au réveil le score de Glasgow était de 15, il n'y avait pas de déficit neurologique.

5.3 Comparaison des deux cohortes

Il n'y avait pas de différence entre la cohorte libre et la cohorte ACT pour les données suivantes : l'âge, le sexe, l'HTA, le tabac, le score WFNS, l'échelle de Fisher, la tailles du collet des anévrysmes, le fréquence des complications thromboemboliques ou hémorragiques (Tableaux 1 et 2)

La taille maximale des anévrysmes était significativement plus petite dans la cohorte ACT que dans le cohorte libre ($p=0,0031$)

Dans la cohorte ACT, Le bolus HNF était significativement plus élevé ($p<0,0001$) et le débit continu d'HNF significativement plus faible ($p<0,0001$) que dans la cohorte libre (figure 14) (Tableau 2).

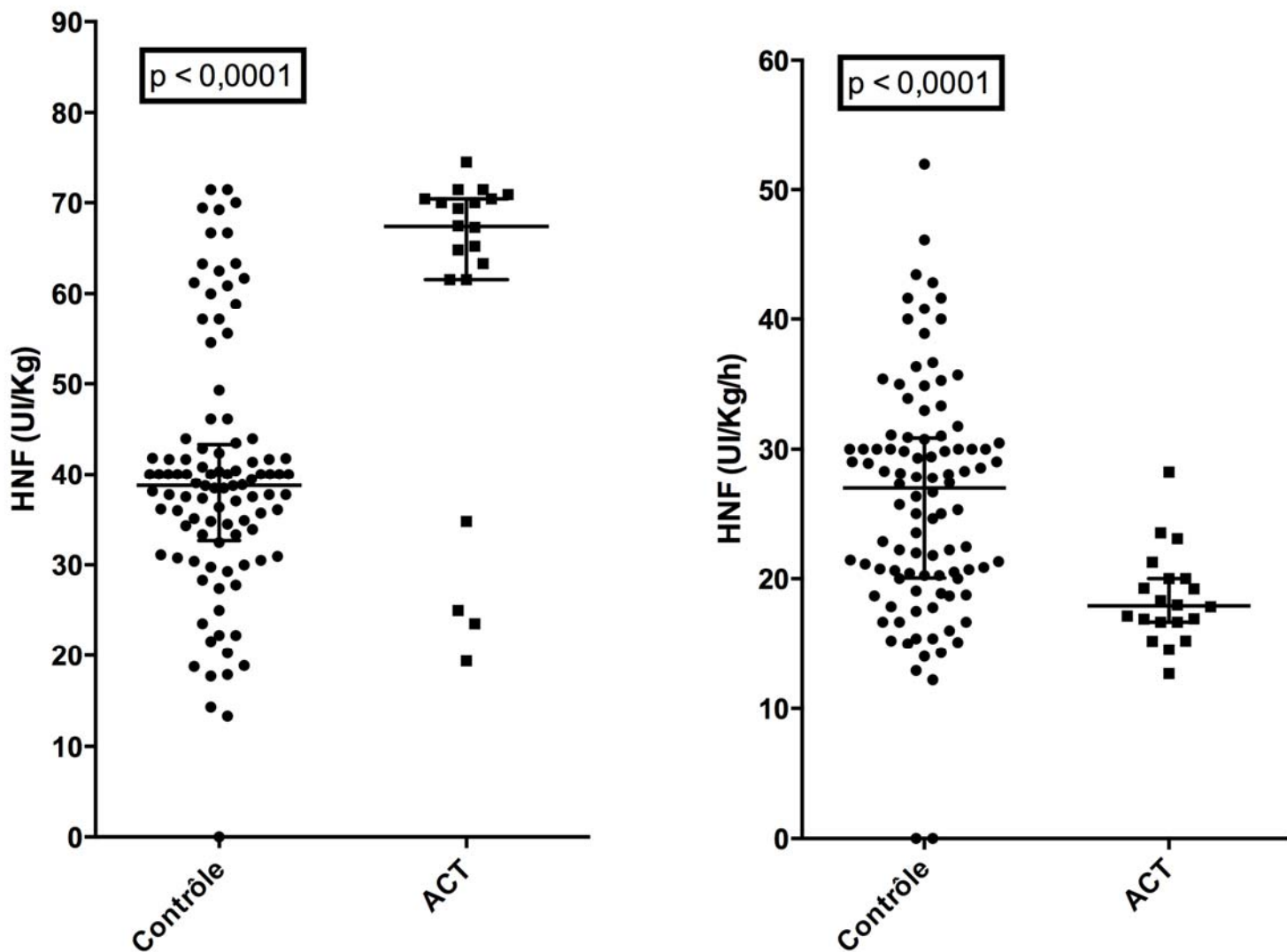


Figure 14 : Comparaison du bolus d'HNF et du débit continu d'HNF entre la cohorte libre et la cohorte ACT.

Médiane - écart interquartile.

De façon à comparer les posologies totales d'HNF administrées entre la cohorte libre et la cohorte ACT nous avons, pour chaque patient, additionné le bolus d'HNF injecté à la quantité d'HNF administrée en débit continu pendant la durée de la procédure et rapporté cette somme à la durée de la procédure (heure) et au poids du patient(kilogramme).

$$\begin{aligned}
 & HNF\ Total\ \left(\frac{UI}{Kg\ h}\right) \\
 & = \frac{\left[\left(HNF\ bolus\ \left(\frac{UI}{Kg}\right) + HNF\ IVSE\ \left(\frac{UI}{h}\right) * \frac{Durée\ IVSE(min)}{60} \right) * \frac{60}{durée\ IVSE\ (min)} \right]}{poids\ (Kg)}
 \end{aligned}$$

Ainsi nous avons obtenu pour chaque patient une quantité totale d'HNF administrée en UI/Kg/H. La quantité totale d'HNF dans la cohorte contrôle et la cohorte ACT étaient respectivement de 54,8 UI/Kg/h (IQR 68,8- 45,5 UI/Kg/h) et 68,5 UI/Kg/h (IQR 87,4- 54,4 UI/Kg/h), elle était significativement plus importante dans la cohorte ACT (p=0,029) (Figure 15) (Tableau 2).

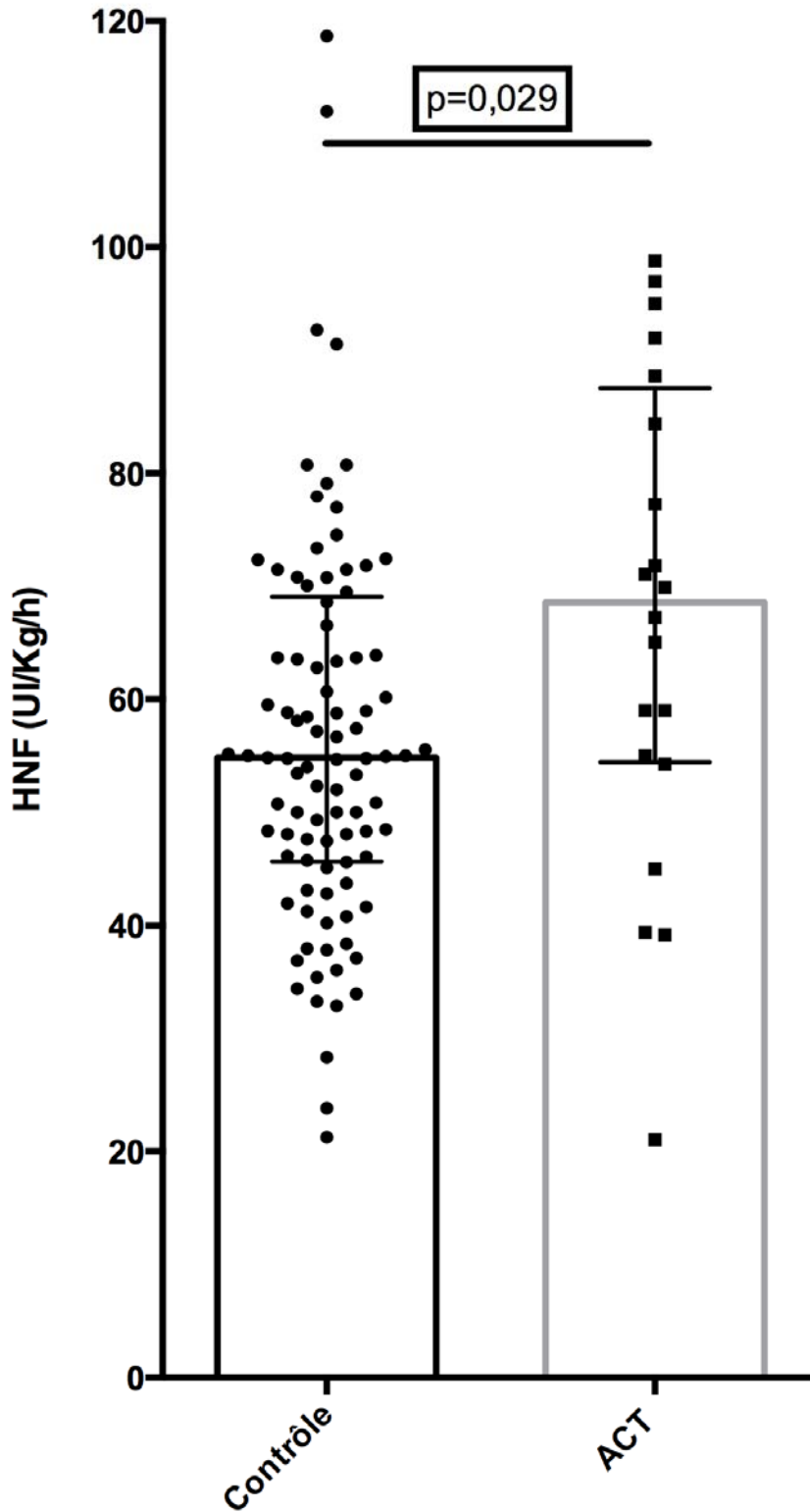


Figure 15 : Quantité totale d'HNF administrée pour chaque patient en UI/Kg/h. Comparaison entre la cohorte Contrôle et la cohorte ACT.

Médiane - écart interquartile.

	Cohorte Contrôle	Cohorte ACT	Valeur de P
Nb de patients	100	20	
Bolus HNF (UI/Kg)	38,8 (IQR 43,3-32,4)	67,3 (IQR 70,4-61,5)	< 0,0001
HNF IVSE (UI/Kg/h)	26,8 (IQR 30,7-19,9)	17,9 (IQR 19,8-16,5)	< 0,0001
Quantité Totale HNF (UI/Kg/h)	54,8 (IQR 68,8-45,5)	68,5 (IQR 87,4-54,4)	0,029
Complication thromboembolique	10 (10%)	2 (10%)	1
Complications hémorragique	9 (9%)	1 (5%)	1

Tableau 2 : Héparinothérapie au cours de l'embolisation et complications thromboemboliques et hémorragiques.

Médiane - écart interquartile. IQR = interquartile range

6 Discussion

Cette étude pilote est réalisée au CHU de Nancy, un centre expérimenté dans la prise en charge des patients victimes d'une HSA par rupture d'anévrisme intra crânien. Son expertise en neuroradiologie interventionnelle est reconnue et environ 120 patients par an bénéficient d'un traitement endovasculaire pour HSA.

Ce travail permet :

- D'évaluer les pratiques d'anticoagulation par l'HNF dans la prise en charge des HSA par rupture d'anévrisme intra crânien, ainsi que la modification de ces pratiques secondaires à la mise en place d'un protocole d'héparinothérapie guidé par l'ACT.
- D'évaluer la fréquence des complications thromboemboliques et hémorragiques des patients victimes d'une HSA et traités par coling au CHU de Nancy.

Les résultats principaux sont les suivants :

- L'adhésion au protocole de monitoring de l'HNF par l'ACT est mauvaise car 25% des patients n'ont pas bénéficié d'ACT.
- Dans la cohorte ACT, le bolus d'HNF était conforme aux recommandations internationales dans 80 % des cas.
- Dans la cohorte ACT, la perfusion continue d'HNF était conforme au protocole dans 95% des cas.
- Les incidences des complications thromboemboliques et hémorragiques dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens rompus au CHU de Nancy sont en accord avec celles décrites dans la littérature.

Les résultats présentés dans cette thèse sont des résultats intermédiaires. Le nombre de patients inclus est, à ce jour, insuffisant et ne permet pas de conclure sur un éventuel bénéfice de l'ACT dans cette situation.

6.1 Caractéristique des patients victimes d'une HSA au CHU de Nancy traités par technique endovasculaire et complications per procédures

6.1.1 Caractéristique de la population victime d'HSA au CHU de Nancy

L'âge moyen des patients victimes d'une HSA est de 50 ans (59), (60). L'HSA secondaire à une rupture d'anévrisme intra crânien est une pathologie à prédominance féminine, la proportion de femme se situe entre 60 et 70% (61). Les facteurs de risque communément admis sont l'HTA et le tabagisme (62). La population décrite dans ce travail est en accord avec ces données épidémiologiques : l'âge moyen des patients étaient de 51,4 ans dans la cohorte contrôle et 50,7 ans dans la cohorte ACT ; Il y avait 60% de femmes dans la cohorte contrôle et 65% dans la cohorte ACT ; l'HTA était respectivement de 42% et de 30% ; le tabagisme de 55% et de 40%.

Les formes graves d'HSA définies par un score WFNS > 2 (60) étaient de 30% dans la cohorte contrôle et de 20% dans la cohorte ACT. Ces chiffres sont assez proches de ceux recensés dans la littérature et qui varient de 25% à 35% (63), (64).

Au total, la population prise en charge au CHU de Nancy pour HSA secondaire à une rupture d'anévrisme intra crânien est similaire aux populations décrites dans la littérature pour cette pathologie. Par conséquent il ne semble pas y avoir de biais de sélection dans ce travail.

6.1.2 Les complications du traitement endovasculaire

Les deux principales complications du traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens sont thromboemboliques et hémorragiques. La comparaison de l'incidence des complications thromboemboliques d'une série à l'autre est difficile car elle dépend, en partie, de la méthode choisie pour les détecter (examen clinique, angiographie, IRM). Dans ce travail, l'incidence des complications thromboemboliques est de 10% dans les deux groupes. Ce résultat est en accord avec la littérature. Deux patients victimes d'une complication thromboembolique (cohorte contrôle) étaient traités par la mise en place de flow diverter stent pour des anévrysmes intra crâniens disséquants. La mise en place de stent est intrinsèquement corrélé à un risque thromboembolique plus important que

le coiling car la surface de contact entre le flux circulant et le matériel prothétique est plus important. Par conséquent, une double anti agrégation plaquettaire prolongée et systématique administrée (65), (66).

L'incidence des complications hémorragiques était de 9% dans la cohorte contrôle et de 5% dans la cohorte ACT. La taille de l'anévrisme était significativement plus petite chez les patients victimes d'une complication hémorragique ($p=0,047$). Certaines études objectivent une association similaire (67), (68) d'autres non (17). Cette association entre petite taille de l'anévrisme et risque de rupture hémorragique per procédure est bien démontré dans le traitement endovasculaire des anévrysmes non rompus : le risque de rupture est de 3,7% pour les anévrysmes de 1 à 6 mm et de 0,7% pour les anévrysmes de 7 à 15 mm (69).

Le faible nombre de patients victimes d'une complication thromboembolique ou hémorragique ne permet pas, dans cette thèse, de mettre en évidence des facteurs favorisant ces complications. Cependant, l'objectif de ce travail était d'évaluer la gestion de l'anticoagulation et son monitoring par l'ACT. Des cohortes et des méta-analyses concernant un nombre bien plus important de patients ont déjà objectivé un certains nombres de ces facteurs.

Lors de la visualisation d'une hémorragie per procédure, l'anticoagulation par HNF était systématiquement arrêtée et réversée par l'injection de sulfate de protamine. Les posologies de sulfate de protamine étaient de 46,2 UAH (unité anti héparine)/Kg (IQR 66,6- 35,7). Ces doses étaient suffisantes pour réverser l'ensemble de l'HNF administré (bolus et perfusion continue). Une seule complication hémorragique était rapportée dans la cohorte ACT. Chez ce patient la réversion de l'HNF par la protamine faisait passer l'ACT de 206s à 111s. L'administration de sulfate de protamine en cas de saignement semble bien protocolisée. L'utilisation systématique de l'ACT et la confirmation de la réversion de l'HNF par celui ci devrait confirmer cette tendance au cours de la poursuite de l'étude.

La stratégie de désobstruction en cas de complication thromboembolique per procédure était moins standardisée, bien que l'utilisation d'anti GPIIbIIIa était quasi systématique. Cette variabilité rend compte de la spécificité de chaque complication thromboembolique que ce soit par son facteur déclenchant, sa localisation, ou sa sévérité qui laisse l'opérateur le plus a même de choisir la technique de désobstruction adaptée (antiagrégant plaquettaire, anti GPIIbIIIa, désobstruction mécanique).

6.2 Evaluation de la gestion de l'anticoagulation et des valeurs d'ACT

6.2.1 La gestion de l'anticoagulation

La mise en place d'un protocole d'héparinothérapie monitorré par l'ACT a changé significativement la gestion médicale de l'anticoagulation au cours de la procédure endovasculaire d'exclusion de l'anévrisme intra crânien chez les patients victimes d'HSA : Les bolus intra veineux d'HNF ont été significativement majorés (67,3 UI/Kg versus 38,8UI/Kg $p<0,0001$) et les débits continus d'HNF significativement diminués (26,8UI/Kg/h versus 17,9 UI/Kg/h $p<0,0001$). Ces modifications des pratiques se caractérisent par une augmentation significativement des quantités totales d'HNF administrées dans la cohorte ACT par rapport à la cohorte Contrôle (68,5 UI/Kg/h versus 54,8 UI/Kg/h) ($p=0,029$). Les doses d'HNF injectées en bolus dans la cohorte ACT étaient identiques à celles conseillées par les recommandations internationales (50 à 100 UI/Kg d'HNF en bolus, suivie d'un débit continue ou non) (8), (49), (50).

L'objectif de l'héparinothérapie dans le traitement endovasculaire des anévrysmes intra crânien rompus est de réduire le risque thromboembolique, qui est présent à toutes les étapes de la procédure, sans augmenter le risque hémorragique. A ce jour, dans la littérature internationale, il n'existe pas de recommandation pour la perfusion continue d'HNF qui suit le bolus d'HNF (49). Par conséquent nous nous sommes principalement intéressé au bolus d'HNF administrés.

Chez les patients de la cohorte ACT, les posologies d'HNF administrées en bolus étaient situées dans la fourchette base de celle recommandée et étaient proches de 65 UI/Kg avec un maximal à 74 UI/Kg. Néanmoins, et bien que le nombre de patients étudié était faible, le taux de complication thromboembolique était de 10%. Celui ci est en accord avec les taux rapportés dans la littérature qui sont compris entre 2% et 28%(2), (3) pour les anévrysmes intra crâniens rompus ou non, et de 12,5% dans l'étude CLARITY(17) qui évaluait uniquement les anévrysmes rompus. Chez les cent patients de la cohorte contrôle le taux de complications thromboemboliques était également de 10% bien que les doses d'HNF administrées en bolus étaient plus faibles que celles de la cohorte ACT et inférieures à celles recommandées par les consensus internationaux.

Dans la cohorte contrôle, la variabilité des bolus d'HNF administrés était importante et le bolus d'HNF était significativement réduit lorsque l'état neurologique du patient, évalué par le score WFNS, était altéré ($p=0,043$). Cette pratique était probablement secondaire à l'absence de monitoring de l'HNF et à la crainte de la majoration du saignement induite par un surdosage en HNF. La mise à disposition de la mesure de l'ACT a réduit la variabilité du bolus d'HNF injecté et de la perfusion continue d'HNF. Ce protocole a permis la mise en conformité le bolus d'HNF avec les recommandations internationales.

La comparaison des posologies d'HNF utilisées dans ce travail avec la littérature est difficile. En effet, dans les différentes études qui se sont intéressées à l'incidence des complications thromboemboliques et hémorragiques au cours du traitement endovasculaire des anévrysmes intra crâniens, les posologies d'HNF réellement administrées pour chaque patient ne sont jamais rapportées(4),(7), (13),(14), (15), (16), (17), (22), (23), seul le protocole d'anticoagulation et les cibles d'ACT sont parfois décrits(6), (19), (70).

6.2.2 Les valeurs d'ACT

Après la réalisation d'un bolus intra veineux d'HNF de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5) les valeurs d'ACT étaient de 225 ± 85 s ($n=7$). Aucune mesure n'était dans la cible de 250-300 s. Chez 70% des patients, la mesure de l'ACT post bolus était inférieure à 250 s (min 139 s – max 352 s). Les valeurs d'ACT pré HNF (117 ± 8 s) étaient en accord avec la littérature et les données du laboratoire Gamida qui fabrique l'hémochron® : une défaillance matérielle ou humaine était exclue.

La variabilité des mesures d'ACT effectuées au moyen de l'hémochron® a été objectivée en 1988 par *Gravlee et al.*(46). Chez 46 patients devant être opérés sous CEC, 2 mesures d'ACT étaient effectuées avant l'anticoagulation, après l'injection d'HNF à la dose de 300UI/Kg, et après la réversion de l'HNF par le sulfate de protamine. Les valeurs d'ACT aux différents temps étaient respectivement de 133 ± 18 s, 526 ± 123 s et 122 ± 13 s. La variabilité de l'ACT était plus importante après le bolus d'HNF : $7,8 \pm 6,9\%$. Peu d'études ont évalué l'utilisation de l'ACT en neuroradiologie interventionnelle. Nos valeurs d'ACT sont en accord avec ces travaux. Dans la série de *Kubaleket al.*(71), les ACT mesurés par l'hémochron® après un bolus de 5000 UI ou 2500 UI d'HNF étaient de 199 ± 43 s chez 41

patients bénéficiant d'une procédure de neuroradiologie interventionnelle. Dans notre étude 60% des patients avaient un bolus d'HNF inférieur à 5000UI. Dans une étude pilote, *Gao et al.*(72) a comparé l'utilisation d'une faible dose d'HNF (Bolus 2000UI et débit continue 500UI/h) à une dose plus importante d'HNF (Bolus 3000UI et débit continue 800UI/h) chez 64 patients bénéficiant d'une angioplastie des artères intra crâniennes. L'ensemble des patients avait une double anti agrégation plaquettaire (clopidogrel + Acide acétylsalicylique). Les valeurs d'ACT initiales étaient respectivement de $132,8 \pm 16,9$ s et $133,7 \pm 14,7$ s. Ces valeurs étaient supérieures aux valeurs initiales d'ACT chez nos patients 117 ± 8 s. Cette différence est expliquée par le traitement antiagrégant plaquettaire administré aux patients de l'étude de *Gao et al.* Les ACT mesurés étaient de $191 \pm 30,9$ s après un bolus de 2000UI d'HNF et $244,9 \pm 65,4$ s après un bolus de 3000UI d'HNF soit 40 UI/Kg (ACT post bolus = 225 ± 85 s dans notre étude). *Castellan et al.*(73) a mesuré des valeurs d'ACT de $406 \pm 56,2$ s après l'injection de 100UI/kg d'HNF chez 27 patients consécutifs traités pour sténose carotidienne par mise en place d'un stent avec utilisation d'un filtre de protection cérébrale. L'ensemble des patients avait été préparé par une double anti agrégation plaquettaire (Ticlopidine + Acide acétylsalicylique). Enfin, dans la série de *De Sousa et al.*(74) les ACT mesurés après un bolus de 100 UI/Kg d'HNF étaient compris entre 190 et 900 s chez 175 patients traités par endartériectomie carotidienne chirurgicale. Les comparaisons de nos valeurs d'ACT avec la littérature sont compilées dans le tableau 2.

Même avec une posologie d'HNF adaptée, l'atteinte de la cible d'ACT est inconstante. Une altération de la réponse à l'héparine permet d'expliquer cette situation pour un certain nombre de patients. Une altération de la réponse à l'héparine est définie comme un allongement insuffisant de l'ACT après l'injection d'une dose d'héparine. Elle est improprement appelée par certains auteurs « résistance à l'héparine » (75) et a été principalement investiguée en chirurgie cardiaque ou une anticoagulation insuffisance expose au risque de thrombose du circuit de CEC. Elle varie selon les auteurs de 10% (76) à 22% (77). Les causes principales de cette altération de la réponse à l'héparine sont les suivantes : les déficits acquis en AT qui sont principalement observés au cours de la CEC (76), (77) de la dialyse, ou chez les patients atteints de syndromes néphrotiques ; les syndromes inflammatoires (78) ; les thrombocytoses et les états d'activation plaquettaire (79) ; la grossesse (79).

En plus de la variabilité de la mesure de l'ACT intrinsèque à l'hémochron® et de la variabilité de réponse à l'HNF, l'état d'hypercoagulabilité systémique secondaire à l'HSA pourrait perturber la mesure de l'ACT. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué les posologies d'HNF et les valeurs d'ACT chez le patient victime d'une HSA par rupture d'anévrisme intra crânien bien qu'il existe une augmentation du risque thromboembolique dans cette situation. Ce sur risque est expliqué par l'état d'hypercoagulabilité systémique chez ces patients. *Fujii et al.*(80) dans un travail de 1995 avait observé une activation de la coagulation, objectivée par une augmentation des complexes thrombine-AT, et une activation de la fibrinolyse, objectivée par l'augmentation des D-Dimères et des complexes plasmine - antiplasmine, dans la circulation sanguine de 167 patients victimes d'une HSA. Ce mécanisme d'activation systémique de l'hémostase est partiellement compris et semble être secondaire à la mise en contact du sang avec les espaces sous arachnoïdiennes ou intra ventriculaire. En effet l'activation de l'hémostase est moindre en cas d'hématome intra parenchymateux isolé (20). Néanmoins l'activation systémique du système hémostatique en cas d'HSA est constante, et est variable d'un patient à l'autre en fonction de la gravité de l'HSA (80). Dans cette situation les valeurs d'ACT qui sont réalisés sur sang total sont très probablement modifiés par ces perturbations. Par conséquent les cibles d'ACT idéales semblent particulièrement difficilement à déterminer chez les patients victimes d'une HSA.

Auteur	Année	Revue	Nb patient	Situation clinique	Antiagrégant	Type d'ACT	ACT initiale	Bolus HNF	ACT post bolus	HNF IVSE	ACT contrôle
Kubalek et al. (71)	2003	<i>Neuroradiology</i>	21	Procédure neuroradiologique	non	Hemochron®	120 ± 13s	2500 UI ou 5000 UI	199 ± 43s	non	non
Gao et al. (72)	2009	<i>J. Endovasc. Ther.</i>	64	Angioplastie artères intra cérébrales	Clopidogrel et Acide acétylsalicylique	Hemochron®	132,8 ± 16,9s 133,7 ± 14,7s	2000 UI 3000 UI	192 ± 30,9s 244 ± 65,4s	500 UI/h 800 UI/h	150,3 ± 19,9s 182,9 ± 41,6s
de Sousa et al. (74)	2003	<i>Surgical Neurology</i>	175	Endartériectomie carotidienne chirurgical	NC	NC	min 45s max 320s	100UI/kg	min 190 s max 900 s	non	non
Castellan et al. (73)	2003	<i>J. Neuroradiol.</i>	27	Sténose carotidienne, Traitement endovasculaire	Ticlopidine et Acide acétylsalicylique	Hemochron®	NC	100UI/Kg	406 ± 56,2s	non	non
Gravlee et al. (46)	1988	<i>Anesth. Analg</i>	46	Chirurgie cardiaque CEC	NC	Hemochron®	133 ± 18s	300UI/Kg	526 ± 123s	non	non
Notre travail	2013		20	Traitement endovasculaire HSA	non	Hemochron®	117 ± 8	59,1 ± 17,9 UI/kg (4105 ± 1582 UI) 67.3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5)	225 ± 85s	18,4 ± 3,5 UI/Kg/h (1254 ± 314 UI/h) 17.9 UI/Kg/h (IQR 19,8-16,5)	182 ± 42s

Tableau 3 : Comparaison de notre protocole d'héparinothérapie et nos valeurs d'ACT avec la littérature

6.3 Limites de ce travail

Les limites de ces résultats intermédiaires sont les suivantes :

- Il s'agit d'une étude monocentrique.
- L'adhésion au protocole de monitoring par l'ACT est médiocre. L'ACT n'était pas systématiquement employé, et lorsque qu'il était utilisé sa fréquence de réalisation était trop faible. Un défaut d'information des médecins participant à la prise en charge du patient en est probablement la cause principale.
- Le nombre de patient inclus dans la cohorte ACT est faible.

Conclusion et perspectives

Les résultats de cette thèse sont partiels. Néanmoins, la mise en place d'un monitoring de l'HNF par l'ACT a permis une homogénéisation des pratiques de l'anticoagulation dans la prise en charge endovasculaire des patients victimes d'une HSA. Les bolus d'HNF injectés sont, depuis l'utilisation de l'ACT, en accord avec les recommandations internationales.

A notre connaissance aucune étude, en neuroradiologie interventionnelle n'a démontré un bénéfice induit par le monitoring de l'HNF per procédure par l'ACT. Dans la prise en charge des HSA par rupture d'anévrisme intra crânien, les posologies d'HNF à administrer et les cibles d'ACT idéales sont inconnues. La gestion de l'anticoagulation per procédure est basée sur des avis d'expert et est largement issue des recommandations pour l'angioplastie coronaire. Celles ci ne prennent pas en considération les particularités de la circulation cérébrale et de l'HSA.

La poursuite de ce travail devrait permettre de préciser les doses d'HNF et les cibles d'ACT les plus adaptées à la prise en charge endovasculaire des HSA.

7 Annexes

Annexe 1 : Protocole d'anticoagulation par héparine non fractionnée (HNF) pour le traitement angiographique des anévrysmes intra crâniens, et objectif d'activated clotting time (ACT)

- Objectif d'ACT : 250 s – 300 s
- 1. Vérifier l'absence de traitement anticoagulant préalable, vérifier le bilan d'hémostase du patient :
 - o TP > 50%
 - o INR < 1,5
 - o Fibrinogène > 1g
- 2. Effectuer une première mesure d'ACT
- 3. Bolus intraveineux d'HNF : 70 UI/Kg
 - o Contrôle ACT à 15 min → objectif ACT 250 s – 300 s
- 4. Adaptation du débit continu d'HNF selon la valeur de l'ACT
 - o $250\text{ s} \leq \text{ACT} \leq 300\text{ s}$ → HNF 18/UI/Kg/h et contrôle ACT toutes les 60 min
 - o $\text{ACT} > 300\text{ s}$ → HNF 14/UI/Kg/h et contrôle ACT toutes les 30 min
 - o $\text{ACT} > 400\text{ s}$ → HNF 0/UI/Kg/h et contrôle ACT toutes les 30 min
 - o $\text{ACT} < 200\text{ s}$ → HNF 22UI/Kg/h et contrôle ACT toutes les 30 min

Annexe 2 : Echelle de Fisher

Grade	Aspect Scannographique
I	Absence de sang
II	Dépôts de moins 1 mm d'épaisseur
III	Dépôts de plus 1 mm d'épaisseur
IV	Hématome parenchymateux ou hémorragie intra ventriculaire

Echelle scannographique de l'hémorragie sous arachnoidienne, d'après Fisher (58)

Annexe 3 : Classification de la World Federation of NeuroSurgeons - WFNS

Grade	Score de Glasgow	Déficit neurologique
I	15	Absent
II	13-14	Absent
III	13- 14	Présent
IV	7- 12	Absent ou Présent
V	3- 6	Absent ou Présent

Classification de la sévérité de hémorragie sous arachnoidienne d'après la World Federation of Neurosurgeons (57).

8 Références

1. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–74.
2. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, et al. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology* 1999; 211: 325–36.
3. Klötzsch C, Nahser HC, Henkes H, et al. Detection of microemboli distal to cerebral aneurysms before and after therapeutic embolization. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 1315–8.
4. Pierot L, Bonafé A, Bracard S, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: immediate posttreatment results from a prospective multicenter registry. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1693–9.
5. Gallas S, Pasco A, Cottier J-P, et al. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1723–31.
6. Altay T, Kang HI, Woo HH, et al. Thromboembolic events associated with endovascular treatment of cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg* 2011; 3: 147–50.
7. Cloft HJ, Kallmes DF. Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002; 23: 1706–9.
8. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I--Pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery* 2000; 46: 1344–59.
9. Lévy J-P. Hématologie et transfusion. Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine): Elsevier Masson; 2008.
10. Horellou M-H, Flaujac C, Gouin Thibault I. Hémostase: physiologie et principaux test d'exploration. *EMC - Traité de médecine AKOS* 2012; 7: 1–4.
11. Wiel E, Vallet B, Martin C. Protéine C activée SFAR [Internet]. 2004 [cited 2013 Jul 13]. Available from: <http://www.anesthésie-foch.org/s/spip.php?article517>
12. Bracard S, Barbier C, Derelle AL, et al. Endovascular treatment of aneurysms: Pre, intra and post operative management. *Eur J Radiol* 2013; .
13. Cognard C, Weill A, Castaings L, et al. Intracranial berry aneurysms: angiographic and clinical results after endovascular treatment. *Radiology* 1998; 206: 499–510.

14. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery* 2004; 54: 268–280; discussion 280–285.
15. Park H-K, Horowitz M, Jungreis C, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 506–14.
16. Brilstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, et al. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke* 1999; 30: 470–6.
17. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, et al. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology* 2010; 256: 916–23.
18. Soeda A, Sakai N, Murao K, et al. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization with use of diffusion-weighted MR imaging. Part II. Detection of the microemboli proximal to cerebral aneurysm. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 2035–8.
19. Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, et al. Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. *Neuroradiology* 2005; 47: 855–73.
20. Fujii Y, Takeuchi S, Harada A, et al. Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 883–90.
21. Elijevich L, Higashida RT, Lawton MT, et al. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke* 2008; 39: 1501–6.
22. Renowden SA, Benes V, Bradley M, et al. Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 179–88.
23. Doerfler A, Wanke I, Egelhof T, et al. Aneurysmal rupture during embolization with Guglielmi detachable coils: causes, management, and outcome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1825–32.
24. Tumialán LM, Zhang YJ, Cawley CM, et al. Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms: a cautionary report. *J Neurosurg* 2008; 108: 1122–9.
25. Bernardini GL, Mayer SA, Kossoff SB, et al. Anticoagulation and induced hypertension after endovascular treatment for ruptured intracranial aneurysms. *Crit Care Med* 2001; 29: 641–4.
26. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, et al. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e24S–43S.

27. Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, et al. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin iii and by gel filtration. *Thromb Res* 1976; 9: 575–83.
28. Kortchinsky T, Vigué B, Samama CM. [Reversal for heparins and new anticoagulant treatments]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2013; 32: 37–49.
29. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
30. Bjornsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104–13.
31. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119: 64S–94S.
32. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436–40.
33. Jude B, Lasne D, Mouton C, et al. [Monitoring of heparin therapy during extracorporeal bypass: what are the remaining questions?]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23: 589–96.
34. Van Cott EM. Point-of-care testing in coagulation. *Clin Lab Med* 2009; 29: 543–53.
35. Bull BS, Huse WM, Brauer FS, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose-response curve to individualize heparin and protamine dosage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 685–9.
36. Effeney DJ, Goldstone J, Chin D, et al. Intraoperative anticoagulation in cardiovascular surgery. *Surgery* 1981; 90: 1068–74.
37. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, et al. The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 174–85.
38. Akl BF, Vargas GM, Neal J, et al. Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980; 79: 97–102.
39. Papaconstantinou C, Rådegran K. Use of the activated coagulation time in cardiac surgery. Effects on heparin-protamine dosages and bleeding. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 15: 213–5.
40. Bevan DH. Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol* 1999; 104: 208–19.
41. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, et al. Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674–84.

42. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011; 124: e574–651.
43. Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, et al. Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1061–5.
44. Klein LW, Agarwal JB. When we ‘act’ on ACT levels: activated clotting time measurements to guide heparin administration during and after interventional procedures. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 154–7.
45. Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001; 103: 961–6.
46. Gravlee GP, Case LD, Angert KC, et al. Variability of the activated coagulation time. *Anesth Analg* 1988; 67: 469–72.
47. Wardrop D, Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br J Haematol* 2008; 141: 757–63.
48. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery* 2000; 46: 1360–1375; discussion 1375–1376.
49. Hussein HM, Georgiadis AL, Qureshi AI. Point-of-care testing for anticoagulation monitoring in neuroendovascular procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1211–20.
50. WFITN [Internet]. [cited 2013 Jan 31]. Available from: <http://www.wfitn.org/Anticoagulation-Protocols/guidelines-for-peri-and-intra-procedural-anticoagulation-and-antiaggregation.html>
51. Saw J, Bajzer C, Casserly IP, et al. Evaluating the optimal activated clotting time during carotid artery stenting. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1657–60.
52. Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 1493–501.
53. Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010; 363: 11–23.
54. Proust F, Bonafé A, Lejeune J-P, et al. [Severe subarachnoid haemorrhage: aneurysm occlusion]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 746–55.
55. Lakhani S, Guha A, Nahser HC. Anaesthesia for endovascular management of cerebral aneurysms. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 902–13.

56. Varma MK, Price K, Jayakrishnan V, et al. Anaesthetic considerations for interventional neuroradiology. *Br J Anaesth* 2007; 99: 75–85.
57. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988; 51: 1457.
58. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1–9.
59. Audibert G, Bousquet S, Charpentier C, et al. [Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, genomic, clinical presentation]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; 26: 943–7.
60. Dufour H, Bonafé A, Bruder N, et al. [Diagnosis in general hospital and immediate care of patients suffering from severe subarachnoid haemorrhage]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24: 715–20.
61. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med* 2006; 355: 928–39.
62. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773–80.
63. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, et al. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990; 73: 37–47.
64. Lanzino G, Kassell NF, Dorsch NW, et al. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part I. A cooperative study in Europe, Australia, New Zealand, and South Africa. *J Neurosurg* 1999; 90: 1011–7.
65. Pierot L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: Where are we? *J Neuroradiol* 2011; 38: 40–6.
66. Berge J, Biondi A, Machi P, et al. Flow-diverter silk stent for the treatment of intracranial aneurysms: 1-year follow-up in a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1150–5.
67. Raymond J, Roy D. Safety and efficacy of endovascular treatment of acutely ruptured aneurysms. *Neurosurgery* 1997; 41: 1235–1245; discussion 1245–1246.
68. Nguyen TN, Raymond J, Guilbert F, et al. Association of endovascular therapy of very small ruptured aneurysms with higher rates of procedure-related rupture. *J Neurosurg* 2008; 108: 1088–92.
69. Pierot L, Spelle L, Vitry F, et al. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke* 2008; 39: 2497–504.

70. Ishibashi T, Murayama Y, Saguchi T, et al. Thromboembolic Events during Endovascular Coil Embolization of Cerebral Aneurysms. *Interv Neuroradiol* 2006; 12: 112-6.
71. Kubalek R, Berlis A, Schwab M, et al. Activated clotting time or activated partial thromboplastin time as the method of choice for patients undergoing neuroradiological intervention. *Neuroradiology* 2003; 45: 325-7.
72. Gao F, Du B, Xu X-T, et al. Safety of low-dose heparin for intracranial stent-assisted angioplasty: a randomized controlled pilot study. *J Endovasc Ther* 2009; 16: 642-8.
73. Castellan L, Causin F, Danieli D, et al. Carotid stenting with filter protection. Correlation of ACT values with angiographic and histopathologic findings. *J Neuroradiol* 2003; 30: 103-8.
74. De Sousa AA, Dellaretti MA, Faglioni W Jr, et al. Monitoring of activated coagulation time in carotid endarterectomy. *Surg Neurol* 2005; 64 Suppl 1: S1:6-9.
75. Levy JH. Heparin resistance and antithrombin: should it still be called heparin resistance? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 129-30.
76. Ranucci M, Isgrò G, Cazzaniga A, et al. Different patterns of heparin resistance: therapeutic implications. *Perfusion* 2002; 17: 199-204.
77. Bharadwaj J, Jayaraman C, Shrivastava R. Heparin resistance. *Lab Hematol* 2003; 9: 125-31.
78. Du Cheyron D, Bouchet B, Bruel C, et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care* 2006; 10: R45.
79. Guermazi S, Znazen R. [Resistance to curative treatment by unfractionned heparin]. *Rev Med Interne* 2009; 30: 331-4.
80. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, et al. Hemostasis in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1995; 37: 226-34.

RESUME DE LA THESE

Bénéfice du monitoring de l'héparinothérapie par l'Activated Clotting Time dans le traitement endovasculaire des hémorragies sous arachnoïdiennes.

Introduction : Les deux principales complications du traitement endovasculaire des anévrismes intra crâniens sont thromboemboliques et hémorragiques. La survenue d'une complication thromboembolique est plus importante en cas d'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA). Cette complication est prévenue par l'administration d'héparine non fractionnée (HNF). Les recommandations internationales proposent d'injecter un bolus de 50 à 100 UI/Kg d'HNF. Afin de réduire le risque thromboembolique sans augmenter le risque hémorragique, il est recommandé de monitorer l'action de l'HNF au moyen de l'activated clotting time (ACT) mais l'intérêt de ce monitoring, dans cette situation, reste théorique. Néanmoins, nous avons introduit cette technique dans notre pratique courante en octobre 2012.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude de soins courants, de type avant-après. Vingt patients traités par technique endovasculaire pour HSA anévrysmale ont été inclus prospectivement. Ils étaient anticoagulés par l'injection d'un bolus d'HNF suivie d'une perfusion continue d'HNF. La cible d'ACT était comprise entre 250 et 300 s. Ils ont été comparés à un groupe historique de 100 patients traités pour HSA de façon similaire, anticoagulés sans monitoring avec un bolus et une perfusion continue d'HNF adaptée au poids.

Résultats : Le taux de complication était similaire dans les 2 groupes : complication thromboembolique 10% versus 10% (p=1) ; complication hémorragique 9% versus 5% (groupe ACT) (p=1). Le bolus d'HNF, et la quantité totale d'HNF administrée étaient significativement plus élevés dans le groupe ACT. Ils étaient respectivement de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5) versus 38,8 UI/Kg (IQR 43,3-32,4), (P<0,0001), et de 68,5 UI/Kg/h (IQR 87,4-54,4) versus 54,8 UI/Kg/h (IQR 68,8-45,5) (P=0,029). Les valeurs initiales d'ACT étaient de 117 ± 8s. Après l'administration d'un bolus d'HNF de 67,3 UI/Kg (IQR 70,4-61,5), l'ACT mesuré était de 225 ± 85s. La perfusion continue d'HNF dans le groupe ACT était de 17,9 UI/Kg/h (IQR 19,8-16,5). Elle était significativement plus faible que dans le groupe non monitoré (26,8 UI/Kg/h (IQR 30,7-19,9)) (P<0,0001). L'ACT de contrôle était de 182 ± 42s.

Conclusion : La mise en place d'un monitoring de l'HNF par l'ACT a permis une homogénéisation des pratiques de l'anticoagulation dans la prise en charge endovasculaire des patients victimes d'une HSA. Les objectifs d'ACT étaient difficilement atteints, en raison notamment d'une dispersion importante des valeurs. Les bolus d'HNF injectés sont depuis l'utilisation de l'ACT en accord avec les recommandations internationales.

TITRE EN ANGLAIS : benefits of the activated clotting time for the monitoring of heparin in the endovascular treatment of subarachnoid hemorrhage.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE ; ANESTHESIE - REANIMATION ; ANNEE 2013

MOTS CLES : Hémorragie sous arachnoïdienne, héparine non fractionnée, monitoring, Activated clotting time

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE
Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Hayes
54505 VANDOEUVRE LES NANCY cedex