



**HAL**  
open science

# Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants oraux : étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et au niveau de la région Lorraine

Anne Leblanc

► **To cite this version:**

Anne Leblanc. Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants oraux : étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et au niveau de la région Lorraine. Sciences pharmaceutiques. 2014. hal-01770690

**HAL Id: hal-01770690**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01770690>**

Submitted on 29 Mar 2021

**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](mailto: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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional  
Le 8 décembre 2014  
par Anne LEBLANC  
née le 27 septembre 1988

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en**  
**PHARMACIE**

---

Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants  
oraux : étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de  
Nancy et au niveau de la région Lorraine

---

**Membres du Jury**

Président :	Béatrice FAIVRE,	Professeur en Hématologie et Biologie cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine
Directeur :	Nadine PETITPAIN,	Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Nancy
Juges :	Sophie COLNAT-COULBOIS,	Professeur en Neurochirurgie, CHU de Nancy
	Bruno MICHEL,	Praticien Hospitalier, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**MEMOIRE du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**de PHARMACIE**

Soutenu devant le Jury Interrégional  
Le 8 décembre 2014  
par Anne LEBLANC  
née le 27 septembre 1988

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

**THESE pour le DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en**  
**PHARMACIE**

---

Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants  
oraux : étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de  
Nancy et au niveau de la région Lorraine

---

**Membres du Jury**

Président :	Béatrice FAIVRE,	Professeur en Hématologie et Biologie cellulaire, Faculté de Pharmacie de Nancy, Université de Lorraine
Directeur :	Nadine PETITPAIN,	Praticien Hospitalier, Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU de Nancy
Juges :	Sophie COLNAT-COULBOIS,	Professeur en Neurochirurgie, CHU de Nancy
	Bruno MICHEL,	Praticien Hospitalier, Maître de conférences, Faculté de Pharmacie de Strasbourg

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

**Responsable de la filière Officine :**

**Responsables de la filière Industrie :**

**Responsable de la filière Hôpital :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Francine KEDZIEREWICZ

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Environnement et Santé</i>
Isabelle LARTEAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX  
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES  
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

## REMERCIEMENTS

### *À ma directrice de thèse, Madame Nadine PETITPAIN*

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que tu m'as accordé malgré tes multiples obligations, pour tes corrections pertinentes et tes conseils précieux. J'ai beaucoup appris à tes côtés, toujours dans l'enthousiasme et la bonne humeur, que ce soit dans la réalisation de ce travail, ou dans le domaine de la Pharmacovigilance.

Tu trouveras ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

### *À ma présidente de thèse, Madame Béatrice FAIVRE*

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, veuillez trouver ici mes remerciements les plus sincères.

### **Aux membres du jury :**

#### *À Madame Sophie COLNAT-COULBOIS*

Pour avoir accepté sans hésiter de juger ce travail, pour vos conseils et votre disponibilité. Vous trouverez dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

#### *À Monsieur Bruno MICHEL*

Pour l'honneur que vous me faites d'avoir accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

### **A toute l'équipe du CRPV de Nancy :**

Pour votre confiance et pour tous ces bons moments passés avec vous pendant mes six mois de stage, c'est avec une profonde amitié que je vous en remercie.

### **Je dédie cette thèse :**

#### *A mes parents*

Vous avez toujours été là pour moi. Merci pour votre soutien sans faille, votre confiance et vos encouragements.

*A François*

Merci d'avoir croisé mon chemin et d'être présent à mes côtés à tout moment depuis.

*A mes ami(e)s*

Qui me suivent depuis des années, que ce soit depuis la maternelle, le lycée ou la fac.

Je vous remercie pour tous ces bons moments partagés ensemble, sans vous ces longues années d'étude auraient été bien fades !

Un merci tout particulier à mes amies Flavie, Florence et Luce. Quelle qu'ait été la situation elles ont toujours été là pour moi, pour me faire rire, me conseiller, me soutenir ou encore m'encourager. Une amitié précieuse sans laquelle je ne pourrais avancer. Sans vous, je ne serais pas là aujourd'hui !

## SOMMAIRE

Introduction .....	1
PARTIE I : anticoagulants oraux et hémorragies intracérébrales .....	3
I. Rappels sur la physiologie de l'hémostase .....	3
1. L'hémostase primaire .....	3
2. L'hémostase secondaire ou coagulation .....	3
3. La fibrinolyse .....	7
II. Les anticoagulants oraux .....	7
1. Les antagonistes de la vitamine K .....	7
2. Les anticoagulants oraux directs .....	12
III. Effets indésirables des anticoagulants oraux .....	20
1. AVK .....	20
2. AOD .....	21
IV. Les hémorragies intracrâniennes .....	24
1. Les différents types d'hémorragies intracrâniennes .....	24
2. Le diagnostic .....	26
3. Le traitement .....	27
PARTIE II : étude des hémorragies intracérébrales sous anticoagulants oraux à l'échelon local et à l'échelon régional .....	28
I. Contexte de l'étude .....	28
II. Etude locale .....	30
1. Matériels et méthodes .....	30
2. Résultats .....	33
III. Etude sur la région Lorraine .....	50
1. Matériels et méthodes .....	50
2. Résultats .....	51
IV. Discussion .....	58

1. Etude descriptive locale .....	58
2. Etude à l'échelon régional .....	60
Conclusion.....	64
Références bibliographiques .....	65
Liste des abréviations .....	71
Liste des figures .....	74
Liste des tableaux .....	74
Table des matières .....	76
Liste des annexes.....	79

## INTRODUCTION

Les anticoagulants constituent une classe de médicaments incontournable, du fait de leur efficacité dans le traitement et la prévention d'événements thrombo-emboliques. Ces pathologies sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité élevées, ce qui constitue un enjeu de santé publique important. L'utilisation des anticoagulants est en augmentation. Selon un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), 3,12 millions de français ont bénéficié d'un traitement par anticoagulant en 2013 (ANSM, 2014a).

Les ventes d'anticoagulants oraux, c'est-à-dire les Antagonistes de la Vitamine K (AVK) et les Anticoagulants Oraux Directs (AOD), ont été quasiment multipliées par deux entre 2000 et 2011, et cette augmentation s'est confirmée sur les années 2012 et 2013. Il est à noter que les ventes d'AVK ont subi une légère baisse sur l'année 2013, expliquée par une augmentation des ventes d'AOD (ANSM, 2014a).

Les principaux effets indésirables de cette classe médicamenteuse sont de type hémorragique, que ce soit pour les AVK ou pour les AOD. Treize pourcents des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont causées par une hémorragie au cours d'un traitement par AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an (Pouyane, Haramburu, Imbs *et al.*, 2000). En raison de leur mise sur le marché encore récente, le nombre d'hospitalisations secondaires à une hémorragie au cours d'un traitement par AOD n'est pas encore disponible.

Au vu de la forte consommation des anticoagulants oraux et de leur fort potentiel hémorragique, nous avons décidé de poursuivre l'étude initiée en 2009 sur la survenue d'un type particulier d'hémorragie, les hémorragies intracrâniennes, chez les patients traités par AVK ou AOD (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein *et al.*, 2009). Pour cela nous nous sommes appuyés sur la collaboration existant entre les services de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nancy et le Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (CRPV) pour étudier les caractéristiques majeures des patients ayant été hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne entre 2011 et 2013. Pour donner plus de puissance à nos chiffres, nous avons contacté la Direction Régionale du Service Médical du Nord-Est (DRSM NE), service appartenant à l'Assurance Maladie, afin d'obtenir des données concernant les remboursements des anticoagulants oraux sur cette même période ainsi que des données concernant les patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne, cela à l'échelle régionale de la Lorraine.

Nous ferons dans un premier temps un état des lieux des molécules d'anticoagulants oraux disponibles sur le marché français, et nous définirons leurs modes d'action, leurs indications et les principaux effets indésirables reliés. Nous décrirons également les principaux types d'hémorragies intracrâniennes. Ensuite nous expliciterons les méthodologies de mise en place des études au niveau du CHU de Nancy et au niveau de la Lorraine. Nous exposerons les

résultats obtenus, nous les discuterons et pour finir nous tirerons les conclusions apportées par ces études.

# PARTIE I : ANTICOAGULANTS ORAUX ET HÉMORRAGIES INTRACÉRÉBRALES

## I. RAPPELS SUR LA PHYSIOLOGIE DE L'HEMOSTASE

L'hémostase est un mécanisme physiologique consistant à maintenir le sang dans un état fluide à l'intérieur des vaisseaux. Un équilibre est obtenu, visant à éviter hémorragies et thromboses.

L'hémostase se divise en trois temps : l'hémostase primaire, l'hémostase secondaire (ou coagulation) et la fibrinolyse.

### 1. L'HEMOSTASE PRIMAIRE

L'hémostase primaire est immédiatement déclenchée dès qu'il y a une brèche vasculaire, elle permet l'arrêt du saignement des petits vaisseaux. Plusieurs acteurs participent à ce mécanisme (Schved, 2007) : les cellules endothéliales, les plaquettes, le facteur von Willebrand et le fibrinogène (il intervient à la fois dans l'hémostase primaire et dans la coagulation).

Dès la constitution d'une brèche vasculaire, l'organisme va tout d'abord réagir par une vasoconstriction localisée destinée à réduire le flux sanguin et/ou arrêter l'hémorragie en fonction de son importance. Vient ensuite le temps de l'adhésion plaquettaire, puis de l'agrégation plaquettaire. Ces étapes vont permettre la formation du thrombus blanc ou encore appelé clou plaquettaire.

### 2. L'HEMOSTASE SECONDAIRE OU COAGULATION

La coagulation a pour but de consolider le clou plaquettaire formé lors de l'hémostase primaire (Schved, 2007).

Différents éléments sont indispensables à sa mise en place :

- Les éléments cellulaires :



- Les cellules endothéliales et les monocytes, après stimulation par certaines cytokines vont exprimer à leur surface le Facteur Tissulaire (FT) qui est l'élément majeur de la coagulation
  - Les plaquettes vont libérer dans le milieu plasmatique des microvésicules permettant d'amplifier le phénomène de coagulation
- Les éléments non cellulaires (facteurs de coagulation et inhibiteurs des facteurs de coagulation) :
- Les facteurs de coagulation (cf. Tableau I) sont des pro-enzymes synthétisées par les hépatocytes. Il y a toujours au moins deux formes en présence : une forme active et une forme non active. Chaque facteur activé pourra soit activer un autre facteur de coagulation, soit modifier certaines protéines (impliquées ou non dans la coagulation).

Certains de ces facteurs de coagulation (II, VII, IX et X) portent des résidus gamma-carboxylés. Ceux-ci permettent de fixer les ions calcium et de se lier aux membranes phospholipidiques. La gamma-carboxylation se fait en présence de vitamine K. Un patient présentant une avitaminose K ou traité par AVK aura donc une diminution de leur synthèse. A la place de ces facteurs circuleront des substances appelées Protein Induced by Vitamine K Absence or Antagonist (PIVKA) : PIVKA VII, PIVKA II, PIVKA X, PIVKA IX. Ces substances sont des précurseurs inactifs car ils sont non carboxylés. Leur liaison aux phospholipides en présence de calcium est impossible.

**Tableau I : les facteurs de la coagulation**

<b>Facteur</b>	<b>Nom</b>	<b>Vitamine K dépendant</b>	<b>Demi-vie</b>
<b>Facteur I</b>	Fibrinogène	Non	4-6 jours
<b>Facteur II</b>	Prothrombine	Oui	3-4 jours
<b>Facteur V</b>	Proaccéléline	Non	12-36 heures
<b>Facteur VII</b>	Proconvertine	Oui	4-6 heures
<b>Facteur VIII</b>	Anti-hémophilique A	Non	10-16 heures
<b>Facteur IX</b>	Anti-hémophilique B	Oui	24 heures
<b>Facteur X</b>	Stuart	Oui	1-2 jours
<b>Facteur XI</b>	Rosenthal	Non	1-2 jours
<b>Facteur XII</b>	Hageman	Non	2-3 jours
<b>Facteur XIII</b>	Stabilisant fibrine	Non	3-7 jours

- Les inhibiteurs des facteurs de coagulation : le système de la coagulation plasmatique tend à s'activer de manière spontanée. Il est donc primordial que les enzymes formées lors de l'activation de la coagulation ne circulent pas dans

le plasma car cela risquerait d'entraîner une activation diffuse de la coagulation.

Il existe trois systèmes inhibiteurs :

- L'antithrombine (ou antithrombine III), qui inhibe principalement le facteur II activé mais aussi le facteur X activé, le facteur IX activé et partiellement le facteur XI activé.
- Le système protéine C - protéine S : la protéine C circule sous forme inactive. Elle peut être activée en protéine C activée par la thrombine dès lors que celle-ci est fixée sur la thrombomoduline. La protéine C activée est un inhibiteur très puissant des facteurs V activé et VIII activé. Son action est augmentée par la protéine S. Les protéines C et S portent des résidus gammacarboxylés et sont ainsi vitamine K dépendants.
- L'inhibiteur de la voie extrinsèque, le Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) : il inhibe l'activation du facteur X par le complexe facteur VII activé-FT.

La coagulation est constituée d'une cascade de réactions enzymatiques aboutissant à la formation de fibrine. L'enzyme centrale permettant de transformer le fibrinogène en fibrine est la thrombine. La cascade de la coagulation (cf. Figure 1) est composée de plusieurs voies (Schved, 2007) :

- La voie exogène (ou extrinsèque) : elle correspond à une initiation de la coagulation par le FT. Le FT est une glycoprotéine transmembranaire synthétisée par le fibroblaste de la tunique externe des vaisseaux. Normalement le FT est séparé du sang par l'endothélium mais en cas de lésion du vaisseau, il entre en contact avec le sang. Lors d'une lésion vasculaire, le FT fixe le facteur VII en présence de calcium ( $Ca^{2+}$ ) et cela facilite son activation (VIIa). Le complexe FT-VIIa active le facteur VII et une réaction d'auto amplification se produit ainsi à partir des premières traces de facteur VIIa. Le complexe FT-VIIa active ensuite simultanément les facteurs IX et X fixés sur les surfaces membranaires. La voie exogène est ainsi la principale voie de coagulation. Elle aboutit à la formation de facteur IXa et Xa.
- La voie endogène (ou intrinsèque) : elle correspond à la phase contact de la coagulation. Cette voie repose sur les facteurs XII et XI, sur la PréKallitréine (PK) et sur un cofacteur qui est le Kininogène de Haut Poids Moléculaire (KHPM). Le KHPM et le facteur XII se fixent aux surfaces électronégatives du sous-endothélium et le KHPM permet la fixation du facteur XI et de la PK. Cette fixation aboutit à une auto-activation lente du facteur XII en facteur XIIa. Le facteur XIIa active alors la PK en kallitréine et celle-ci active le facteur XII, créant ainsi une boucle d'amplification. Le facteur XIIa transforme le facteur XI en XIa. En cas de déficit en facteur XII, le facteur IX peut être activé directement par la thrombine, ce qui explique l'absence de manifestation hémorragique sévère en cas de déficit en facteur XII, PK ou KHPM. Le facteur XIa active le facteur IX en IXa en présence de  $Ca^{2+}$ .

Le facteur IXa forme un complexe avec le facteur VIIIa en présence de phospholipides et d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  (complexe tenase). Le complexe tenase active le facteur X en Xa. L'activation du facteur VIII en VIIIa est elle-même catalysée par le facteur Xa ou la thrombine dès l'apparition des premières traces (activation rétroactive). L'activation du facteur X résulte donc de l'action du complexe [VIIa-FT] de la voie exogène ou du complexe tenase [IXa-phospholipides- $\text{Ca}^{2+}$ -VIIIa]. Le facteur Xa forme un complexe avec le facteur Va en présence de  $\text{Ca}^{2+}$  et de phospholipides de la surface plaquettaire, appelé complexe prothrombinase, qui active la prothrombine en thrombine. L'activation du facteur V est elle-même catalysée par le facteur Xa, ainsi que par la thrombine (autoamplification).

La thrombine amplifie sa propre formation en stimulant les plaquettes, accroissant ainsi la surface catalytique (phospholipides acides) et en activant les facteurs VII, V et XI. Elle active aussi les leucocytes et les cellules vasculaires conduisant à une réaction inflammatoire, un remodelage vasculaire et la cicatrisation. Lorsque la concentration de thrombine atteint un certain seuil, elle convertit le fibrinogène soluble en fibrine insoluble qui forme un réseau autour de l'agrégat de plaquettes pour réaliser le caillot. Le polymère instable de fibrine ainsi formé est stabilisé par le facteur XIIIa. Le facteur XIII est une transglutaminase activée par la thrombine en présence de  $\text{Ca}^{2+}$  et fibrine. Elle stabilise le caillot en créant des liaisons covalentes entre les monomères de fibrine adjacents.

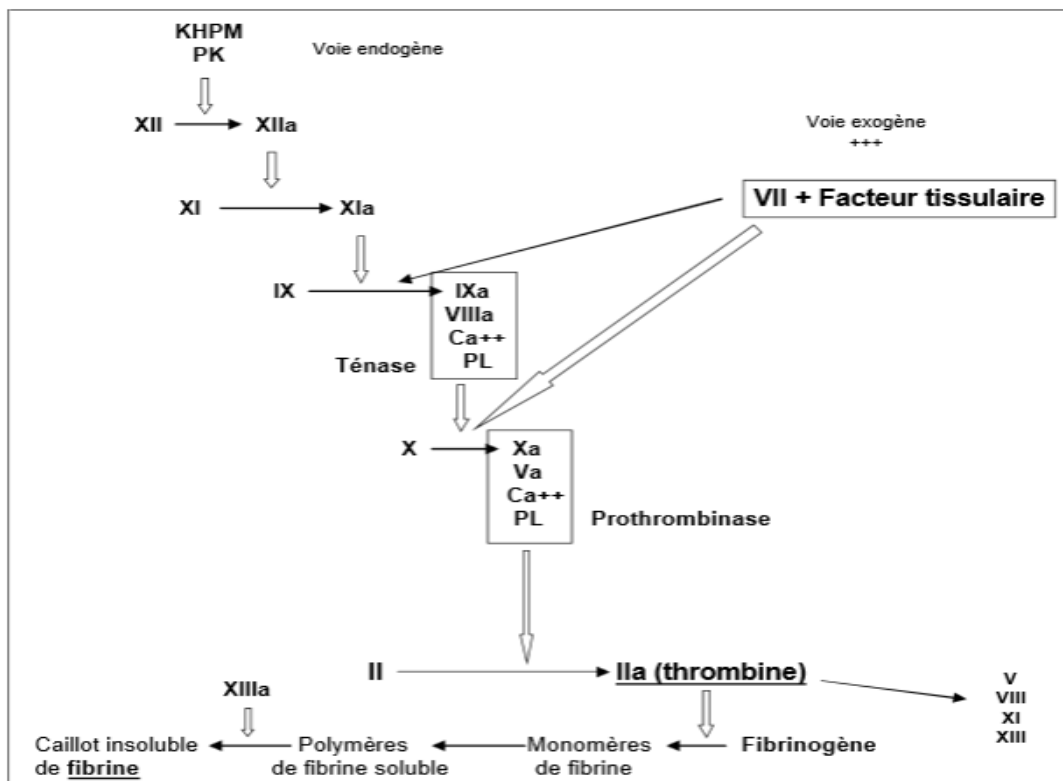


Figure 1 : cascade de la coagulation (Zandecki, 2006)

### 3. LA FIBRINOLYSE

La fibrinolyse permet d'empêcher l'extension du caillot de fibrine. Elle fait intervenir le plasminogène, qui est une substance circulant sous forme inactive dans le plasma. Le plasminogène est synthétisé par le foie, et sous l'action d'activateurs il se transforme en plasmine. La plasmine est une très puissante enzyme protéolytique, capable de dégrader un caillot de fibrine ainsi que de détruire le fibrinogène (Schved, 2007).

L'activation du plasminogène en plasmine se produit soit par la voie de l'Activateur Tissulaire du Plasminogène (t-PA), soit par la voie de la pro-urokinase/urokinase.

Deux types d'inhibiteurs régulent le système fibrinolytique :

- Les inhibiteurs de la plasmine qui sont l'alpha 2 antiplasmine et l'alpha 2 macroglobuline
- Les Inhibiteurs des Activateurs du Plasminogène (PAI) : le PAI-1 est l'inhibiteur du t-PA et le PAI-2 est l'inhibiteur de l'urokinase.

## II. LES ANTICOAGULANTS ORAUX

Le groupe des anticoagulants oraux est constitué de deux classes de molécules : les AVK et les AOD.

### 1. LES ANTAGONISTES DE LA VITAMINE K

#### 1.1. DECOUVERTE

La découverte des AVK s'est faite grâce à leurs effets indésirables : dans les années 1920, des fermiers canadiens décrivent une maladie étrange atteignant leur bétail. Leurs vaches présentent des tuméfactions sous-cutanées, des muqueuses pâles et des saignements incoercibles conduisant à leur décès (Meyer, 2011). Un vétérinaire, Schofield, montre qu'il s'agit d'une maladie hémorragique survenant chez les vaches ayant consommé du trèfle doux (mélilot) avarié dans lequel une moisissure s'est développée (Lévesque, 2004). En 1937, Quick constate une diminution du taux de prothrombine chez les animaux atteints de cette maladie hémorragique. En 1939, Link associe la présence de dicoumarol dans le trèfle doux avarié et la survenue de la maladie hémorragique dans le bétail. Il constate également que le dicoumarol

présent dans le trèfle doux avarié est issu de la transformation de la coumarine présente naturellement dans le trèfle doux. En 1940, il parvient à synthétiser un dérivé du dicoumarol, appelé « *warfarin* » et utilisé comme raticide. En 1953, la warfarine est testée chez l'homme, et commercialisée à partir de 1954. A la même époque, le danois Henrik Dam et l'américain Edouard Daisy découvrent les propriétés de la vitamine K (K du danois *koagulation*) et identifient le mécanisme d'action de la warfarine comme étant une activité antagoniste de la vitamine K, ce qui leur vaut le prix Nobel de médecine et de physiologie (Lévesque, 2004).

Désormais, après plus de 40 ans d'utilisation, les AVK constituent le traitement anticoagulant de référence pour des pathologies fréquemment retrouvées, comme la prévention des complications thrombo-emboliques liées à certains troubles du rythme auriculaire, les thromboses veineuses et les valvulopathies. Actuellement, plus de 1 % de la population française est traitée par AVK.

---

## 1.2. LES MOLECULES DISPONIBLES EN FRANCE ET LEURS INDICATIONS

Trois molécules de la famille des AVK sont actuellement disponibles en France (acénocoumarol, warfarine et fluindione), et quatre spécialités sont commercialisées. Leur brevet n'ayant pas encore expiré, ces spécialités ne sont pas génériquées. Leurs indications sont identiques (cf. Tableau 1, Figure 2).

**Tableau II : AVK commercialisés et leurs indications (ANSM, 2014d)**

Famille pharmacologique	Dénomination commune internationale	Nom commercial	Indications
Coumariniques	Acénocoumarol	Sintrom® 4 mg, comprimé quadriséable	-Cardiopathies emboligènes : prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (fibrillations auriculaires, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales, les prothèses valvulaires.
		Minisintrom® 1 mg, comprimé sécable	
	Warfarine	Coumadine® 5 mg, comprimé sécable	
Dérivés de l'indanedione	Fluindione	Préviscan® 20 mg, comprimé sécable	<p>-Prévention des complications thrombo-emboliques des infarctus du myocarde compliqués : thrombus mural, dysfonction ventriculaire gauche sévère, dyskinésie emboligène, en relais de l'héparine.</p> <p>- Traitement des thromboses veineuses profondes et de l'embolie pulmonaire ainsi que la prévention de leurs récives, en relais de l'héparine.</p>



**Figure 2 : présentation des différentes spécialités d'AVK**

### 1.3. MECANISME D'ACTION

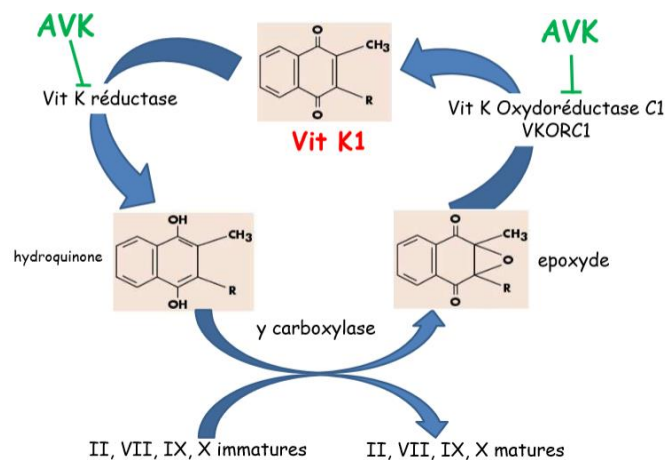
Les AVK sont de manière générale bien résorbés par voie digestive, permettant ainsi leur administration orale. La fixation aux protéines plasmatiques est importante, supérieure à 95%. La forme liée à l'albumine est inactive, ce qui explique l'action prolongée des AVK après un

arrêt de traitement. L'élimination se fait majoritairement par métabolisme hépatique. Ces deux caractéristiques expliquent les nombreuses interactions médicamenteuses liées aux AVK.

La demi-vie d'élimination est variable. Selon les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), elle est courte avec l'acénocoumarol (8-10h), longue avec la coumadine (35h) et la fluindione (30h). Mais des études pharmacocinétiques ont montré que la demi-vie de la fluindione pouvait aller jusqu'à 70 heures (Mentré, Pousset, Comets, 1998).

Les AVK agissent en bloquant le cycle d'oxydation de la vitamine K (cf. Figure 3) : ils inhibent de manière compétitive les vitamines K réductases. Celles-ci ont pour rôle de réduire la vitamine K après son oxydation lors du processus de carboxylation des résidus glutamiques des précurseurs des facteurs de coagulation II, VII, IX et X (la carboxylation est indispensable pour transformer ces précurseurs en facteurs actifs de la coagulation). Ce blocage du cycle d'oxydation entraîne la synthèse de précurseurs inactifs, les PIVKA. Les AVK ont ainsi un délai d'action compris entre 2 et 4 jours, délai nécessaire à la décroissance des facteurs actifs de coagulation, dont la synthèse dépend de la vitamine K (Eikelboom, Weitz, 2010).

L'efficacité thérapeutique des AVK est mesurée par l'International Normalized Ratio (INR). L'INR cible est compris entre 2 et 3 pour toutes les indications de traitement par AVK sauf pour les prothèses valvulaires et les valvulopathies mitrales où l'INR cible est compris entre 3 et 4,5.



**Figure 3 : mécanisme d'action des AVK (emprunté au Pr Sénard, CHU Toulouse)**

#### 1.4. PRISE EN CHARGE DES SURDOSAGES LORS D'UN TRAITEMENT PAR AVK

Durant un traitement par AVK, la prise en charge d'un éventuel surdosage tient compte de l'indication, de la demi-vie de l'AVK utilisé, et des caractéristiques propres au patient (risque

hémorragique, âge). Les mesures correctrices proposées sont progressives, pour ne pas provoquer un risque de thrombose. La conduite à tenir est reliée à la valeur de l'INR, à la présence d'une hémorragie et à sa gravité (SFH, 2011).

Les mesures correctrices recommandées par le Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose (GEHT) en cas de surdosage asymptomatique aux AVK sont dictées en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (cf. Annexe 1).

Dans tous les cas :

- Un prélèvement sanguin doit être effectué le lendemain pour doser l'INR.
- La cause du surdosage en AVK doit être identifiée. Elle doit être prise en compte pour éventuellement adapter la posologie.

Une prise en charge hospitalière est requise en présence d'une hémorragie grave ou potentiellement grave. La conduite à tenir recommandée par le GEHT inclut plusieurs étapes :

- Discuter rapidement avec les chirurgiens et les radiologues de la nécessité d'une intervention chirurgicale hémostatique, endovasculaire ou endoscopique (l'intervention ne pourra se faire qu'après administration de l'antidote).
- Restauration le plus vite possible d'une hémostase normale (idéalement en quelques minutes) pour atteindre l'objectif d'un INR inférieur à 1,5. Il faut pour cela :
  - Arrêter la prise de l'AVK.
  - Administrer en urgence un antidote rétablissant immédiatement une coagulation normale, à savoir un concentré de Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B (PPSB) et de la vitamine K (10 mg) per os ou en intraveineuse lente. Le déficit de coagulation est corrigé immédiatement par le PPSB, mais de façon non durable car les facteurs injectés ont une demi-vie courte. La vitamine K a un effet antidote plus tardif (selon le mode d'administration, 6 à 12 heures), mais plus prolongé.
  - Reprendre ensuite le traitement par AVK dans un délai estimé en fonction du risque de récurrence hémorragique, et du risque thrombotique. Le patient peut devenir résistant aux AVK pendant au moins une semaine en cas d'administration de vitamine K à dose élevée. Dans ce cas, un traitement par médicament anticoagulant de type héparine sera initié s'il existe un risque thrombotique, en adaptant la durée de ce traitement à l'état de résistance du patient.



## 2. LES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

### 2.1. NAISSANCE, DEVELOPPEMENT DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS ET MESURES DE SURVEILLANCE

Les premières molécules qui ont été commercialisées par le laboratoire AstraZeneca sont le ximélagatran (Exanta<sup>®</sup>) et le mélagatran (Mélagatran AstraZeneca<sup>®</sup>).

Le ximélagatran est une pro-drogue du mélagatran qui est la substance active. Le mélagatran est un inhibiteur direct, compétitif et réversible de la thrombine. Le ximélagatran s'administre par voie orale tandis que le mélagatran s'administre par voie injectable (Gustafsson, 2003). Le 23 décembre 2003, le ximélagatran et le mélagatran obtiennent une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne dans 13 pays dans la prévention des événements thromboemboliques veineux en chirurgie orthopédique majeure programmée de prothèse de hanche ou de genou (HAS, 2004). Mais très rapidement, le 14 février 2006, le laboratoire AstraZeneca impose le retrait de tous les lots de mélagatran et ximélagatran. Cette décision fait suite à la découverte dans le cadre d'un essai clinique d'administration prolongée pendant 35 jours d'un cas de toxicité hépatique majeure, survenu trois semaines après l'arrêt du traitement (AFSSAPS, 2006).

Après l'échec du ximélagatran, une autre molécule inhibitrice directe de la thrombine est développée : le dabigatran.

D'autres cibles de la cascade de la coagulation sont explorées et des molécules inhibitrices sélectives du facteur Xa voient le jour. Le rivaroxaban et l'apixaban sont actuellement commercialisés (Godier, Samana, 2010).

D'autres molécules inhibitrices sélectives du facteur Xa sont en cours de développement : l'étude Hokusai-VTE a montré l'efficacité de l'edoxaban dans la prévention des thromboses veineuses profondes et des embolies pulmonaires (The Hokusai-VTE investigators, 2013). La molécule a d'ailleurs d'ores et déjà une AMM dans cette indication au Japon depuis le 22 avril 2011 (Bargouin, 2013).

L'étude Engage AF (The ENGAGE AF investigators, 2013) vient de qualifier l'edoxaban pour le remplacement des AVK chez les patients en fibrillation auriculaire (Desmoulins, 2013).

Une dernière molécule est actuellement en phase III d'essai clinique, il s'agit du betrixaban (Zhang, Huang, Wang, 2009). C'est également un inhibiteur sélectif du facteur Xa. Les résultats de l'essai clinique devraient paraître courant 2015.

Contrairement aux AVK commercialisés depuis longtemps, les anticoagulants oraux directs (PRADAXA<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup>, ELIQUIS<sup>®</sup>) font l'objet de mesures réglementaires et sont encadrés par un Plan de Gestion des Risques (PGR).

Un PGR est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels de l'usage des médicaments, ainsi que les moyens à mettre en œuvre pour repérer les risques non prévus. Un PGR est systématique pour tout nouveau médicament depuis 2005 : c'est une procédure qui sécurise le médicament et qui constitue un progrès en termes de surveillance, car elle implique d'évaluer de façon continue le rapport bénéfice/risque du médicament, dans ses conditions réelles d'utilisation (LEEM, 2011).

## 2.2. LES MOLECULES DISPONIBLES EN FRANCE ET LEURS INDICATIONS

### 2.2.1. LE DABIGATRAN

Le dabigatran etexilate est commercialisé sous le nom de PRADAXA<sup>®</sup> (cf. Figure 6).

#### 2.2.1.1. MECANISME D'ACTION

Le dabigatran est un inhibiteur direct de la thrombine, puissant, compétitif et réversible. Il est disponible sous forme de dabigatran etexilate, petite molécule de 630 daltons (Kumar, Henry, Smith, 2013), qui est une prodrogue (cf. Figure 4).

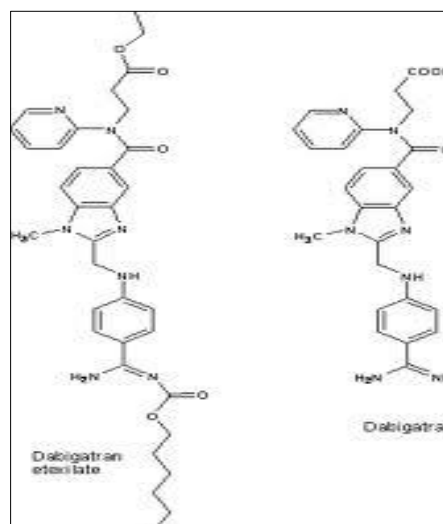


Figure 4 : formule chimique du dabigatran et de sa prodrogue

Après administration par voie orale uniquement, le dabigatran etexilate est rapidement absorbé et converti, dans le plasma et dans le foie, en dabigatran, lors d'une hydrolyse catalysée par une estérase.

Le dabigatran n'a pas de métabolite actif, c'est donc la principale substance active plasmatique (Van Ryn, Goss, Huel *et al.*, 2013).

Le dabigatran inhibe de la même façon la thrombine libre, la thrombine liée à la fibrine (cf. Figure 5) et l'agrégation plaquettaire induite par la thrombine (Sikka, Bindra, 2011).

Le dabigatran n'a pas d'antidote spécifique. Il faut arrêter le traitement en cas de complication hémorragique, et rechercher l'origine du saignement. Le dabigatran étant éliminé essentiellement par voie rénale, il peut être dialysé, même si les modalités sont encore mal définies (Bachelier, Ruiz, Conil, 2013). Des concentrés de complexes prothrombiniques activés, le facteur VIIa ou des concentrés de facteurs de coagulation II, IX, X peuvent être envisagés mais il y a peu de données cliniques permettant de démontrer l'utilité de ces approches (EMA, RCP de Pradaxa<sup>®</sup>), et elles restent en cours d'évaluation. Le Groupe d'Intérêt en Hémostase Périoopératoire (GIHP) et le GEHT ne recommandent pas actuellement l'utilisation de ces facteurs de manière prophylactique (Sié, Samana, Godier, 2011).

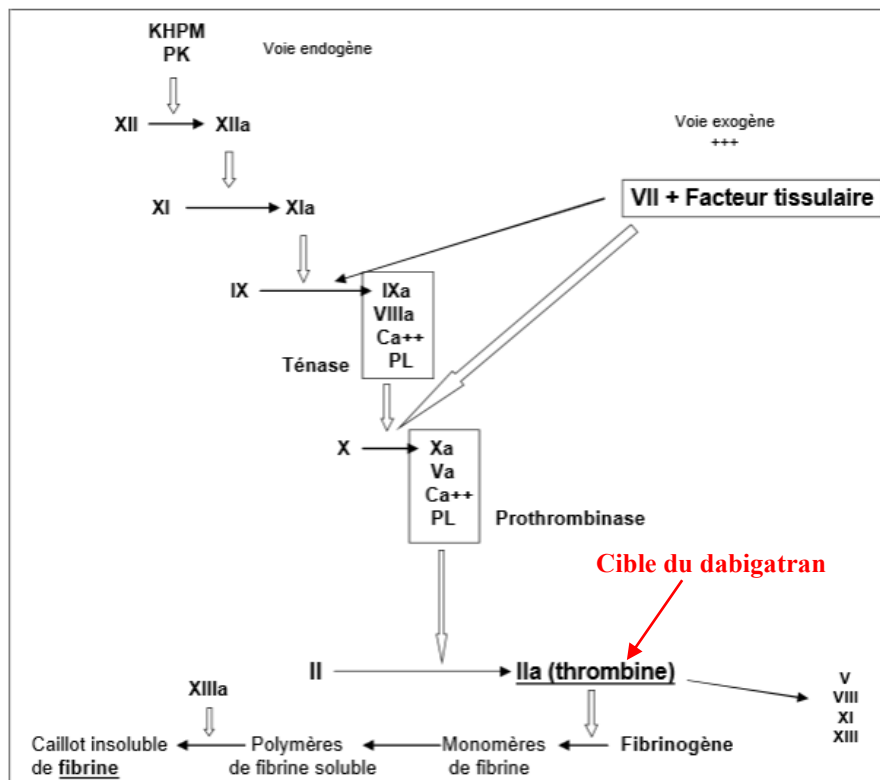


Figure 5 : mécanisme d'action du dabigatran

#### 2.2.1.2. METABOLISME ET INTERACTIONS

---

Le dabigatran présente un faible potentiel d'interaction médicamenteuse car son métabolisme n'implique pas le cytochrome P450. Toutefois, il est un substrat des protéines d'efflux P-GlycoProtéines (P-gp). Les P-gp sont des transporteurs membranaires impliqués dans la cinétique de nombreux xénobiotiques dont certains médicaments. Elles sont présentes au sein de différents organes responsables de l'absorption et de la sécrétion des médicaments. Leur activité peut être inhibée par certains principes actifs conduisant ainsi à une augmentation de leur absorption. A l'inverse, les P-gp peuvent être induites et ainsi conduire à une augmentation de l'efflux du médicament. Les principaux inhibiteurs et inducteurs de P-gp sont détaillés en Annexe 2.

Par conséquent, les inducteurs ou inhibiteurs puissants des P-gp peuvent théoriquement interagir avec le dabigatran, qui est donc contre-indiqué avec des inhibiteurs puissants de la P-gp comme le kétoconazole, la ciclosporine et le tacrolimus (cf. Tableau III).

Le dabigatran peut également interagir avec les médicaments influant sur l'hémostase.

Les interactions actuellement recensées avec le dabigatran sont indiquées dans le tableau III (ANSM, 2014c).

#### 2.2.1.3.

#### 2.2.1.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES

---

PRADAXA<sup>®</sup> a obtenu le 18 mars 2008 une AMM européenne pour le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux chez des adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de genou ou de hanche. Le 2 août 2011, PRADAXA<sup>®</sup> a obtenu une AMM européenne dans le traitement prophylactique de l'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) et de l'Embolie Systémique (ES) chez des patients adultes présentant une fibrillation auriculaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque. Récemment, en juin 2014, une AMM européenne a également été obtenue dans le traitement et la prévention de la récurrence de l'embolie pulmonaire et de la thrombose veineuse profonde.

Les posologies varient en fonction de l'indication (cf. Annexe 3) :

- Les formes à 75 mg et 110 mg sont indiquées en chirurgie orthopédique dans la prévention des thromboses.
- Les formes à 110 mg et 150 mg sont indiquées dans la prévention de l'ES et des AVC chez les patients atteints d'une fibrillation auriculaire non valvulaire (HAS, 2012).

#### 2.2.1.4. PLAN DE GESTION DE RISQUES

---

Le PGR de PRADAXA<sup>®</sup> comprend : un recueil exhaustif d'information pour les cas d'hépatotoxicité et de saignement provenant de la notification spontanée ou des essais cliniques en cours, des études observationnelles et pharmacocinétiques chez des patients recevant PRADAXA<sup>®</sup> dans le cadre d'une chirurgie orthopédique, des études observationnelles chez des patients atteints d'une fibrillation atriale, ainsi que des enquêtes qui doivent être menées auprès des patients et des prescripteurs dans le but d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des patients et des prescripteurs (ANSM, 2014a).

En complément de ces PGR européens, l'ANSM a également mis en place un suivi national de pharmacovigilance. Ce suivi sert à surveiller le médicament en fonction des particularités de la population : habitudes de prescription des professionnels de santé, habitudes culinaires et culturelles qui peuvent influencer sur les effets potentiellement indésirables du médicament.



**Figure 6 : présentation de PRADAXA<sup>®</sup>**

---

### 2.2.2. LE RIVAROXABAN ET L'APIXABAN

#### 2.2.2.1. MECANISME D'ACTION

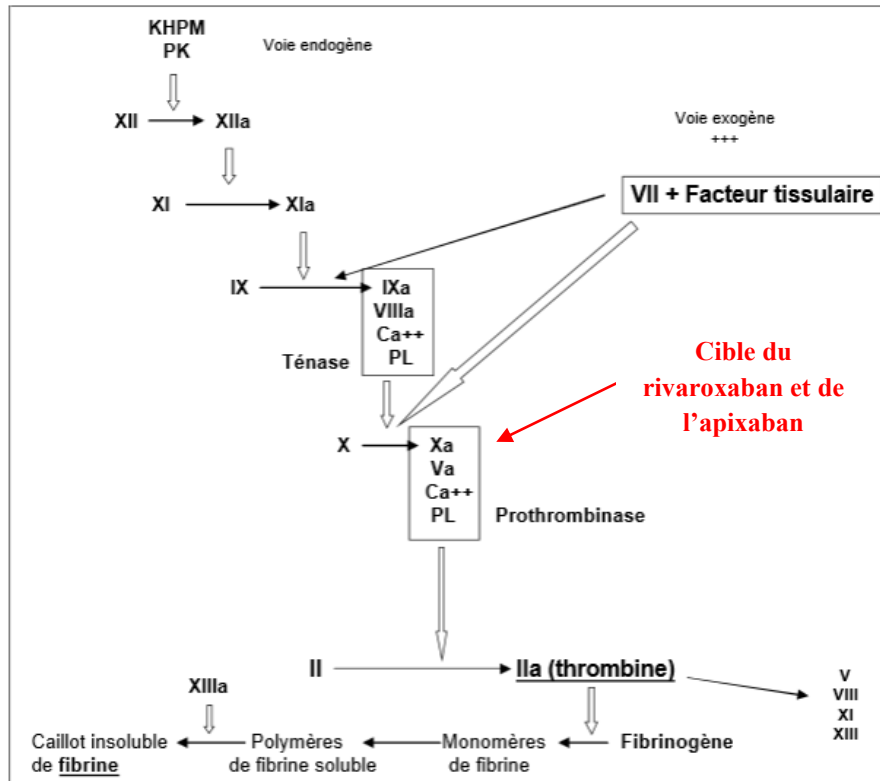
---

Le rivaroxaban (XARELTO<sup>®</sup>) et l'apixaban (ELIQUIS<sup>®</sup>) sont des inhibiteurs directs hautement sélectifs du facteur Xa s'administrant par voie orale uniquement. L'inhibition du facteur Xa interrompt les voies extrinsèque et intrinsèque de la cascade de coagulation, inhibant ainsi la formation de thrombine et le développement du thrombus (Meddahi, Samana, 2014).

Le rivaroxaban et l'apixaban n'inhibent pas la thrombine (facteur II activé) et aucun effet sur les plaquettes n'a été démontré (cf. Figure 7).

Il n'existe pas d'antidote spécifique à ces deux molécules. Le traitement doit être arrêté en cas de surdosage, et l'origine du saignement recherchée. Afin de limiter l'absorption, l'utilisation

de charbon actif pourra être envisagée. Des concentrés de complexes prothrombiniques activés ou le facteur VIIa peuvent être envisagés mais ces utilisations ne sont pas documentées à ce jour (EMA, RCP de XARELTO<sup>®</sup> et ELIQUIS<sup>®</sup>).



**Figure 7 : mécanisme d'action du rivaroxaban et de l'apixaban**

#### 2.2.2.2. METABOLISME ET INTERACTIONS

Le rivaroxaban et l'apixaban sont des substrats des P-gp et des cytochromes 3A4.

Le rivaroxaban a un poids moléculaire de 439,9 daltons, sa biodisponibilité est d'environ 80% et sa concentration plasmatique maximale est atteinte au bout de 2 heures environ. Il se lie à l'albumine plasmatique (80%). Environ 40% du rivaroxaban est éliminé par le rein (Meddahi, Samana, 2014).

L'apixaban a une absorption d'environ 58%, elle atteint un pic plasmatique approximativement entre 3 et 4 heures. La biodisponibilité de l'apixaban est de 60%. Son élimination est rénale (25%) et fécale (55%) (Meddahi, Samana, 2014).

Le métabolisme du rivaroxaban et de l'apixaban peut être perturbé par des inhibiteurs du cytochrome 3A4 et des P-gp. (EMA, RCP de XARELTO<sup>®</sup> et ELIQUIS<sup>®</sup>). Une interaction

majorant le risque d'hémorragie peut donc survenir chez les patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé (kétocazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) ou un inhibiteur de la protéase du VIH (cf. Tableau III).

Un traitement concomitant par des médicaments modifiant l'hémostase tels que les AINS et les antiagrégants plaquettaires peut également engendrer une interaction majorant le risque hémorragique (cf. Tableau III).

**Tableau III : molécules augmentant le risque hémorragique en association avec les anticoagulants oraux directs (ANSM, 2014c)**

Type d'interaction	Dabigatran	Rivaroxaban et apixaban
<b>Interactions pharmacocinétiques</b>	<b>Inhibiteurs de la P-gp :</b> amiodarone, quinidine, vérapamil, clarithromycine, érythromycine, télithromycine kétoconazole, posaconazole, voriconazole, itraconazole, ciclosporine tacrolimus, bocéprévir, nelfinavir, ritonavir, télaprévir,	<b>Inhibiteurs de la P-gp et du cytochrome 3A4 :</b> clarithromycine, érythromycine, télithromycine, kétoconazole, posaconazole, itraconazole, voriconazole, bocéprévir, nelfinavir, ritonavir, télaprévir
<b>Interactions pharmacodynamiques</b>	<b>Molécules agissant sur l'hémostase :</b> antiagrégants plaquettaires, AVK, héparines	<b>Molécules agissant sur l'hémostase :</b> antiagrégants plaquettaires, AVK, héparines
	<b>Molécules ayant une action sur la sérotonine des plaquettes :</b> inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	<b>Molécules ayant une action sur la sérotonine des plaquettes :</b> inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
	<b>Molécules agressant la muqueuse duodénale :</b> anti-inflammatoires non stéroïdiens	<b>Molécules agressant la muqueuse duodénale :</b> anti-inflammatoires non stéroïdiens

#### 2.2.2.3. INDICATIONS ET POSOLOGIES

Les posologies varient en fonction de la molécule et de l'indication.

- XARELTO<sup>®</sup> a obtenu le 30 septembre 2008 (dosage à 10 mg), et ELIQUIS<sup>®</sup> (HAS, 2013b) le 18 mai 2011 (dosage à 2,5 mg) une AMM européenne dans prévention des événements thromboemboliques veineux chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée du genou ou de la hanche (prothèse totale de de genou ou de hanche).
- XARELTO<sup>®</sup> a obtenu le 9 décembre 2011 (dosages à 15 mg et 20 mg), et ELIQUIS<sup>®</sup> le 19 novembre 2012 (dosage à 2,5 mg) une AMM européenne dans la prévention des

ES et des AVC chez les adultes atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

- XARELTO® bénéficie également d'une AMM européenne (dosages à 15 mg et 20 mg) dans le traitement des Thromboses Veineuses Profondes (TVP) et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aiguë de l'adulte (HAS, 2013a).

Récemment, en mars 2013, l'AMM européenne de XARELTO® s'est étendue (ANSM, 2014d) : XARELTO®, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS et de la ticlopidine ou du clopidogrel, est indiqué pour la prévention des événements athéromotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu avec élévation des biomarqueurs cardiaques.

#### 2.2.2.4. PLAN DE GESTION DE RISQUES

---

Le PGR de XARELTO® est constitué de plusieurs éléments : des études de cohorte internationales non-interventionnelles visant à évaluer en pratique courante la sécurité d'emploi de XARELTO®, une étude de surveillance des prescriptions en Angleterre, des études d'utilisation menées d'après des bases de données aux Pays-Bas, au Royaume-Uni et en Allemagne, des enquêtes auprès des patients et des prescripteurs dans le but d'évaluer l'efficacité des documents du plan de minimisation du risque à destination des patients et des prescripteurs (ANSM, 2014a).

Le PGR d'ELIQUIS® comprend : un recueil exhaustif d'information pour les cas d'hépatotoxicité et de saignement provenant de la notification spontanée, des essais cliniques en cours, ou des études d'utilisation (ANSM, 2014d).

Tout comme pour PRADAXA®, en complément du PGR européen, l'ANSM a mis en place un suivi de pharmacovigilance national pour ces deux médicaments.



**Figure 8 : présentation de XARELTO®**





**Figure 9 : présentation d'ELIQUIS®**

### 2.3. LA PRISE EN CHARGE DES SURDOSAGES EN AOD

L'expérience clinique est limitée. La demi-vie d'élimination est courte mais pas suffisamment pour éviter des effets graves en cas d'hémorragie majeure et il n'existe pas d'antidote à l'heure actuelle. De ce fait, le GIHP et le GEHT recommandent d'arrêter le traitement par AOD, d'orienter rapidement le patient vers un service spécialisé et de réaliser une dialyse en cas de traitement par dabigatran (Sié, Samana, Godier, 2011).

## III. EFFETS INDESIRABLES DES ANTICOAGULANTS ORAUX

L'enquête ENEIS (ENEIS, 2011) montre que les anticoagulants arrivent en France au premier rang des médicaments responsables d'accidents iatrogènes graves (37% en 2004 et 31% en 2009 des événements indésirables graves rapportés comme liés au médicament) et que les patients âgés de plus de 65 ans sont essentiellement concernés.

### 1. AVK

Les effets indésirables majeurs des AVK sont les hémorragies.

En 1998, une étude portant sur l'évaluation des risques iatrogènes médicamenteux évitables, menée par les CRPV (Pouyanne, Haramburu, Imbs *et al.*, 2000), montre que 13% des hospitalisations secondaires à des effets indésirables sont liées à une hémorragie lors d'un traitement par AVK, soit environ 17 000 hospitalisations par an, dont plus de la moitié sont évitables.

En 2007, les CRPV conduisent une deuxième étude (EMIR, 2007) dans des conditions similaires à celle de 1998. Cette nouvelle étude permet de disposer de données actualisées d'incidence d'hospitalisation, en lien avec les effets indésirables des médicaments. L'analyse des données relatives aux anticoagulants montre que les AVK correspondent toujours à la plus forte incidence d'hospitalisation pour effet indésirable (12,3%), mais que la part des effets indésirables évitables a diminué et représente maintenant 25% des effets indésirables.

On estime le nombre d'accidents mortels liés aux hémorragies sous AVK entre 5000 et 6000 par an. Ces manifestations hémorragiques sont les complications les plus fréquentes : hémorragie intracérébrale, hématome intracérébral, hématome du psoas, hémorragie intra-abdominale, hémorragie intra-articulaire. D'autres hémorragies moins graves sont également des complications fréquentes : hématome, épistaxis ou encore gingivorragie (Levine, Raskob, Landefeld, 2001).

D'autres effets indésirables rares ou très rares sont également décrits : hypersensibilités avec réaction immuno-allergiques entraînant des effets cutanés pouvant aller jusqu'au Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome (Frouin, Roth, Grange, 2005).

## 2. AOD

### 2.1. LES HÉMORRAGIES

Concernant le dabigatran, au cours des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les saignements (Connolly, Ezekowitz, Yusuf, 2009), survenant chez près de 14% des patients traités à court terme à la suite d'une chirurgie programmée pour prothèse de genou ou de hanche et chez 16,5% des patients ayant une fibrillation auriculaire traités en prévention de l'ES ou de l'AVC.

En prévention de l'AVC et de l'ES chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, les patients traités par dabigatran 150 mg ont présenté par rapport aux patients traités par warfarine un risque significativement plus élevé d'hémorragies gastro-intestinales majeures. Cet effet a été principalement observé chez le sujet âgé de plus de 75 ans.

Concernant le rivaroxaban, au cours des essais cliniques, des épistaxis, des saignements gingivaux, gastro-intestinaux et génito-urinaires, ainsi que des anémies ont été observés de manière plus fréquente comparativement aux patients traités par warfarine. Des saignements ont été observés de manière fréquente dans les différentes indications de la molécule. En prévention de l'embolie systémique et de l'AVC chez les adultes présentant une fibrillation auriculaire non valvulaire, les patients traités par rivaroxaban ont présenté un taux globalement identique d'événements hémorragiques majeurs par rapport aux patients traités par warfarine.

Concernant l'apixaban, au cours des essais cliniques chez des patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure des membres inférieurs, 11% des patients ont présenté des effets indésirables hémorragiques.

Dans les études de phase II et III pour prothèse totale de genou ou de hanche (Lassen, Raskob, Gallus, 2010) les incidences totales des anémies et des saignements ont été numériquement plus faibles chez les patients traités par apixaban en comparaison à l'énoxaparine.

---

## 2.2. TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX

Les nausées sont fréquemment rapportées avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban, tandis que les diarrhées et les douleurs abdominales sont décrites uniquement avec le dabigatran (EMA, RCP de PRADAXA<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup> et ELIQUIS<sup>®</sup>).

---

## 2.3. TROUBLES DE LA FONCTION HEPATIQUE

Jusqu'à présent, de fréquentes anomalies de la fonction hépatique sont particulièrement suivies en raison de l'hépatotoxicité du mélagatran qui avait conduit à son retrait. Elles sont observées avec le dabigatran et plus rarement avec le rivaroxaban et l'apixaban. Des augmentations des taux d'Aspartate AminoTransférase (ASAT) et d'Alanine AminoTransférase (ALAT) ont été fréquemment observées avec le rivaroxaban et peu fréquemment observées avec le dabigatran et l'apixaban (EMA, RCP de PRADAXA<sup>®</sup>, XARELTO<sup>®</sup> et ELIQUIS<sup>®</sup>). Un cas de cytolyse hépatique chez un sujet âgé traité par dabigatran a notamment été décrit (Fulcrand, Lerooy, Giraud *et al.*, 2013).

---

## 2.4. TROUBLES DE LA FONCTION CARDIAQUE

Une méta-analyse suggère qu'il existe une possible augmentation du taux annuel d'infarctus du myocarde rapporté dans les groupes dabigatran (patients inclus dans des essais cliniques portant sur le traitement prophylactique des événements thromboemboliques veineux profonde et sur le syndrome coronarien aigu) par rapport à la warfarine, mais les données sont pour l'instant insuffisantes pour pouvoir être concluantes (Giglio, Basile, Santangeli, 2014). Ce risque reste donc particulièrement surveillé.

---

## 2.5. AUTRES RISQUES

D'autres effets indésirables sont plus rarement décrits :

- Troubles de la fonction rénale : des cas d'insuffisance rénale sont peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban (EMA, RCP de XARELTO®) et avec le dabigatran (Shafi, Negrete, Roy, 2013).
- Troubles hématologiques, autres que les hémorragies : des cas de thrombopénie sont peu fréquemment rapportés avec le dabigatran, le rivaroxaban et l'apixaban (EMA, RCP de PRADAXA®, XARELTO® et ELIQUIS®).
- Troubles cutanés : des cas de prurit et d'éruption cutanée sont peu fréquemment rapportés avec le rivaroxaban (EMA, RCP de XARELTO®).

---

## 2.6. INEFFICACITE DE TRAITEMENT

Un bilan de suivi d'ELIQUIS® a été présenté au Comité Technique de Pharmacovigilance à l'ANSM. Dans le compte-rendu de la séance (ANSM, 2014e) il est fait état de 19 cas d'événements thromboemboliques veineux ayant été spontanément notifiés aux CRPV. L'origine de ces cas pourrait éventuellement être attribuée à une inefficacité de traitement, sachant que les événements thromboemboliques veineux sont survenus entre 1 et 45 jours après le début du traitement. En conséquence, le Comité Technique a décidé d'analyser et de documenter précisément les cas futurs.

## IV. LES HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES

### 1. LES DIFFERENTS TYPES D'HÉMORRAGIES INTRACRANIENNES

Les hémorragies intracrâniennes regroupent les Hématomes Sous Duraux (HSD), les Hématomes Intra Cérébraux (HIC) ou encore appelés hématomes intra parenchymateux, les Hémorragies Sous Arachnoïdiennes (HSA), les Hématomes Extra Duraux (HED) et enfin les Hémorragies Intra Ventriculaires (HIV).

#### 1.1. HEMATOME SOUS DURAL

##### 1.1.1. HEMATOME SOUS DURAL AIGU

L'HSD aigu est une collection sanguine constituée entre la dure mère et le cerveau. Il survient généralement immédiatement après un traumatisme : l'HSD aigu est causé par la rupture d'une veine (temporale antérieure ou postérieure, veine émissaire, du sinus longitudinal supérieur), d'une artère ou encore le saignement d'un foyer d'attrition cérébrale (associant destruction tissulaire, foyer ischémique, caillots sanguins et touchant le cortex et la substance blanche). L'HSD aigu peut contribuer à augmenter la pression intracrânienne et causer de ce fait des dégâts neurologiques en comprimant certaines parties du cerveau. Il s'agit là d'une complication responsable d'une aggravation clinique rapide et sévère des patients (Greenberg, 2010). En effet, la constitution de l'hématome est très rapide et l'étendue hémisphérique de la compression est importante au sein d'un espace sous dural facilement décollable (Bricolo, Pasut, 1984).

##### 1.1.2. HEMATOME SOUS DURAL CHRONIQUE

L'HSD chronique s'observe le plus souvent chez des patients sous anticoagulants ou aux deux extrémités de la vie : le nourrisson et le jeune enfant ou le sujet âgé. L'HSD chronique est une complication tardive, d'un traumatisme crânien le plus souvent minime, voire passé inaperçu. Il est la conséquence d'une hémorragie veineuse peu abondante dans l'espace sous-dural qui va secondairement s'organiser et se collecter entre la dure mère et le cerveau sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois et être à l'origine d'une compression cérébrale progressive (Greenberg, 2010). La symptomatologie neurologique est le plus souvent atypique, le

diagnostic devant être évoqué systématiquement devant l'apparition de signes neurologiques progressifs, dans les semaines qui suivent un traumatisme crânien même bénin, chez un patient susceptible de développer cette complication (Civit, Pinelli, Hepner, 2009).

---

### 1.2. HEMATOME INTRACEREBRAL

L'HIC est une collection sanguine, intraparenchymateuse provenant d'un foyer de contusion (associant superficiellement destruction cellulaire, oedème, suffusion hémorragique) ou d'attrition corticale (Civit, Pinelli, Hepner, 2009).

---

### 1.3. HEMORRAGIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE

L'HSA résulte de l'extravasation de sang dans l'espace sous-arachnoïdien. L'anévrisme cérébral rompu en est la cause la plus fréquente. Sa gravité est déterminée par l'extension de l'hémorragie vers le parenchyme et les cavités ventriculaires mais aussi par l'ischémie liée aux perturbations de la perfusion cérébrale (Greenberg, 2010). L'HSA est une urgence diagnostique et thérapeutique qui impose une admission immédiate en unité spécialisée (Civit, Pinelli, Hepner, 2009).

---

### 1.4. HEMATOME EXTRA-DURAL

L'HED représente 4% des traumatismes crâniens fermés sévères (Bricolo, Pasut, 1984). C'est une collection sanguine constituée entre la table interne osseuse et la dure mère. La cause est le plus souvent une lésion artérielle, plus particulièrement de l'artère méningée moyenne, ce qui explique que la plupart des HED se situent dans la zone temporale (Bricolo, Pasut, 1984). Plus rarement la cause peut être une plaie d'un sinus veineux ou encore un saignement osseux. L'HED atteint préférentiellement l'homme et plus volontiers le sujet jeune (60% entre 10 et 40 ans). Le caractère moins aisément décollable de la dure mère chez le sujet âgé, explique la rareté de cette lésion après 65 ans. L'HED se traduit cliniquement au début par des céphalées puis par la survenue après un intervalle libre de durée variable d'une aggravation neurologique qui associe des troubles de la conscience avec agitation psycho-motrice puis l'installation de signes déficitaires neurologiques. Dans le cas le plus fréquent de la localisation temporale de l'HED, les signes cliniques retrouvés sont des modifications pupillaires du côté de l'hématome et d'une hémiparésie controlatérale qui imposent le drainage neurochirurgical de l'hématome (Civit, Pinelli, Hepner, 2009).

## 1.5. HEMORRAGIE INTRAVENTRICULAIRE

Les HIV sont des saignements qui se répandent dans un ou des ventricules du cerveau, cavités renfermant le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR), suite à la rupture d'un vaisseau ou d'une artère. L'HIV se classe en fonction de ses différents stades de gravité : le stade I est léger, le stade II modéré, et les stades III et IV sont graves. Si l'HIV est de stade I ou II, le risque de séquelles à long terme est faible : le sang va rester contenu dans les ventricules et le liquide additionnel n'entraînera pas de pression excessive. Lors d'une HIV de stade III, le saignement est suffisamment volumineux pour causer l'obstruction des canaux étroits qui approvisionnent et déchargent les ventricules. Cela risque de gêner le rafraîchissement et l'évacuation du LCR, et il peut en découler une hydrocéphalie, c'est-à-dire une accumulation de LCR dans les ventricules, occasionnant une pression sur les tissus cérébraux voisins (Greenberg, 2010). Une lésion peut se produire dans la partie du cerveau ayant subi la pression. Si le saignement est de caractère plus grave, le sang déversé dans les ventricules et les ayant remplis, va bloquer la circulation de LCR. Une hydrocéphalie et une pression excessive dans le crâne vont en résulter, nécessitant un geste chirurgical pour diminuer la pression. Une HIV de stade IV est le résultat d'une congestion du tissu cérébral entourant les ventricules lorsqu'une importante HIV s'est produite. Cela entraîne un saignement dans le tissu cérébral avec une destruction de cette partie du cerveau, ayant pour conséquence de graves et irréversibles lésions au cerveau. La gravité sera déterminée par la localisation et l'étendue du saignement.

Les lésions physiques des tissus cérébraux ne veulent pas forcément dire que le fonctionnement du cerveau est endommagé. Les zones du cerveau qui sont le plus souvent affectées par une HIV, sont celles qui contrôlent les fonctions motrices. Souvent, on y associe des troubles de l'ouïe et de la vue, ainsi que d'autres fonctions cognitives élevées. L'étendue des effets à long terme dépendra de la gravité du saignement : la paralysie cérébrale, par exemple, est courante et il peut en résulter une hémiplégie (Civit, Pinelli, Hepner, 2009).

## 2. LE DIAGNOSTIC

Le scanner cérébral est l'examen nécessaire et suffisant pour le diagnostic positif d'une hémorragie cérébrale. Une hyperdensité montre le site et le volume de l'hémorragie. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et en complément l'angiographie cérébrale sont recommandées pour rechercher une cause de l'hémorragie autre que l'hypertension artérielle (exemple de la thrombophlébite cérébrale). Après 65 ans, en présence d'une hypertension artérielle et d'une hémorragie des noyaux gris centraux, on considère inutile la pratique d'une angiographie cérébrale à la recherche d'une malformation vasculaire. A l'inverse, l'angiographie cérébrale est recommandée avant 55 ans et surtout si l'hémorragie est corticale, et l'hypertension artérielle absente (Pelissouguyotat, 2006).

### 3. LE TRAITEMENT

Le traitement de l'hémorragie cérébrale spontanée est d'abord médical. A la phase initiale, il concerne la correction prudente et progressive de l'hypertension artérielle, le contrôle de la glycémie, et la prévention des complications de décubitus. Paradoxalement, un traitement anticoagulant préventif doit être prescrit. Une rééducation précoce même passive est indiquée. Le traitement d'une hémorragie cérébrale peut être neurochirurgical lorsque l'hématome est volumineux et compressif. Son ablation se fait par craniotomie avec aspiration des caillots et hémostase. Une décompression peut être seulement nécessaire et se pratique par voie endoscopique ou par ponction stéréotaxique sous contrôle d'un scanner. Les indications neurochirurgicales sont rares et leurs bénéfices très discutés. La récupération neurologique dépend de la localisation et du volume de l'hémorragie initiale qui a dilacéré le parenchyme nerveux. Plus l'hémorragie est petite et plus grandes sont les chances de récupération après rééducation (Pelissouguyotat, 2006).



## PARTIE II : ETUDE DES HEMORRAGIES INTRACEREBRALES SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX A L'ECHELON LOCAL ET A L'ECHELON REGIONAL

### I. CONTEXTE DE L'ETUDE

Les hémorragies intracrâniennes au cours d'un traitement par anticoagulant sont une préoccupation majeure d'iatrogénie médicamenteuse (Hart, Boop, Anderson, 1995). Une étude de cas réalisée en 2009 par le service de Neurochirurgie du CHU de Nancy et le CRPV de Lorraine mettait en évidence les différents facteurs pronostiques à prendre en compte lors d'une hémorragie intracrânienne (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein *et al.*, 2009). Elle démontrait en particulier que l'âge et le coma étaient des facteurs de mauvais pronostic tandis que les céphalées pouvaient être considérées comme un critère de bon pronostic.

Une étude médico-économique découlant de l'étude précédemment citée (Cosserat, Colnat-Coulbois, Klein 2009) mettait en évidence un coût estimé à 61,5 millions d'euros par an pour la prise en charge hospitalière de ces accidents iatrogènes graves.

Depuis 2008, les AOD ont été progressivement mis sur le marché (PRADAXA®, XARELTO®, ELIQUIS®). L'étude RELY (Connolly, Ezekowitz, Yusuf *et al.*, 2009) a montré la non-infériorité en termes d'efficacité par rapport à la warfarine, et même la supériorité pour certains dosages dans la prévention des AVC chez des patients en fibrillation atriale. L'incidence des hémorragies majeures est comparable à la warfarine et même significativement réduite pour certains dosages. Les hémorragies intracrâniennes, comme pour les AVK, font tout de même partie des accidents iatrogènes graves pouvant être engendrés par le traitement (Wassef, Abel 2013).

Nous avons décidé de poursuivre le travail initié en 2009 au CHU de Nancy et de travailler sur deux échelons :

- A l'échelon local : nous avons réalisé une étude similaire à celle de 2009 en incluant tous les patients traités par anticoagulants oraux, hospitalisés au CHU de Nancy pour une hémorragie intracrânienne entre 2011 et 2013. Nous nous sommes appuyés sur le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui est un dispositif faisant partie de la réforme du système de santé français, ayant pour but de réduire les inégalités de ressources entre les établissements de santé (ordonnance du 24 avril 1996). Ce programme permet dans certaines circonstances, par le biais de requêtes adaptées, le recueil d'informations quantifiées et standardisées, utilisables pour la détection d'effets indésirables médicamenteux (Osmont, Cuggia, 2013).

- A l'échelon régional : nous avons travaillé en partenariat avec la DRSM NE afin notamment de disposer des données de remboursement des différents anticoagulants oraux, permettant ainsi d'avoir des données de référence sur l'exposition aux anticoagulants oraux en Lorraine.

## II. ETUDE LOCALE

### 1. MATERIELS ET METHODES

#### 1.1. PROTOCOLE DE RECHERCHE

##### 1.1.1. AUTORISATIONS

Nous avons au préalable obtenu les autorisations nécessaires à la mise en œuvre du travail au sein du CHU de Nancy :

- Envoi d'un formulaire de demande d'exploitation des données du PMSI ainsi qu'un courrier justifiant la demande au Département d'Information Médicale (DIM) du CHU de Nancy, puis lancement de la requête sur le PMSI.
- Obtention d'une autorisation écrite de consulter les dossiers des patients de la part des chefs de service de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale.
- Déclaration de la recherche à la Direction de la Recherche Clinique (DRI).
- Déclaration de la recherche à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

##### 1.1.2. CRITERES D'INCLUSION ET D'EVALUATION

Nous avons travaillé en collaboration avec le DIM et le service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique. Le DIM a effectué en décembre 2013 une requête afin d'identifier l'ensemble des patients ayant été admis au CHU de Nancy pour la prise en charge d'une hémorragie intracrânienne survenant lors d'un traitement par anticoagulant oral. La Classification Internationale des Maladies version 10 (CIM-10) (cf. Paragraphe 1.2) a été utilisée pour effectuer la requête. A partir de cette liste, nous avons appliqué les critères suivants :

- Critères d'inclusion des sujets : pour être inclus, les patients doivent présenter les trois critères décrits ci-après.
  - Patients admis dans le département de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale du CHU de Nancy pour une hémorragie intracrânienne, dont

le code CIM-10 (cf. Annexe 4) correspond aux chapitres I60.0 ; I60.1 ; I60.2 ; I60.3 ; I60.4 ; I60.5 ; I60.6 ; I60.7 ; I60.8 ; I60.9 ; I61.0 ; I61.1; I61.2; I61.3; I61.4; I61.5; I61.6; I61.8; I61.9 ; I62.0 ; I62.1 ; I62.9 ; I64 ; S06.20 ; S06.21 ; S06.30 ; S06.31 ; S06.40 ; S06.41 ; S06.50 ; S06.51 ; S06.60 ; S06.61 ; S06.70 ; S06.71 ; S06.80 ; S06.81 ; S06.90 ; Z92.1.

- Patients dont le traitement anticoagulant a été codé selon la classification CIM-10 sous Z92.1.
- Patients dont le séjour est compris entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2013.
- Critères de non inclusion des sujets :
  - Patients non admis dans le département de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale.
  - Patients n'ayant pas présenté d'hémorragie intracérébrale.
  - Patients dont les éléments cliniques ne correspondent pas à une hémorragie intracérébrale.
  - Patients pour lequel le dossier ne dispose pas d'informations sur le traitement médicamenteux, après contact du médecin traitant.
- Critères d'évaluation :
  - Données démographiques (âge, sexe).
  - Molécule anticoagulante utilisée et son indication.
  - Sévérité : signes cliniques à l'admission, bilan d'hémostase à l'admission, présence de lésions hémorragiques multiples et leur localisation, délais de prise en charge, durée d'hospitalisation (en secteur et en réanimation), traitement (chirurgical et/ou médicamenteux), nécessité d'une reprise chirurgicale.
  - Antécédents médicaux.

Nous avons mis en place une grille de recueil des données (cf. Annexe 5) pour les critères d'évaluation, validée par des Neurochirurgiens et par le service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique. Le service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique a ensuite élaboré un masque de saisie sur le logiciel EPIDATA<sup>®</sup>, permettant ainsi le recueil informatique des données initialement collectées dans la grille de recueil des données.

Les dossiers médicaux ont été demandés aux secrétariats de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale et ont été consultés dans le service, permettant ainsi le recueil des informations nécessaires à l'étude.

Nous avons soumis ce protocole de recherche à un praticien hospitalier du service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique pour avoir une validation de sa part concernant la méthodologie utilisée.

Les données saisies dans EPIDATA<sup>®</sup> ont été envoyées au service d'Epidémiologie et d'Evaluation Clinique pour exploitation statistique.

---

## 1.2. LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DES MALADIES

La CIM a été créée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). C'est une norme internationale permettant de rendre compte des données de morbidité et de mortalité. Elle organise et code les informations médicales qui sont utilisées pour l'allocation des ressources, la prise en charge des soins, les statistiques et l'épidémiologie, le suivi et l'évaluation, la recherche, les soins primaires, la prévention et le traitement. Elle contribue à dresser le tableau de la situation sanitaire générale des pays et des populations. La CIM est régulièrement mise à jour pour mieux refléter les évolutions de la médecine et du domaine scientifique. Actuellement, la 10<sup>ème</sup> version est utilisée tandis que la 11<sup>ème</sup> version est en cours de rédaction. Parmi les utilisateurs figurent les chercheurs, les infirmières, les médecins, les autres prestataires de soins, les gestionnaires et les informaticiens du domaine de l'information sanitaire, les responsables du codage, les responsables politiques, les associations de patients, les assureurs (Brämer, 1988). La CIM est utilisée par tous les états membres de l'OMS et elle a été traduite en 43 langues. La plupart des pays utilisent ce système pour notifier les données de mortalité, ce qui est un indicateur essentiel de la situation sanitaire. La CIM permet d'utiliser un langage commun pour notifier et suivre les maladies. Elle permet aux utilisateurs de comparer et d'échanger des données de manière cohérente et normalisée entre les hôpitaux, les régions, les pays et au cours du temps. Elle facilite la collecte et le stockage des données en vue de l'analyse et de la prise de décision reposant sur des données factuelles.

Les significations des différents codes CIM-10 retenus pour notre étude sont détaillées en Annexe 4.

---

## 1.3. LA GRILLE DE RECUEIL DES DONNEES

Cette grille comporte 35 items (cf. Annexe 5), allant des données générales sur le patient aux données concernant l'hospitalisation.

L'item « traitements médicamenteux associés » a été construit en cherchant dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM (ANSM 2014c) et dans les RCP des anticoagulants oraux les médicaments susceptibles de majorer le risque hémorragique lors d'une prise concomitante.

La fonction rénale des patients a été évaluée en calculant le Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) par l'équation Modification of the Diet in Renal Disease (MDRD) :

$$186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,20}$$

*x 0,742 pour les femmes*

L'alcoolisme a été colligé selon les mentions reportées dans les dossiers médicaux.

L'obésité a également été colligée selon les mentions des dossiers médicaux, et non pas à l'aide de l'indice de masse corporelle car son calcul n'était pas possible, le poids des patients n'étant le plus souvent pas renseigné.

L'évolution clinique du patient a été évaluée avec le score de Rankin modifié (cf. Annexe 6).

---

#### 1.4. METHODES D'ANALYSES STATISTIQUES UTILISEES

Le test de Student est utilisé pour les variables qualitatives, tandis que le test de Khi<sup>2</sup> est utilisé pour les variables quantitatives.

## 2. RESULTATS

---

### 2.1. REQUETE INITIALE DU PMSI

La requête effectuée par le PMSI a permis de dresser une liste de 336 patients traités par anticoagulants oraux ayant fait une hémorragie intracrânienne entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2013.

Après consultation des dossiers médicaux il s'est avéré que :

- Dans 153 cas les patients étaient traités par AVK.
- Dans 4 cas les patients étaient traités par AOD.
- Dans 6 cas, il a été impossible de retrouver les dossiers médicaux aux archives.
- Dans 167 cas les patients n'étaient en fait pas traités par anticoagulants oraux mais par antiagrégants plaquettaires : les dossiers ont donc été écartés de notre étude.
- Dans 6 cas, il y avait eu une erreur de codage : dans 4 cas les patients n'avaient pas d'anticoagulants oraux, dans 2 cas l'événement ne correspondait pas à une hémorragie intracrânienne.

**Nous avons donc retenu dans notre étude les 153 cas traités par AVK et les 4 cas traités par AOD.**

Nous présenterons une analyse des patients traités par AVK, et une description des 4 cas de patients traités par AOD.

---

## 2.2. PATIENTS TRAITES PAR AVK

L'analyse porte sur les cas des 153 patients traités par AVK, dont 31 évoluant vers le décès.

Pour chaque caractéristique, nous avons séparé les cas totaux et les cas avec évolution fatale afin de nous resituer dans le contexte de l'étude menée en 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein *et al.*, 2009).

---

### 2.2.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION

146 patients sont domiciliés en Lorraine : 55 patients viennent de Meurthe-et-Moselle, 12 de Meuse, 57 de Moselle et 22 des Vosges. 7 patients ne viennent pas de la région (1 du Bas-Rhin, 4 du Luxembourg et 2 d'Allemagne).

L'âge global moyen des patients est de 88,6 ans [40,6-93,2], et 135 d'entre eux (soit 88,2%) ont 65 ans ou plus.

On dénombre 95 hommes (soit 62%) et 58 femmes (soit 38%).

Le poids moyen des patients, disponible pour seulement 61 d'entre eux, est de 75,7 kg [50-110].

---

### 2.2.2. DESCRIPTION DU TRAITEMENT AVK

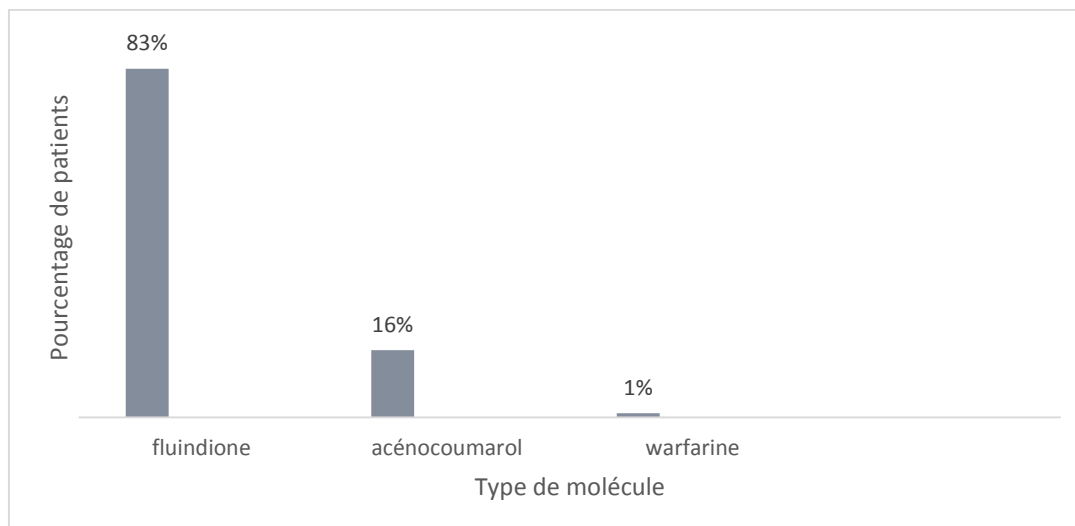
---

#### 2.2.2.1. TYPE DE MOLECULE

---

Dans 153 cas, le patient est traité par un AVK (cf. Figure 10) :

- 127 par fluindione.
- 25 par acénocoumarol.
- 1 par warfarine.



**Figure 10 : répartition des différentes molécules AVK en fonction des patients**

#### 2.2.2.2. INDICATIONS DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

Les indications du traitement anticoagulant se répartissent comme suit (cf. Tableau IV) :

**Tableau IV : indications du traitement anticoagulant et nombre de patients**

Indications N (%)	Ensemble des cas N=153	Cas d'évolution fatale N=31
<b>Arythmie complète par fibrillation auriculaire</b>	77 (50,3)	21 (67,8)
<b>Traitement préventif de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire</b>	18 (11,8)	0 (0)
<b>Prothèse valvulaire</b>	18 (11,8)	4 (12,9)
<b>Traitement curatif de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire</b>	15 (9,8)	2 (6,5)
<b>Infarctus du myocarde</b>	7 (4,6)	2 (6,5)
<b>Indication hors AMM</b>	1 (0,07)	0 (0)
<b>Prothèse valvulaire et valvulopathie mitrale</b>	1 (0,07)	0 (0)
<b>Indication inconnue</b>	16 (10,5)	2 (6,5)

Les indications de traitement les plus fréquentes sont l'arythmie complète par fibrillation auriculaire, la prévention des thromboses veineuses et la présence d'une prothèse valvulaire.

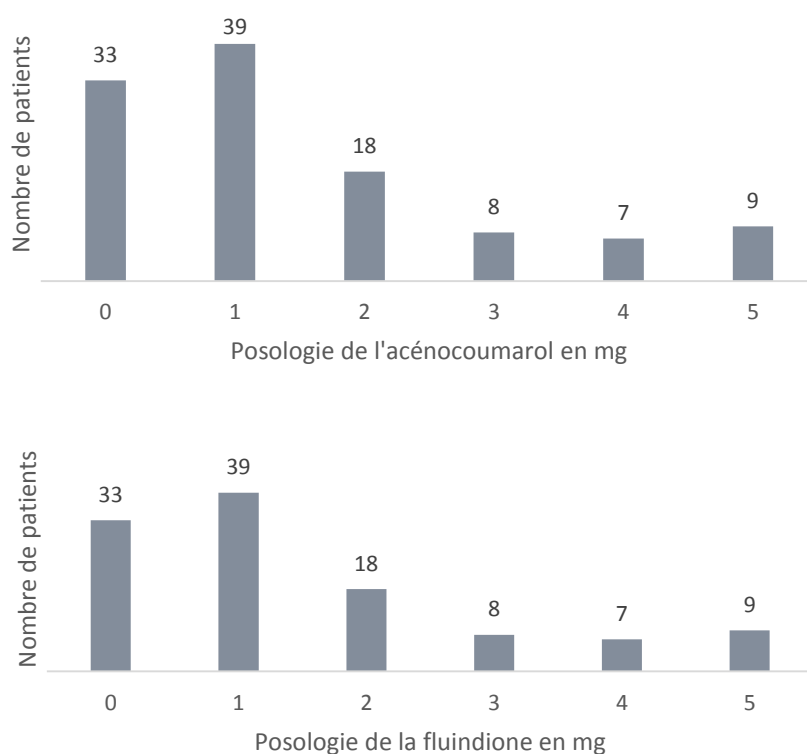


### 2.2.2.3. POSOLOGIE DU TRAITEMENT ANTICOAGULANT

---

Dans 70 cas, la posologie du traitement anticoagulant n'a pas été renseignée dans le dossier médical.

Dans 83 cas la posologie journalière du traitement anticoagulant est connue (cf. Figure 11) :



**Figure 11 : posologie journalière des différents AVK**

La plupart des patients traités par fluindione ont une posologie autour de 15 à 20 mg. Pour l'acénocoumarol, la posologie est comprise le plus souvent entre 2 et 4 mg. Pour la warfarine, un seul patient est traité, et la posologie est de 3 mg.

---

### 2.2.3. ANTECEDENTS MEDICAUX

Les antécédents médicaux les plus fréquemment retrouvés sont l'hypertension artérielle, les dyslipidémies et le diabète (cf. Tableau V).

**Tableau V : antécédents médicaux des patients et nombre de cas d'hémorragies intracrâniennes**

<b>Antécédents N (%)</b>	<b>Ensemble des cas N=153</b>	<b>Cas d'évolution fatale N=31</b>
<b>Hypertension artérielle</b>	94 (61,4)	20 (64,5)
<b>Dyslipidémie</b>	63 (41,2)	10 (32,3)
<b>Diabète</b>	43 (28,1)	11 (35,5)
<b>Tabagisme</b>	21 (13,7)	2 (6,5)
<b>Cancer</b>	18 (11,8)	6 (19,4)
<b>Bronchopneumopathie obstructive chronique</b>	16 (10,5)	0 (0)
<b>Coronaropathie</b>	16 (10,3)	2 (6,5)
<b>Pacemaker</b>	15 (9,8)	3 (9,7)
<b>Alcoolisme</b>	15 (9,8)	2 (6,5)
<b>Troubles du rythme</b>	14 (9,2)	2 (6,5)
<b>Obésité</b>	13 (8,5)	4 (12,9)
<b>AVC de nature non précisée</b>	13 (8,5)	4 (12,9)
<b>Insuffisance rénale</b>	12 (7,8)	3 (9,7)
<b>Prothèse mitrale</b>	12 (7,8)	2 (6,5)
<b>Prothèse aortique</b>	11 (7,2)	2 (6,5)
<b>AVC ischémique</b>	8 (5,2)	1 (3,3)
<b>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</b>	6 (3,9)	2 (6,5)
<b>AVC hémorragique</b>	5 (3,3)	3 (9,7)

#### 2.2.4. TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ASSOCIES

La recherche des traitements de fond associés au traitement anticoagulant oral et susceptibles d'interagir en augmentant le risque hémorragique a permis de recenser les classes de molécules les plus fréquemment associées (cf. Tableau VI). Puis nous avons pris en compte le nombre de molécules associées au traitement anticoagulant (cf. Tableau VII).

**Tableau VI : traitements médicamenteux associés susceptibles d'augmenter le risque hémorragique et nombre de cas d'hémorragies intracrâniennes**

Médicaments associés N (%)	Ensemble des cas N=153	Cas d'évolution fatale N=31
Fibrates ou statines	59 (38,6)	8 (25,8)
Paracétamol ou tramadol	52 (34)	7 (22,6)
Amiodarone	38 (24,8)	8 (25,8)
Antiagrégants plaquettaires	38 (24,8)	8 (25,8)
Inhibiteurs calciques	31 (20,3)	6 (19,4)
Antibiotiques ou antifongiques	19 (12,4)	6 (19,4)
ISRS	11 (7,2)	0 (0)
Allopurinol	10 (6,5)	1 (3,2)
Glucocorticoïdes	7 (4,6)	1 (3,2)
AINS	4 (2,6)	0 (0)
Colchicine	3 (2)	0 (0)
Héparine	2 (1,3)	2 (6,5)
Médicaments cytotoxiques	2 (1,3)	0 (0)
Ciclosporine ou tacrolimus	1 (0,7)	1 (3,2)
Androgènes ou anabolisants	0 (0)	0 (0)
Inhibiteurs de la protéase	0 (0)	0 (0)

Les médicaments les plus souvent associés appartiennent à la classe des hypocholestérolémiants (fibrates et statines), et des antalgiques de palier I ou II (paracétamol et tramadol).

**Tableau VII : cas fatals et nombre de molécules associées**

Nombre de molécules associées	0	1	2	3	4
Cas d'évolution fatale N=31	6	8	10	5	2
N (%)	(19,4)	(25,8)	(32,3)	(16,1)	(6,5)

Il y a plus de cas fatals lorsque le traitement anticoagulant oral est associé avec 2 molécules susceptibles d'augmenter le risque hémorragique. L'étude de ces associations ne montre pas qu'une combinaison de molécules en particulier est récurrente. Par contre dans 5 cas sur les 10, l'amiodarone faisait partie de l'association.

Nous avons étudié de manière plus détaillée l'association antiagrégants plaquettaires et AVK versus les AVK seuls :

- Il y a eu 20 cas fatals sur 115 chez des patients traités avec un AVK seul soit 20% de décès
- Il y a eu 8 cas fatals sur 38 chez des patients traités avec une association AVK/antiagrégant plaquettaire soit 21,1% de décès

L'association avec un antiagrégant plaquettaire ne semble pas être associée à une augmentation de la survenue d'un décès.

#### 2.2.5. TYPE D'HEMORRAGIE INTRACRANIENNE

Les hémorragies intracrâniennes se répartissent comme suit :

- Majorité d'hématomes sous duraux avec 115 cas (soit 75%), dont 65 hématomes sous duraux chroniques et 50 hématomes sous duraux aigus.
- 20 cas (soit 13%) d'hémorragie intracérébrale.
- 7 cas (soit 5%) d'hémorragie sous arachnoïdienne.
- 6 cas d'hémorragie intraventriculaire (soit 4%).
- 5 cas d'hématome extra dural (soit 3%).

Le tableau VIII montre qu'il n'y a pas de différence significative entre le traitement (AVK seul ou associé à un antiagrégant plaquettaire) et le type d'hémorragie intracrânienne principalement retrouvé.

**Tableau VIII : traitement par AVK seul ou associé à un antiagrégant plaquettaire et type d'hémorragie intracrânienne**

Molécules utilisées	Types d'hémorragies intracrâniennes majoritairement retrouvés N (%)	
	HSD chronique	HSD aigu
<b>AVK seuls N=115</b>	52 (45,2)	38 (33,0)
<b>AVK et antiagrégants plaquettaires N=38</b>	13 (34,2)	12 (31,6)

#### 2.2.6. PRESENCE DE LESIONS HEMORRAGIQUES CEREBRALES MULTIPLES

Dans 40 cas (soit 26%), l'hémorragie intracrânienne s'accompagnait de lésions cérébrales secondaires, post-traumatiques dans 11 cas (soit 28%).

34 de ces lésions cérébrales secondaires (soit 85%) étaient un HSD aigu.

### 2.2.7. SIGNES CLINIQUES A L'ADMISSION

Les signes cliniques à l'admission dans le service se répartissaient comme suit dans le Tableau IX, ces symptômes pouvant être associés ou isolés.

**Tableau IX : répartition des signes cliniques et des cas d'évolution fatale**

Signes cliniques N (%)	Ensemble des cas N=153	Cas d'évolution fatale N=31
Troubles moteurs	83 (54,2)	14 (45,2)
Céphalées	55 (35,9)	10 (32,3)
Confusion	52 (34)	6 (19,4)
Troubles phasiques	48 (31,4)	5 (16,1)
Coma	40 (26,1)	16 (51,6)
Troubles visuels	25 (16,3)	7 (22,6)
Epilepsie	9 (5,8)	1 (22,6)

Les signes cliniques les plus rapportés sont les troubles moteurs, présents dans plus de la moitié des cas. Les céphalées et la confusion sont également fréquentes. Pour les cas d'évolution fatale, le signe clinique le plus fréquent est le coma.

### 2.2.8. INR A L'ADMISSION

L'INR à l'admission était disponible pour 103 patients sur 153.

Pour 38 (soit 25%) patients, l'INR était compris entre 2 et 3 : 29 patients avaient une indication de traitement nécessitant un INR compris entre 2 et 3, ils étaient donc dans l'intervalle thérapeutique. 3 patients avaient une indication de traitement nécessitant un INR compris entre 3 et 4,5, ils étaient donc sous-dosés. Pour les 6 autres patients, l'indication de traitement n'était pas renseignée dans le dossier médical.

Pour 29 (soit 28%) patients, l'INR était compris entre 3 et 4,5. Sur ces 29 patients, seulement 4 avaient une indication de traitement nécessitant un INR compris entre 3 et 4,5. Les 25 autres étaient donc en surdosage.

Pour 23 (soit 22%) d'entre eux, l'INR était inférieur à 2 à l'admission.

Pour 13 (soit 13%) patients, l'INR à l'admission était supérieur à 4,5, ils étaient donc en surdosage.

**Au total, à l'admission, 38 patients (soit 37%) se trouvaient en surdosage, 33 (soit 32%) se trouvaient dans l'intervalle thérapeutique, et 26 (soit 25%) étaient sous dosés en AVK.**

**Pour 6 (soit 6%) patients on ne peut pas conclure car l'indication de traitement n'était pas disponible.**

Sur les 103 patients pour lesquels l'INR était disponible, 18 (soit 17%) cas ont été fatals (cf. Tableau X). La proportion de cas d'évolution fatale est similaire, que l'INR soit dans la cible, ou supérieur à la cible.

**Tableau X : INR et nombre de cas fatals**

<b>INR des patients N (%)</b>	<b>Cas d'évolution fatale N=31</b>
<b>INR inférieur à la cible</b>	4 (12,9)
<b>INR dans la cible</b>	7 (22,6)
<b>INR supérieur à la cible</b>	7 (22,6)

### 2.2.9. FONCTION RENALE A L'ADMISSION

La créatininémie à l'admission était disponible pour 120 patients, ce qui a permis de calculer les DFG via la formule MDRD :

- 68 d'entre eux étaient des hommes : 18 (soit 26,5%) présentaient une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, et 3 cas ont été fatals
- 52 d'entre eux étaient des femmes : 7 (soit 13,5%) présentaient une insuffisance rénale avec un DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, et 1 cas a été fatal.

Au total, 25 (soit 20,8%) patients présentaient une insuffisance rénale.

### 2.2.10. TRANSFERT AU CHU DEPUIS UN AUTRE ETABLISSEMENT ET DELAI DE PRISE EN CHARGE

Nous avons tenté d'évaluer les délais compris entre les premiers symptômes, le diagnostic, le transfert ou l'admission au CHU de Nancy et la prise en charge médicamenteuse ou chirurgicale.

Pour 149 patients (soit 97%), nous avons pu établir que le délai entre les premiers symptômes d'hémorragie intracrânienne et l'admission au CHU de Nancy était en moyenne de 22,9 heures [1-480] (médiane : 8 heures).

Pour 144 patients (soit 94%), nous avons pu établir que le délai entre les premiers symptômes d'hémorragie et le diagnostic était en moyenne de 9,6 heures [1-120] (médiane : 5,5 heures).

Pour 109 patients (soit 71%), nous avons pu établir que le délai entre les premiers symptômes d'hémorragie et la chirurgie était en moyenne de 48,4 heures [5-544] (médiane 24 heures).

Pour 104 patients (soit 68%), nous avons pu établir que le délai entre les premiers symptômes d'hémorragie et l'administration d'un traitement correcteur (vitamine K, KANOKAD<sup>®</sup>, ...) était en moyenne de 12,1 heures [2-120] (médiane 6 heures).

Dans 104 cas (soit 68%) les patients ont été transférés d'un autre établissement et ceci après un séjour allant de 2 heures à 20 jours dans cet autre établissement. Il s'agit principalement de transferts en provenance du centre hospitalier régional de Metz-Thionville (40 cas) et de l'hôpital de Remiremont (10 cas).

Dans 14 cas de transfert, les patients sont décédés dans un délai de trois mois après l'hémorragie intracrânienne, ce qui représente presque la moitié des décès totaux (45%), ainsi que 14% des transferts et 9% des cas totaux.

Toutefois, ces données sont difficilement exploitables en raison de la grande variabilité des situations, avec souvent un avis neurologique pris auprès du CHU de Nancy avant le transfert.

#### 2.2.11. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La prise en charge thérapeutique de l'hémorragie intracrânienne a reposé sur un traitement chirurgical dans 112 cas (soit 73%). Il y a eu une reprise chirurgicale dans 20 cas (soit 18%).

Il y a eu 19 décès (soit 61% des cas fatals) survenant après la chirurgie, dont 1 après une reprise chirurgicale.

Le type de chirurgie était une dérivation externe dans 75 cas, une craniotomie dans 33 cas, et un autre type d'intervention dans 4 cas.

Il y a eu un traitement correcteur médicamenteux dans 130 cas (soit 85%). Dans 8 cas il n'y en a pas eu, et dans 15 cas l'information n'était pas disponible dans le dossier médical du patient.

KANOKAD<sup>®</sup> (ou OCTAPLEX<sup>®</sup>) a été utilisé en association avec la vitamine K dans 114 cas (soit 75%).

Dans un cas, KANOKAD<sup>®</sup> a été utilisé seul.

Des transfusions de plaquettes ont été réalisées dans 20 cas, en plus de l'association KANOKAD<sup>®</sup> et vitamine K, quand le patient était concomitamment traité par antiagrégants plaquettaires. Dans un cas, une transfusion de plasma frais congelé a été effectuée, en plus de la transfusion de plaquettes, de la vitamine K et du KANOKAD<sup>®</sup>.

Une transfusion de globules rouges a été réalisée dans 5 cas, et dans 1 cas le patient a reçu en plus du plasma frais congelé.

### 2.2.12. DUREE D'HOSPITALISATION

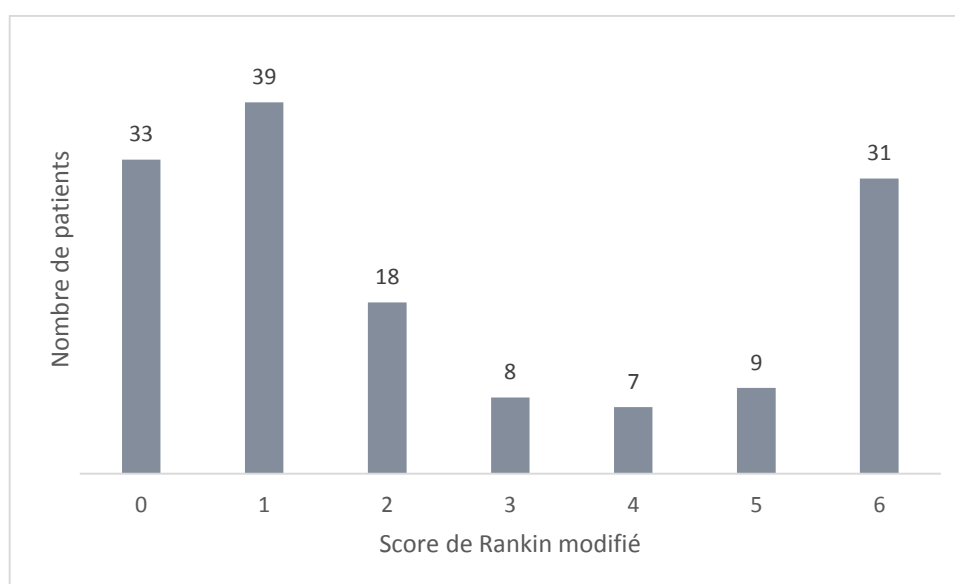
En moyenne, les patients ont été hospitalisés 18,6 jours [1-310].

67 patients (soit 43,8%) sont passés en réanimation durant leur hospitalisation. Ils sont restés dans ce service en moyenne 5,7 jours [0-137], et 30 d'entre eux (soit 96,8%) y sont décédés.

### 2.2.13. EVOLUTION A 3 MOIS

Pour estimer l'évolution de l'état clinique des patients, nous nous sommes basés sur le score de Rankin modifié (cf. Annexe 6) observé 3 mois après l'événement (cf. Figure 12).

- Dans 81 cas (soit 52,9%), les patients ont présenté des séquelles, à un plus ou moins haut niveau de gravité (score Rankin modifié compris entre 1 et 5).
- Dans 33 cas (soit 21,6%), les patients ont présenté une évolution clinique sans séquelle (score Rankin modifié égal à 0).
- Dans 31 cas (soit 20,3%), les patients sont décédés (score Rankin modifié égal à 6).
- Dans 8 cas (soit 5,2%), les patients ont été perdus de vue et l'évolution de leur état clinique est donc inconnue.



**Figure 12 : évolution clinique en fonction du score de Rankin modifié**

Parmi les patients présentant des séquelles, la majorité a un score de Rankin modifié égal à 1, ce qui veut dire que les patients présentent des symptômes mineurs sans retentissement sur les activités de la vie quotidienne.



### 2.3. COMPARAISON DES RESULTATS AVEC CEUX DE L'ETUDE REALISEE EN 2009

Nous avons réalisé un tableau (cf. Tableau XI) récapitulant les caractéristiques majeures des patients ayant fait une hémorragie intracrânienne dans notre étude versus l'étude réalisée en 2009 par l'équipe du Professeur Colnat-Coulbois.

**Tableau XI : Comparaison des caractéristiques majeures ou prépondérantes de notre étude à celles de l'étude réalisée en 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserrat, Klein *et al.*, 2009)**

Caractéristiques	Notre étude	Etude réalisée en 2009
<b>Sexe et âge</b>	Masculin / âgés de plus de 65 ans	Masculin / âgés de plus de 65 ans
<b>Anticoagulant</b>	Fluindione	Fluindione
<b>Indication</b>	Arythmie complète par fibrillation auriculaire	Arythmie complète par fibrillation auriculaire
<b>Antécédent médical</b>	Hypertension artérielle	Hypertension artérielle
<b>Signes cliniques à l'admission</b>	<b>Troubles moteurs</b>	<b>Céphalées</b>
<b>Médicaments associés</b>	Hypocholestérolémiants	Hypocholestérolémiants
<b>Type d'hémorragie intracrânienne</b>	Hématomes sous duraux	Hématomes sous duraux
<b>Facteur de mauvais pronostic</b>	Coma	Coma
<b>INR élevé et décès</b>	Pas de lien	Pas de lien
<b>Association aux antiagrégants plaquettaires</b>	<b>Pas de différence</b>	<b>Plus de décès</b>

### 2.4. CODAGE DU DIAGNOSTIC DANS LE PMSI

Nous avons comparé pour chaque patient le codage PMSI du diagnostic d'hémorragie intracrânienne avec le diagnostic inscrit dans les courriers des Neurochirurgiens (cf. Tableau XII). Dans 142 cas (soit 93%), le codage et le diagnostic concordent.

**Tableau XII : concordance diagnostic des Neurochirurgiens et codage PMSI**

Diagnostic retrouvé dans les courriers de Neurochirurgie	Concordance avec le codage PMSI	
	oui	non
HSD chronique	65	0
HSD aigu	48	2
HSA	4	3
HIV	4	2
HIC	16	4
HED	5	0

## 2.5. ETUDE DETAILLEE DES QUATRE CAS D'HEMORRAGIE INTRACRANNIENNE CHEZ DES PATIENTS TRAITES PAR AOD

### 2.5.1. PATIENT 1

Il s'agit d'un homme âgé de 89 ans ayant pour antécédents médicaux une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un diabète insulino-requérant, une maladie de Dupuytren bilatérale opérée, un tabagisme sevré depuis 25 ans et un surpoids non précisé.

Son traitement habituel comporte : TAHOR<sup>®</sup> (atorvastatine), APROVEL<sup>®</sup> (irbésartan), KARDEGIC<sup>®</sup> (acide acétylsalicylique), NOVONORM<sup>®</sup> (répaglinide), LANTUS<sup>®</sup> (insuline glargine), et RAMIPLEX<sup>®</sup> (ramipril).

En octobre 2012 le patient est hospitalisé pour un AVC ischémique embolique. Un traitement par héparine est instauré. Un relais par PRADAXA<sup>®</sup> (dabigatran) 110 mg matin et soir est ensuite mis en place, dans l'hypothèse d'un AVC dû à un trouble du rythme paroxystique.

A la sortie d'hospitalisation, le traitement comporte, en plus de son traitement habituel, INEXIUM<sup>®</sup> (ésoméprazole) et PRADAXA<sup>®</sup>.

Une visite de contrôle 6 mois plus tard indique une bonne évolution clinique du patient et une bonne tolérance de son traitement par PRADAXA<sup>®</sup>.

En juillet 2013, soit 9 mois après le début du traitement par PRADAXA<sup>®</sup>, le patient est admis aux Urgences du CHU de Nancy pour confusion mentale et troubles de la vigilance persistant depuis 24 heures. Il existe une notion de chute et de traumatisme crânien trois semaines auparavant. Au vu du scanner, le diagnostic d'hématome sous dural chronique gauche est posé. PRADAXA<sup>®</sup> et KARDEGIC<sup>®</sup> sont arrêtés et une injection de KANOKAD<sup>®</sup> est réalisée 2h heures plus tard. Compte tenu de la prise de PRADAXA<sup>®</sup>, la prise en charge chirurgicale n'a lieu que le lendemain.

A l'admission aux Urgences, le taux plasmatique de PRADAXA<sup>®</sup> a été dosé à 246,1 ng/mL et le lendemain matin à 35 ng/mL, avec un ratio Temps de Céphaline Activée (TCA) malade/témoin à 1,18. La fonction rénale du patient est normale, la clairance de la créatinine étant à 89 mL/min (formule de Cockcroft et Gault).

Dix heures avant l'opération, le patient bénéficie d'une transfusion sanguine (une seule poche de concentré de globules rouges). L'opération se déroule sans problème. Les suites sont satisfaisantes tant au niveau de l'imagerie qu'au niveau clinique. Le patient est transféré 9 jours après en service de soins de suite et de réadaptation pour convalescence. Les traitements anticoagulants ne sont pas repris : à la consultation de contrôle 3 mois plus tard, PRADAXA<sup>®</sup> sera déconseillé au profit d'un AVK.

---

### 2.5.2. PATIENT 2

Il s'agit d'un homme âgé de 79 ans ayant pour antécédents médicaux une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un asthme, un tabagisme sévère, une insuffisance respiratoire, une arythmie et un syndrome d'apnée obstructive du sommeil non appareillé.

Son traitement habituel comporte : TRIATEC<sup>®</sup> (ramipril), VASTEN<sup>®</sup> (pravastatine), TENORMINE<sup>®</sup> (aténolol), LASILIX<sup>®</sup> (furosémide), INEXIUM<sup>®</sup> (ésoméprazole), AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine), CORDARONE<sup>®</sup> (amiodarone), SERETIDE<sup>®</sup> (fluticasone et salmétérol), ALDACTONE<sup>®</sup> (spironolactone).

XARELTO<sup>®</sup> (rivaroxaban) a été instauré à une date inconnue pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez un patient atteint de fibrillation auriculaire non valvulaire, à la posologie de 15 mg le soir.

En avril 2013, le patient est hospitalisé aux Urgences du CHU de Nancy pour une paralysie faciale, une aphasie et une hémiplégié droite suite à une chute à son domicile. Il présente une plaie occipitale.

A l'admission, la clairance de la créatinine est à 73 mL/min (formule de Cockcroft et Gault).

Une antagonisation de l'anticoagulant par KANOKAD<sup>®</sup> est mise en place à la posologie de 1,5 mL/kg.

Le patient est transféré le lendemain en Neurochirurgie pour surveillance, où le diagnostic d'hématome intra parenchymateux est posé après réalisation d'un scanner. Aucune indication chirurgicale n'est retenue. Un scanner réalisé 48h plus tard montre une majoration de l'œdème péri lésionnel tandis que l'état neurologique du patient se dégrade. Un traitement par mannitol 20% est mis en place. Huit jours plus tard, le patient présente une désaturation brutale qui nécessite la mise sous oxygénothérapie. Celle-ci ne va pas être efficace, le lendemain le patient décède d'une détresse respiratoire aiguë.

### 2.5.3. PATIENT 3

Il s'agit d'une femme âgée de 86 ans ayant pour antécédents médicaux une occlusion intestinale et une artérite des membres inférieurs, une hypertension artérielle et un diabète non insulino-dépendant.

Son traitement habituel comporte : CARDENSIEL<sup>®</sup> (bisoprolol), DIFFU-K<sup>®</sup> (chlorure de potassium), INIPOMP<sup>®</sup> (pantoprazole), KARDEGIC<sup>®</sup> (acétylsalicylate de lysine), LASILIX<sup>®</sup> (furosémide) LEVOTHYROX<sup>®</sup> (lévothyroxine sodique), TAHOR<sup>®</sup> (atorvastatine), STAGID<sup>®</sup> (metformine).

PRADAXA<sup>®</sup> (dabigatran) a été instauré en décembre 2011 pour la prévention des phlébites, à une posologie de 110 mg matin et soir.

En juin 2012, soit environ six mois plus tard, la patiente est hospitalisée en raison d'une chute avec traumatisme crânien, sans perte de conscience. Un scanner cérébral est réalisé et le diagnostic d'hématome sous dural aigu est posé.

Une antagonisation de l'anticoagulant par KANOKAD<sup>®</sup> est aussitôt mise en route, ainsi qu'une transfusion de plaquettes et de globules rouges.

A l'admission, la patiente est en insuffisance rénale modérée, la clairance de la créatinine étant à 58 mL/min (formule de Cockcroft et Gault).

Une indication chirurgicale est posée et la patiente est transférée en Neurochirurgie. Les médecins attendent que le saignement se chronicise pour pratiquer une intervention sur un hématome sous dural chronique. L'intervention a ainsi lieu 16 jours plus tard, pour pose d'une dérivation.

Les suites de l'opération sont favorables, le scanner met en évidence une régression de l'hématome sous dural. Mais le lendemain de l'opération, la patiente présente subitement des signes de détresse respiratoire, le bilan inflammatoire positif et la radiographie pulmonaire révèle une lésion pulmonaire. Un traitement par AUGMENTIN<sup>®</sup> est instauré, mais la patiente décède 2 jours plus tard.

### 2.5.4. PATIENT 4

Il s'agit d'un homme âgé de 72 ans ayant pour antécédents médicaux une hypertension artérielle, une tachyarythmie par fibrillation auriculaire, un syndrome d'apnée du sommeil non appareillée et un accident ischémique transitoire.

Son traitement habituel comporte : FLECAINE<sup>®</sup> (flécaïnide), CO-OLMETEC<sup>®</sup> (olmésartan et hydrochlorothiazide), aténolol, EUPRESSYL<sup>®</sup> (urapidil), DIFFU-K<sup>®</sup> (chlorure de potassium).

PRADAXA® (dabigatran) a été instauré à une date inconnue, à la posologie de 150 mg matin et soir, pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez un patient atteint de fibrillation atriale non valvulaire.

En juin 2013, le patient est admis aux Urgences pour d'importantes céphalées, une dysarthrie et une hypertension artérielle à 220/90 mmHg. Un scanner est réalisé, montrant un hématome intracérébelleux et une contamination ventriculaire. L'état neurologique et respiratoire du patient se dégradant, il est intubé. La radiographie pulmonaire montre un foyer infectieux pulmonaire probablement dû à une inhalation, qui nécessite la mise en route d'un traitement par AUGMENTIN®.

Le patient est transféré au CHU de Nancy. A l'admission, la fonction rénale est normale, la clairance de la créatinine étant à 81 mL/min (formule de Cockcroft et Gault)

PRADAXA® est antagonisé par 200 mL de KANOKAD, 9 mg de NOVOSEVEN® et une transfusion de plasma frais congelé.

Le patient est transféré le jour même en réanimation. Aucune indication chirurgicale n'est retenue. L'état neurologique continue à se dégrader, le patient tombe dans le coma (Glasgow 3). L'état de mort encéphalique est déclaré 2 jours plus tard.

Ainsi, sur les 4 patients :

- Tous avaient plus de 65 ans.
- 3 étaient des hommes.
- 3 recevaient PRADAXA®, dont un dans une indication hors de l'AMM
- 2 présentaient une hémorragie intracrânienne consécutive à une chute
- Tous ont bénéficié d'une antagonisation comprenant au moins du KANOKAD®.
- 3 sont décédés.

## 2.6. COMPARAISON DES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS TRAITES PAR AVK ET AOD

Nous avons récapitulé dans le Tableau XIII ci-après les principales caractéristiques des patients, qu'ils soient traités par AVK ou AOD.

Il est bien entendu impossible d'effectuer une comparaison compte tenu du très faible effectif de cas correspondant à des patients traités par AOD mais, à première vue, nous ne dénotons pas de différence majeure par rapport aux caractéristiques des cas liés aux AVK, hormis la proportion de décès qui paraît plus importante avec les AOD.

**Tableau XIII : Tableau résumant les caractéristiques des patients traités par AOD**

Patient	1	2	3	4	Caractéristiques des cas AVK (valeurs moyennes)
Anticoagulant oral direct	PRADAXA®	XARELTO®	PRADAXA®	PRADAXA®	
Indication dans l'AMM	Oui	Oui	<b>Non</b>	Oui	
Posologie de l'AMM	Oui	<b>Non (insuffisante)</b>	<b>Non</b>	Oui	
Âge	89 ans	79 ans	86 ans	72 ans	88,6 ans
Sexe	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin	62% de sexe masculin
Insuffisance rénale	Non	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>	Non	Oui dans 7,8% des cas
Traitement concomitant par antiagrégant plaquettaire	KARDEGIC®	Non	KARDEGIC®	Non	Oui dans 24,8% des cas
Interaction potentielle	Atorvastatine	Pravastatine, amiodarone	Atorvastatine	Non	Statines et fibrates principalement
Coma	Non	Non	Non	Oui	Oui dans 26% des cas
Prise en charge médicamenteuse	KANOKAD®	KANOKAD®	KANOKAD®, transfusion de plaquettes et de globules rouges	KANOKAD®, NOVOSEVEN® transfusion de plasma frais congelé	Vitamine K et KANOKAD® dans 74% des cas
Prise en charge chirurgicale	Oui	Non	Oui	Non	Oui dans 73% des cas
Décès	Non	12 jours après le début des symptômes	16 jours après le début des symptômes	2 jours après le début des symptômes	oui dans 20,3% des cas

### III. ETUDE SUR LA REGION LORRAINE

#### 1. MATERIELS ET METHODES

Pour mener à bien notre étude au niveau régional, nous avons contacté la DRSM NE pour solliciter l'obtention de données de remboursement anonymisées des anticoagulants oraux en Lorraine.

Les objectifs de notre demande étaient les suivants :

- Connaître la population exposée en Lorraine aux AVK ou aux AOD par extraction de toutes les données concernant les patients ayant au moins un remboursement d'AVK ou d'AOD entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2013.
- Rechercher les patients ayant été hospitalisés en Lorraine pour une hémorragie intracrânienne à l'aide des mêmes codes CIM-10 que ceux utilisés pour l'étude au CHU (cf. Annexe 4), en ne prenant en compte que la première hémorragie de chaque patient.
- Identifier parmi les patients ayant fait une hémorragie intracrânienne durant la période considérée ceux ayant bénéficié d'au moins un remboursement d'AVK ou d'AOD sur cette période et dans les trois mois précédant l'hémorragie.

Les données fournies par la DRSM NE sont issues du Datamart de Consommation Inter-Régimes (DCIR) dans le portail SNIIRAM (Système d'Information National Inter-Régime de l'Assurance Maladie) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information-Médecine Chirurgie Obstétrique (PMSI-MCO). Elles concernent uniquement des bénéficiaires lorrains relevant de l'un des trois régimes principaux de l'Assurance Maladie (régime général, mutualité sociale agricole et régime social des indépendants).

Les données ont été exploitées à l'aide du logiciel SAS<sup>®</sup>. L'indépendance des données qualitatives a été testée en utilisant le test du Chi<sup>2</sup>.

## 2. RESULTATS

### 2.1. DESCRIPTION DES PATIENTS LORRAINS TRAITES PAR ANTICOAGULANTS ORAUX

Dans la période allant du 1er janvier 2011 au 31 décembre 2013, 86 328 patients lorrains ont bénéficié d'au moins une délivrance d'anticoagulants oraux (AVK et/ou AOD). Ceci représente environ 3,7% de la population lorraine, estimée à 2 350 658 habitants selon le recensement de la population de 2011 par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Sur cette période :

- 65 345 patients (soit 75,7% des patients lorrains traités par AOD) ont bénéficié d'au moins une délivrance d'AVK. Le sexe ratio hommes/femmes était de 0,96 (51,1% de femmes).
- 20 983 patients (soit 24,3% des patients lorrains traités par anticoagulants oraux) ont bénéficié d'au moins une délivrance d'AOD. Le sexe ratio hommes/femmes était de 0,87 (53,5% de femmes).
- 315 985 patients ont reçu au moins une délivrance d'un antiagrégant plaquettaire.

Environ 80% des patients traités, que ce soit par AVK ou AOD, avaient 60 ans ou plus (cf. Figure 13).

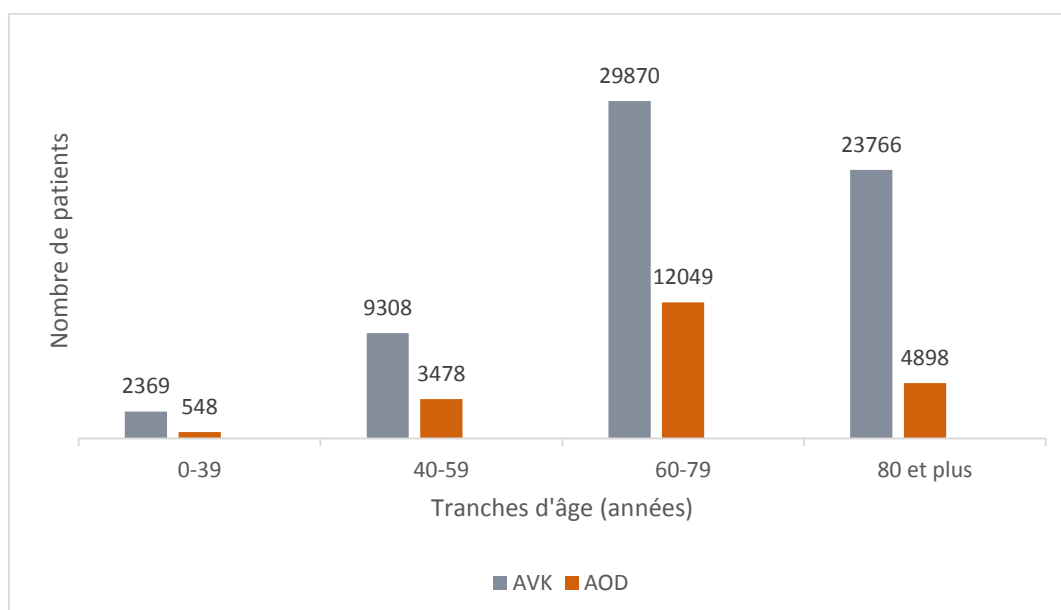
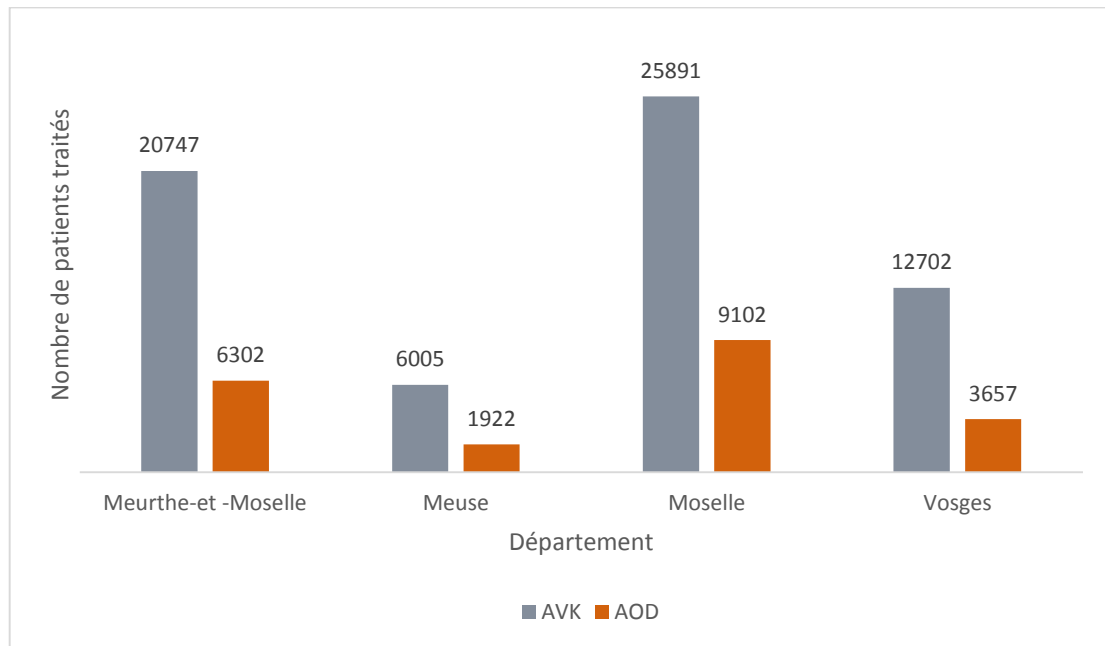


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de leur âge



La répartition des types de traitements anticoagulants oraux pris par les patients en fonction de la localisation géographique est décrite dans la Figure 14.



**Figure 14 : répartition des types de traitements en fonction des départements lorrains exprimée en valeur brute**

Source : SNIIRAM-DCIR/Région Lorraine/Service Médical Nord-Est

Si l'on se rapporte à la population de chaque département (chiffres INSEE 2011), les taux de patients ayant eu au moins un remboursement d'AVK ou d'AOD pour 10 000 personnes, sur la période 2011-2013, varient peu selon le département.

Pour les AVK, on obtient les taux suivants (pour 10 000 personnes) :

- 283 en Meurthe et Moselle
- 310 en Meuse
- 248 en Moselle
- 335 dans les Vosges.

Pour les AOD :

- 86 en Meurthe et Moselle
- 99 en Meuse
- 87 en Moselle
- 96 dans les Vosges.

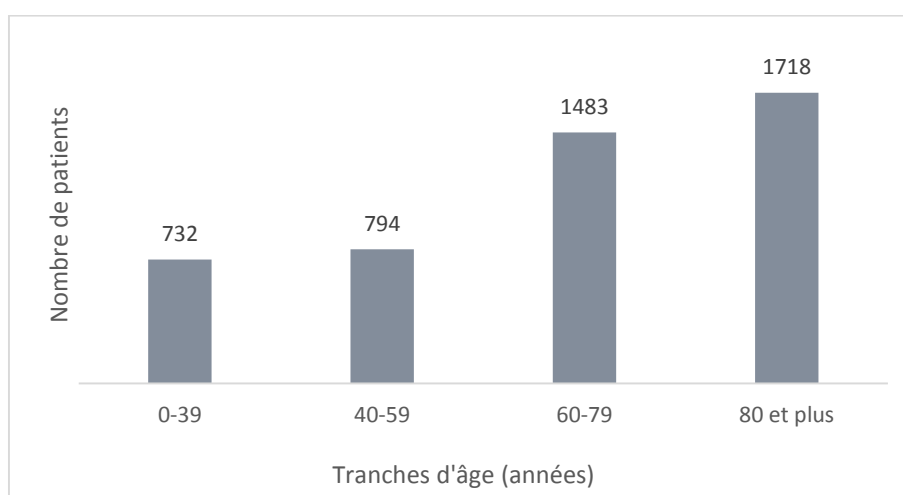
On note ainsi sur cette période environ 3 fois plus de patients ayant au moins un remboursement d'AVK par rapport au nombre de patients ayant au moins un remboursement d'AOD. Il est toutefois possible que certains patients aient eu les deux.

## 2.2. DESCRIPTION DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE

Sur la période 2011-2013, 4727 personnes ont été hospitalisées pour une hémorragie intracrânienne.

Ceci représente, pour la population lorraine estimée à 2 350 658 habitants, une moyenne d'environ 67 cas pour 100 000 habitants par an pour cette période.

La répartition par tranche d'âge montre qu'il y a eu plus d'hémorragies intracrâniennes chez les 80 ans et plus (cf. Figure 15).



**Figure 15 : répartition des patients ayant été hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne en fonction de leur tranche d'âge exprimée en valeur brute**

Source : SNIIRAM-DCIR/Région Lorraine/Service Médical Nord-Est

Le sexe ratio hommes/femmes est de 1.1 (47,8% de femmes).

### 2.3. DESCRIPTION DES PATIENTS HOSPITALISES POUR UNE HEMORRAGIE INTRACRANIENNE ET TRAITES PAR UN ANTICOAGULANT ORAL

Parmi ces 4727 patients, 1055 (soit 22,3%) avaient bénéficié d'au moins une délivrance d'anticoagulants oraux :

- 907 patients avec au moins une délivrance d'AVK ;
- 148 patients avec au moins une délivrance d'AOD.

L'étude des coprescriptions dans les trois mois précédant l'hémorragie montre que :

- 139 patients traités par AVK (soit 15,3%) ont eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires.
- 8 patients (soit 5,4%) traités par AOD ont eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires.
- 6 patients traités par AVK (soit 0,7%) ont eu une délivrance concomitante d'AOD.
- 1 patient traité par AVK (soit 0,1%) a eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires et d'AOD.

A noter qu'au total, 2049 patients (soit 43,3%) avaient bénéficié d'au moins une délivrance d'antiagrégants plaquettaires.

**Dans la suite de ce travail, nous ne nous sommes pas attachés aux antiagrégants plaquettaires car ils n'ont pas été étudiés dans l'étude locale.**

Parmi les patients ayant eu au moins une délivrance d'AVK sur la période étudiée, la proportion de patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne est de 1,4%.

Parmi les patients ayant eu au moins une délivrance d'AOD sur la période étudiée, la proportion de patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne est de 0,7%.

Si l'on tient compte de la délivrance pendant les 3 mois précédant l'hémorragie intracrânienne, parmi les patients traités par AVK la proportion de patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne est de 1%. Elle est de 0,2% pour les patients traités par AOD.

Le tableau XIV ci-dessous indique les caractéristiques des patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne et traités par AVK et par AOD.

**Tableau XIV : comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés pour hémorragie intracrânienne et traités par AVK et AOD**

	Patients traités par AVK		Patients traités par AOD	
	Toute la période N= 907	3 mois avant N=641	Toute la période N= 148	3 mois avant N=42
Au moins une délivrance avant hémorragie N (%)				
<b>Âge ≥60 ans</b>	838 (92,4)	606 (94,5)	133 (89,9)	40 (95,2%)
<b>Age de plus de 80 ans</b>	509 (56,1)	376 (58,6)	66 (44,6)	20 (47,6)
<b>Proportion de femmes</b>	53,3	53,0	56,1	61,9

Que les patients soient traités par AVK ou par AOD, la majorité des patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne a plus de 60 ans. On note que pour les AVK, il y a plus de patients hospitalisés dans la tranche d'âge 60-79 ans, alors que pour les AOD, les 2 tranches d'âge 60-79 ans et 80 ans et plus sont équivalentes.

La proportion de femmes est de 47,8% parmi l'ensemble des patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne tandis qu'elle est de 51,2% dans la population lorraine.

Après standardisation du taux de patients ayant fait une hémorragie intracrânienne selon le sexe, le pourcentage de femmes hospitalisées pour une hémorragie intracrânienne est de 47,4% (52,6% pour les hommes). Les hommes sont donc plus fréquemment hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne que les femmes.

En comparaison des 47,4%, la proportion de femmes hospitalisées pour une hémorragie intracrânienne et traitées par anticoagulant oral est significativement plus élevée pour les AVK (53,3%,  $p=0.003$ ) et pour les AOD (56,1%,  $p=0,048$ ). Cette augmentation reste significative si l'on considère au moins un remboursement d'AVK dans les 3 mois précédents (53%,  $p=0,013$ ).

Le tableau XV ci-dessous indique la répartition similaire des hémorragies intracrâniennes chez les patients traités par anticoagulants oraux dans les quatre départements lorrains.

**Tableau XV : répartition des patients hospitalisés pour hémorragie intracrânienne en fonction des départements lorrains**

<b>Au moins une délivrance avant hémorragie N (%)</b>	<b>Patients traités par AVK</b>		<b>Patients traités par AOD</b>	
	Toute la période	3 mois avant	Toute la période	3 mois avant
<b>Meurthe-et-Moselle</b>	287 (1,4)	195 (0,9)	42 (0,7)	13 (0,2)
<b>Meuse</b>	69 (1,1)	47 (0,8)	10 (0,5)	3 (0,2)
<b>Moselle</b>	400 (1,5)	281 (1)	72 (0,8)	18 (0,2)
<b>Vosges</b>	151 (1,2)	118 (0,9)	24 (0,7)	8 (0,2)

*Les pourcentages sont calculés à partir du nombre de patients traités dans le département.*

#### 2.4. PATIENTS DECEDES EN COURS D'HOSPITALISATION

Le décès en cours d'hospitalisation est apprécié par le critère « mode de sortie » du PMSI (cf. Tableau XVI).

**Tableau XVI : patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne et nombre de décès**

<b>Au moins une délivrance avant hémorragie</b>	<b>Hémorragies intracrâniennes avec AVK</b>		<b>Hémorragies intracrâniennes avec AOD</b>	
	Toute la période N= 907	3 mois avant N=641	Toute la période N=148	3 mois avant N=42
<b>Nombre de décès N (%)</b>	220 (24,3)	184 (28,7)	11 (7,4)	10 (23,8)

La proportion de patients décédés en cours d'hospitalisation représente environ un quart des patients ayant été exposés à un AVK, que l'on considère au moins une délivrance dans la période étudiée, ou au moins une délivrance trois mois avant l'hémorragie.

Pour les AOD, cette proportion de patients décédés en cours d'hospitalisation paraît moins importante si l'on considère au moins une délivrance dans la période étudiée, mais l'effectif réduit ne permet pas de conclure.

Prescriptions concomitantes :

- Sur les 139 patients traités par AVK ayant eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires, 34 sont décédés (soit 24,5%).
- Sur les 8 patients traités par AOD ayant eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires, 2 sont décédés (soit 25%).

- Sur les 6 patients traités par AVK ayant eu une délivrance concomitante d'AOD, 1 est décédé (soit 16,7%).
- Le patient traité par AVK ayant eu une délivrance concomitante d'antiagrégants plaquettaires et d'AOD n'est pas décédé.

Au vu de ces données, la coprescription d'un antiagrégant plaquettaire avec un AVK ou un AOD ne parait pas modifier la proportion de patients décédés en cours d'hospitalisation, cependant, le nombre limité d'observations ne permet en aucun cas de conclure.

## IV. DISCUSSION

### 1. ETUDE DESCRIPTIVE LOCALE

#### 1.1. POINTS IMPORTANTS

**La grande majorité des cas d'hémorragies intracrâniennes est survenue chez des patients de sexe masculin et âgés de plus de 65 ans.** Cette tendance est appuyée par une étude réalisée à partir d'un registre des hémorragies intracrâniennes depuis 1985 à Dijon (Giroud, Gras, Chadan *et al.*, 1991).

**Les molécules anticoagulantes incriminées appartenaient aux AVK dans la grande majorité des cas** (pour rappel, 153 cas AVK versus 4 cas AOD). **La fluindione était l'AVK prédominant**, ce qui est en accord avec le rapport de l'ANSM sur la consommation des anticoagulants (ANSM, 2014a). Le faible nombre de patients traités par AOD peut s'expliquer par le fait que ces médicaments ne sont pas commercialisés depuis longtemps, en comparaison aux AVK. Ceci explique notre démarche d'étude régionale avec des données de prescriptions pour avoir une notion de dénominateur.

Nous avons constaté que les AVK avaient été prescrits le plus souvent en conformité avec l'AMM, l'indication la plus courante étant l'arythmie complète par fibrillation auriculaire.

**L'antécédent médical le plus fréquent chez les patients était l'hypertension artérielle.**

**Les fibrates et les statines** étaient les traitements médicamenteux associés les plus fréquemment retrouvés dans notre analyse.

**La majorité des hémorragies intracrâniennes étaient des hématomes sous duraux.**

Nous avons observé **plus de cas d'évolution fatale chez des patients ayant présenté un coma avant prise en charge**, comparativement aux patients n'ayant pas perdu conscience ( $p < 0,05$ ). Ceci confirme que le coma est un facteur de mauvais pronostic (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein, 2009).

L'ensemble de ces caractéristiques principales est conforme à ce qui avait été trouvé dans l'analyse de 2009 portant sur 186 cas d'hémorragies intracrâniennes survenues chez des patients traités par AVK au CHU de Nancy entre 2000 et 2006 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein, 2009).

Par ailleurs, nous relevons autant d'hémorragies intracrâniennes d'évolution fatale chez les patients traités par l'association AVK et antiagrégants plaquettaire que chez les patients traités

par AVK seuls. Ce résultat est appuyé dans la littérature par une étude montrant que la prise d'antiagrégants plaquettaires n'est pas corrélée à un plus mauvais pronostic lors d'une hémorragie intracrânienne (Sansing, Messe, Cucchiara *et al.*, 2009). Par contre, ceci diffère des données de l'étude de 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein, 2009) qui identifiait l'association aux antiagrégants plaquettaires comme facteur de mauvais pronostic (12 décès sur 16 cas).

Ceci pourrait être expliqué par le fait que la plupart des patients traités par l'association AVK-antiagrégant plaquettaire a reçu une transfusion de plaquettes. Cependant, l'efficacité de la transfusion plaquettaire sur la mortalité ou sur le pronostic des hémorragies intracrâniennes chez des patients traités par antiagrégants plaquettaires n'est pas démontrée (Creutzfeldt, Weinstein, Longstreth *et al.*, 2009).

La majorité des patients de notre étude présentait à l'admission des troubles moteurs. Ceci diffère également de l'étude de 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein, 2009), où les céphalées étaient prédominantes. Cette différence pourrait être liée au mode de recueil des données, qui a pu varier entre les deux études.

Bien qu'une étude ancienne ait mis en évidence un pronostic d'autant plus mauvais que l'INR est élevé (Palareti, Leali, Coccheri *et al.*, 1996), nous n'avons pas mis en évidence de lien entre une évolution fatale et un INR au-delà de la cible thérapeutique, tout comme l'étude de 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein, 2009).

Nous n'avons pas mis en évidence un taux de décès supérieur chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Concernant la prise en charge des hémorragies intracrâniennes, la vitamine K et le PPSB ont été administrés conjointement, quelle que soit la valeur de l'INR. Ce procédé est conforme aux recommandations (GEHT, 2010). Le recours à la chirurgie était fréquent mais pas systématique.

Il y a un taux de décès plus élevé chez les patients ayant été admis dans un service de réanimation. Ceci est conforme à une revue de la littérature qui a estimé à 58% le taux de mortalité à 30 jours de patients admis en réanimation pour la prise en charge d'hémorragies intracrâniennes (Medeiros de Bustos, Moulin, 2012).

Concernant les cas d'hémorragies intracrâniennes chez des patients traités par AOD, l'issue a été fatale dans 3 cas sur 4 (patients 2, 3 et 4), malgré une antagonisation par KANOKAD<sup>®</sup>, associée à des transfusions chez deux patients. Le décès est directement lié à une dégradation neurologique dans deux cas mais pour la patiente 3, il semble plus volontiers lié à une atteinte pulmonaire.



---

## 1.2. LES FORCES DE L'ETUDE

Cette étude est une étude de terrain, pragmatique. Elle est le reflet des pratiques cliniques actuelles et résulte d'une collaboration entre le CRPV, les services de Neurochirurgie et de Réanimation Neurochirurgicale et le DIM.

L'utilisation d'une requête émanant du PMSI permet d'être « quasi » exhaustif en comparaison à la notification spontanée. L'accès aux dossiers médicaux dans un deuxième temps permet d'avoir de nombreuses informations, non disponibles dans des bases de données.

---

## 1.3. LES LIMITES DE L'ETUDE

Une des limites principales de l'étude est une perte d'exhaustivité lors du recours aux dossiers médicaux, certains étant incomplets, d'autres manquants. Les dossiers perdus ont été remplacés par les comptes rendus d'hospitalisation des patients que nous avons pu obtenir auprès des secrétaires médicales des services de soins. Il n'a cependant pas été possible de documenter certaines données manquantes, les examens non faits sur le moment ne pouvant être réalisés *a posteriori*.

Nous ne pouvons pas éliminer une perte de cas liée à des erreurs de codage de l'hémorragie et du traitement anticoagulant oral dans le PMSI. Heureusement, la comparaison que nous avons menée entre les diagnostics retrouvés dans les courriers médicaux et le codage PMSI montre qu'ils concordent en grande majorité, ce qui nous permet de considérer cette perte d'exhaustivité comme limitée.

Enfin, nous sommes conscients du biais d'adressage lié au CHU de Nancy. Ainsi, nous avons perdu les patients décédés avant d'être transférés, les patients dont l'état ne supportait pas un transfert, ainsi que les patients dont la gravité de l'hémorragie était modérée et pour lesquels un transfert n'a pas été jugé nécessaire.

---

## 2. ETUDE A L'ECHELON REGIONAL

---

### 2.1. POINTS IMPORTANTS

**L'analyse des données fournies par la DRSM NE permet de calculer un nombre d'hémorragies intracrâniennes de 67 pour 100 000 habitants en Lorraine, ce qui est supérieur à la moyenne nationale, qui est estimée entre 10 et 20 cas pour 100000 habitants (Grillo, Velly, Bruder, 2006). A noter que nos données n'incluent pas les patients décédés avant hospitalisation, ce qui laisse penser que ce chiffre pourrait encore être sous-estimé.**

L'Agence Régionale de Santé de Lorraine (ARS) a publié un rapport dont les conclusions vont dans ce sens : ce rapport estime que le taux de mortalité suite à un AVC en Lorraine est supérieur au taux national et qu'il existe donc une disparité régionale. Celle-ci pourrait être expliquée par une pénurie en professionnels de santé (neurologues par exemple) et des structures médicales pas toujours adaptées (ARS, 2012).

**L'analyse des données de remboursement met en évidence qu'il y a en Lorraine, sur la période 2011-2013, environ trois fois plus de patients traités par AVK que par AOD.** Cette donnée concorde avec le récent rapport de l'ANSM sur les ventes d'anticoagulants oraux en France qui montre que les ventes d'AOD sont en progression depuis 2009, mais toujours inférieures à celles des AVK (ANSM, 2014a).

**Les patients âgés de plus de 60 ans sont plus à même de faire une hémorragie intracrânienne au cours d'un traitement par anticoagulant oral.**

Ce résultat est attendu puisqu'il a été démontré dans la littérature que l'incidence des hémorragies intracrâniennes augmente avec l'âge, surtout au-delà de 60 ans (Grillo, Velly, Bruder, 2006). Nous observons un profil similaire de répartition des âges de survenue chez les patients traités par AVK et AOD.

Nous observons une proportion de femmes hospitalisées pour hémorragie intracrânienne inférieure à celle de la population générale en Lorraine, **les hommes sont donc plus fréquemment hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne que les femmes.** Ceci est en accord avec le fait que l'incidence des hémorragies intracrâniennes est en théorie plus forte chez les hommes (Giroud, Gras, Chadan *et al.*, 1991). De la même façon, nous observons une majorité de cas masculins lors de notre étude locale.

Par contre, en tenant compte des données de remboursement, la proportion de femmes traitées par anticoagulant oral est significativement plus importante que celle de la population de patients hospitalisés pour hémorragie intracrânienne.

Ceci pourrait en partie s'expliquer par une exposition préférentielle des femmes, mais nous ne la mettons en évidence que pour les AOD. Par ailleurs, les femmes ont une espérance de vie plus élevée que les hommes et ainsi une probabilité plus grande de présenter une hémorragie intracrânienne.

Enfin, cette différence, qui correspond également à une plus forte proportion d'hommes, pourrait également s'expliquer par un défaut de suivi médical des patients masculins en situation à risque d'hémorragie cérébrale.

**La proportion de patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne paraît supérieure avec les AVK par rapport aux AOD parmi les patients ayant eu au moins une délivrance d'anticoagulant sur la période étudiée de 3 ans ou sur les 3 mois précédents.**

Ces résultats sont tout à fait en accord avec le nombre très limité de cas avec les AOD que nous avons observé lors de notre étude locale. Ils restent néanmoins à confirmer avec des tests statistiques appropriés. Ils seraient alors en accord avec la littérature récente. En effet, les conclusions d'une méta-analyse des études pivots de phase III des différents AOD mettent en évidence un profil bénéfice/risque favorable pour les AOD, avec une diminution significative des hémorragies intracrâniennes par rapport à la warfarine (Ruff, Giugliano, Braunwald *et al.*, 2014). Cette étude a par ailleurs montré que le taux de saignements majeurs était similaire à celui de la warfarine, et que le taux de saignements gastro-intestinaux était supérieur.

**Le nombre de patients décédés dans les suites de leur hémorragie intracrânienne paraît similaire qu'ils aient été traités par AVK ou AOD, mais ces résultats reposent sur de faibles effectifs ne permettant pas de tirer de conclusion en l'état.** De la même façon, il est délicat de conclure sur un effet de l'association à un antiagrégant plaquettaire dans les 3 mois précédents. L'étude de Sansing, Messe, Cucchiara *et al.*, 2009 semble considérer que la prise d'antiagrégants plaquettaire n'est ni corrélée à la gravité de l'hémorragie intracrânienne, ni au volume de l'hémorragie. Les antiagrégants plaquettaires n'ont également pas d'impact sur l'évolution clinique à trois mois.

---

## 2.2. LES FORCES DE L'ETUDE

Cette étude est réalisée à partir de données régionales, qui constituent un échantillon représentatif de la population.

Les données sont issues et croisées à partir de plusieurs sources (portail SNIIRAM et PMSI-MCO) ce qui garantit leur exhaustivité et nous permet de rapporter le nombre de cas d'hémorragie intracrâniennes à la population lorraine couverte et à l'échantillon de patients traités par anticoagulant.

Le SNIIRAM regroupe les principaux régimes de couverture sociale (régime général, mutualité sociale agricole et régime social des indépendants). Il représente environ 98% de la population couverte par un régime d'assurance maladie en France.

Les données de remboursement sont indispensables pour envisager des comparaisons entre anticoagulants. L'accès à l'ensemble des données du PMSI permet de diminuer le biais d'adressage lié au CHU.

---

### 2.3. LES LIMITES DE L'ETUDE

La Lorraine est une région frontalière avec le Luxembourg, la Belgique et l'Allemagne. Nous n'avons pas eu accès aux données concernant les patients qui ont pu obtenir leur traitement anticoagulant oral ou être hospitalisés dans une autre région ou hors de nos frontières.

A l'inverse nous avons été en mesure de recueillir des données concernant des patients non lorrains ayant obtenu leur traitement anticoagulant oral ou été hospitalisés en Lorraine. On peut espérer que, de ce fait, le nombre de patients perdus et le nombre de patients supplémentaires s'équilibrent et qu'au total le nombre de patients traités par anticoagulants oraux ou hospitalisés est représentatif de la réalité.

Les patients décédés avant hospitalisation n'ont pas été pris en compte dans les données PMSI et ainsi, le nombre de décès a pu être sous-estimé.

Concernant le nombre de décès, il est estimé à partir du type de mode de sortie au cours du codage PMSI, la cause du décès n'étant pas disponible. Le décès n'est donc pas forcément lié à la survenue de l'hémorragie cérébrale.

Une partie des régimes d'assurance sociale ne sont pas inclus.

L'analyse statistique des données présentées dans ce travail est encore en cours. Nous n'avons pas pu présenter de données de statistiques comparatives entre les AVK et les AOD.

Nous n'avons eu accès qu'à des données agrégées sur les AVK ou les AOD, sans détails sur les molécules concernées et sur les différents types d'hémorragie intracrânienne, ce qui ne nous permet pas une analyse aussi précise que lors de l'étude locale.

## CONCLUSION

Les hémorragies font partie des principaux effets indésirables pouvant survenir lors d'un traitement par anticoagulants oraux. Parmi elles, les hémorragies intracrâniennes présentent le critère de gravité le plus élevé.

La Lorraine est une région particulièrement concernée par la survenue d'hémorragies intracrâniennes, avec un taux supérieur à la moyenne nationale.

Parmi les anticoagulants oraux, les AVK, et la fluindione en particulier, restent pour le moment les molécules les plus prescrites.

L'étude locale que nous avons menée sur la période 2011-2013 confirme en majorité les données de l'étude de 2006 et permet de constater que les hémorragies intracrâniennes sont actuellement encore le plus souvent observées chez les patients traités par AVK.

L'étude descriptive des données régionales, menée sur la même période en partenariat avec la DRSM NE, nous a permis de rapporter le nombre de cas d'hémorragies intracrâniennes à la population exposée aux anticoagulants oraux. Elle conforte la tendance en faveur des AVK et de l'hospitalisation plus fréquente chez les hommes et les patients âgés de plus de 60 ans.

L'ensemble de nos résultats est en accord avec la littérature actuellement disponible qui tend à mettre en évidence un risque moindre d'hémorragie intracrânienne avec les AOD comparativement aux AVK.

Ce travail constitue une base solide pour l'étude comparée des différents anticoagulants dans la survenue des hémorragies intracrâniennes en Lorraine.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Retrait du marché du Mélagatran et Exanta. Lettre aux prescripteurs hospitaliers. 2006. [en ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 24/12/2013).

ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Les anticoagulants en France en 2012 : Etat des lieux et surveillance. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 19/12/2013).

ANSM (a) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques. 2014. [en ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 24/12/2013).

ANSM (b) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Indications et posologies des nouveaux anticoagulants oraux. 2014. [en ligne]. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 25/05/2014).

ANSM (c) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses, 2014. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 01/04/2014).

ANSM (d) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Les anticoagulants en France en 2014 : Etat des lieux et surveillance. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 01/07/2014).

ANSM (e) (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Compte rendu du Comité Technique de Pharmacovigilance du 18 février 2014. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/>. (Page consultée le 13/07/2014).

ARS (Agence Régionale de Santé). Les thématiques transversales, 2012. [en ligne]. Disponible sur [www.ars.lorraine.fr](http://www.ars.lorraine.fr) (Page consultée le 23/08/2014).

BACHELLERIE B, RUIZ S, CONIL JM, CROGNIER L, SEGUIN T, GEORGES B, FOURCADE O. Surdosage en dabigatran chez un patient en insuffisance rénale : intérêt et limites de l'hémodialyse. Ann Fr Anesth Reanim 2014, 33, pp 44-46.

BARGOIN V. Hokusai-VTE qualifie l'edoxaban dans les TVP et l'EP. [en ligne]. Disponible sur [www.theheart.org/fr](http://www.theheart.org/fr). (Page consultée le 20/12/2013).

BRÄMER GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. World Health Stat Q., 1988, 41 (1), pp. 33-36.

BRICOLO AP, PASUT LM. : Extradural hematome : Toward Zero mortality. A prospective study. Neurosurgery 1984, 14, pp. 8-12.

CIVIT T, PINELLI C, HEPNER H. Hématomes intra crâniens. 2009. [en ligne]. Disponible sur <http://campus.neurochirurgie.fr/>. (Page consultée le 15/01/2014).

COLNAT-COULBOIS S, COSSERAT F, KLEIN O, AUDIBERT G, VIRION J.-M, TRECHOT P, PINELLI C, AUQUE J. Hémorragies intracrâniennes et anticoagulants oraux : étude des facteurs pronostiques à partir d'une série de 186 cas. *Neurochirurgie.* , 2009, 55, pp. 11-16.

CONNOLLY SJ, EZEKOWITZ MD, YUSUF S *et al.* ; the RE-LY steering committee and investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361, pp. 1139-1151.

COSSERAT F, COLNAT-COULBOIS S, KLEIN O, AUDIBERT G, PETITPAIN N, TRECHOT P, AUQUE J. Approche du coût des hémorragies intracrâniennes survenant chez des patients traités par antivitamines K : pertinence ou impertinence ? *Rev Med Interne*, 2009, 30, pp. 646-647.

CREUTZFELD C, WEINSTEIN JR, LONGSTRETH WT, BECKER KJ, MCPHARLIN TO, TIRSCHWELL DL. Prior antiplatelet therapy, platelet infusion therapy, and outcome after intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 29 (3), pp. 221-228.

DESMOULINS C. L'edoxaban gagne sa place dans la FA avec l'essai ENGAGE AF. [en ligne]. Disponible sur [www.theheart.org/fr](http://www.theheart.org/fr). (Page consultée le 15/12/2013).

EIKELBOOM J, WEITZ J. New anticoagulants. *J Am Heart Assoc.*, 2010, 121, pp. 1523-1532.

EMA (European Medicines Agency). Résumé des caractéristiques du produit de PRADAXA®. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Page consultée le 24/12/2013).

EMA (European Medicines Agency). Résumé des caractéristiques du produit de XARELTO®. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Page consultée le 24/12/2013).

EMA (European Medicines Agency). Résumé des caractéristiques du produit d'ELIQUIS®. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/ema/> (Page consultée le 24/12/2013).

EMIR : Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risque, sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Coordination CRPV de Bordeaux. Décembre 2007

ENEIS : Étude Nationale sur les Événements Indésirables graves liés aux Soins. DREES. Etudes et Résultats n°398, mai 2005 et Série Etudes et Recherche n°110, septembre 2011

FROUIN E, ROTH B, GRANGE F, TORTEL MC, GUILLAUME JC. Hypersensitivity to fluindione. Positive skin patch tests. *Ann Dermatol Venereol*, 2005, 132 (12), pp. 1000-1002.

FULCRAND J, LEROOY A, GIRAUD J, CAILLIAU A, DELROT C, PETITPAIN N, AUFFRET M. Cytolyse hépatique sous dabigatran étexilate chez un sujet âgé. *Thérapie*, 2013, 68 (5), pp. 332-334.

GIGLIO AF, BASILE E, SANTANGELLI P, DI BIASE L, TROTTA F, NATALE A. Increased risk of myocardial infarction with dabigatran : fact or fiction? J Cardiovasc Med 2014, 15, pp 19-26.

GIROUD M, GRAS P, CHADAN N, BEURIAT P, MILAN C, ARVEUX P, DUMAS R. Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1991, 54, pp. 595-598.

GODIER A, SAMANA CM. Les nouveaux anticoagulants vont-ils changer la donne ? J Mal Vasc. , 2010, 35, pp. 146-154.

GREENBERG MS. Handbook of Neurosurgery, Seventh Edition. Thieme

GRILLO P, VELLY L, BRUDER N. Accident vasculaire cérébral hémorragique : nouveautés sur la prise en charge. Annales françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2006, 25, pp. 868-873.

GEHT (Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose). Prise en charge des surdosages, des situations à risque hémorragique et des accidents chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. 2008. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sfar.org>. (Consulté le 25 mai 2014)

GUSTAFSSON D. Oral direct thrombin inhibitors in clinical development. J Intern Med. , 2003, 254, pp. 322-334.

GUTMANN H, DREUVE J. Journal suisse de pharmacie, 2002, 19, pp 666-668.

HART RG, BOOP BS, ANDERSON DS. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. Stroke, 1995, 26, pp. 1471-1477.

HAS (a) (Haute Autorité de Santé) Avis de la Commission de la Transparence 12699 du 12 juin 2013. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. (Page consultée le 24/12/2013).

HAS (b) (Haute Autorité de Santé) Avis de la Commission de la Transparence 12671 du 12 juin 2013. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. (Page consultée le 24/12/2013).

HAS (Haute Autorité de Santé) Avis de la Commission de la Transparence 10749 du 29 février 2012. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. (Page consultée le 24/12/2013).

HAS (Haute Autorité de Santé) Avis de la Commission de la Transparence du 16 juin 2004. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr>. (Page consultée le 24/12/2013).

KUMAR R, HENRY BL, SMITH RE. Management of Dabigatran Associated Hemorrhage. J Hematol Transfus, 2013, 1(2), pp 1010.



LASSEN MR, RASKOB GE, GALLUS A, PINEO G, CHEN D, HORNICK P; ADVANCE-2 Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2010, 375, pp. 807-15.

LEEM (Les Entreprises du Médicament). Plan de Gestion des Risques : une garantie supplémentaire de sécurité pour un suivi "sur mesure" des médicaments. 2011. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leem.org> (Page consultée le 24/12/2013).

LEVESQUE H. L'histoire des traitements anticoagulants. *Rev Med Interne*, 2004, 25, pp. 315-317.

LEVINE MN, RASKOB G, LANDEFELD S, KEARON C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest*, 2001, 119, pp. 108-121.

MEDDAHI S, SAMANA MM. Caractéristiques pharmacologiques et cliniques des inhibiteurs directs du facteur Xa : rivaroxaban, apixaban, edoxaban et betrixaban. *J Mal Vasc*, 2014, 39, pp. 183-194.

MEIDEROS DE BUSTOS E, MOULIN T. Traitement spécifique des hématomes cérébraux. Recommandations formalisées d'experts : prise en charge de l'AVC par le réanimateur. *Revue neurologique*, 2012, 168, pp. 522-526.

MENTRE F, POUSSET F, COMETS E, PLAUD B, DIQUET B. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluindione in patients. *Clin Pharmacol Ther*, 1998, 63 (1), pp 64-78.

MEYER G. A la recherche de la molécule idéale. Une brève histoire des anticoagulants. *Rev Mal Respir.* , 2011, 28, pp. 951-953.

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision. 2008. [en ligne]. Disponible sur [www.who-int](http://www.who-int) (Page consultée le 15/05/2014).

Ordonnance du 24 avril 1996. [en ligne]. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/> (Page consultée le 13/01/2014).

OSMONT MN, CUGGIA M, POLARD E, RIOU C, BALUSSON F, OGER E. Utilisation du PMSI pour la détection des effets indésirables médicamenteux. *Thérapie*, 2013, 68 (4), pp. 285-295.

PALARETI G, LEALI N, COCCHERI S, POGGI M, MANOTTI C D'ANGELO A. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment : an inception-cohort, prospective collaborative study. Italian Study of Complications of Oral Anticoagulant Therapy (ISCOAT). *Lancet*, 1996, 348, pp. 423-428.

PELISSOUGUYOTAT I. L'hématome intra cérébral, 2006. [en ligne]. Disponible sur <http://www.neurochirurgie.fr> (Page consultée le 15/10/2014).

POUYANNE P, HARAMBURU F, IMBS JL, BÉGAUD B and the French Pharmacovigilance Centres. Hospitalisations due to adverse drug reactions: a cross sectional study in medical departments. *BMJ*, 2000, 320, p. 1036.

RUFF CT, GIGLIANO RP, BRAUNWALD E, HOFFMAN EB, DEENADAYAL7 N, EZEKOWITZ MD. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation : a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet*, 2014, 383, pp. 955-962.

SANSING LH, MESSE SR, CUCCHIARA BL, COHEN SN, LYDEN PD, KASNER SE. Prior antiplatelet use does not affect hemorrhage growth or outcome after ICH. *Neurology*, 2009, 21, 72, pp.1397-1402.

SCHVED JF. Physiologie de l'hémostase. [en ligne]. In : Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes, 2007, France. [en ligne]. Disponible sur <http://www.med.univ-montp1.fr/>. (Page consultée le 19/12/2013).

SHAFI ST, NEGRETE H, ROY P, LULIUS CJ, SARAC E. A case of dabigatran-associated acute renal failure. *WMJ*, 2013, 112 (4) pp. 173-176.

SIE P, SAMANA CM, GODIER A, ROSENCHER N, STEIB A, LLAU JV, VAN DER LINDEN P, PERNOD G, LECOMPTE T. Chirurgies et actes invasifs chez les patients traités au long cours par un anticoagulant oral anti-IIa ou anti-Xa direct : Propositions du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) et du Groupe d'études sur l'hémostase et la thrombose (GEHT). *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 2011, 30, pp. 645-650.

SIKKA P, BINDRA VK. Emerging antithrombotic drugs : A review. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 2011, 4, pp. 138-142.

SFH (Société Française d'hématologie). Accidents des anticoagulants. Site disponible sur <http://sfh.hematologie.net> (Page consultée le 27/05/2014).

The ENGAGE AF investigators. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.*, 2013, 369, pp. 2093-2104.

The Hokusai-VTE investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.*, 2013, 369, pp. 1406-1415.

VAN RYN J, GOSS A, HAUEL N, WIENEN W, PRIEPKE H, NAR H, CLEMENS A. The Discovery of Dabigatran Etxilate. *Front Pharmacol.* 2013, 4, pp. 1-8.

VAN SWIETEN J, KOUDSTAAL P, VISSER M, SCHOUTEN H. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke*, 1988, 19 (5), pp. 604-607.

WASSEF SN, ABEL TJ *et al.* Traumatic intracranial hemorrhage in patients taking dabigatran. *Neurosurgery*, 2013, 73, pp. 368-373

ZANDECKI M. Physiologie de l'hémostase. [en ligne]. 2006. Disponible sur [www.hematocell.univ-anger.fr](http://www.hematocell.univ-anger.fr). (Consulté le 16/04/2014)

ZHANG P, HUANG W, WANG L *et al.*, Discovery of betrixaban, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19, pp. 2179-2185.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AAS : Acide AcétylSalicylique

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité SANitaire des Produits de Santé

ALAT : ALanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AOD : Anticoagulants Oraux Directs

ARS : Agence Régionale de Santé

ASAT : ASpartate AminoTransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Antagoniste de la Vitamine K

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

DCIR : Datamart de Consommation Inter-Régimes

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DIM : Département d'Information Médicale

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation

DRSM NE : Direction Régionale du Service Médical du Nord-Est

ES : Embolie Systémique

FT : Facteur Tissulaire

GEHT : Groupe d'Etude sur l'Hémostase et la Thrombose

GIHP : Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire

HED : Hématome Extra Dural

HIC : Hématome Intra Cérébral

HIV : Hémorragie IntraVentriculaire

HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne

HSD : Hématome Sous Dural

INR : International Normalized Ratio

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KHPM : Kininogène de Haut Poids Moléculaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LEEM : Les EntrEprises du Médicament

MDRD : Modification of Diet in Renal Disease

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAI : Plasminogen Activator Inhibitor

P-gp : Glycoprotéine P

PGR : Plan de Gestion de Risques

PIVKA : Protein Induced by Vitamine K Absence or Antagonist

PK : Protéine Kinase

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PMSI-MCO : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information-Médecine Chirurgie Obstétrique

PPSB : Prothrombine, Proconvertine, facteur Stuart, facteur antihémophilique B

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SAI : Sans autre Indication

SFH : Société Française d'Hématologie

SNIIRAM : Système d'Information National Inter-Régime de l'Assurance Maladie

TCA : Temps de Céphaline Activée

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

t-PA : Activateur Tissulaire du Plasminogène

TVP : Thrombose Veineuse Profonde

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : cascade de la coagulation (Zandecki, 2006) .....	6
Figure 2 : présentation des différentes spécialités d'AVK .....	9
Figure 3 : mécanisme d'action des AVK (emprunté au Pr Sénard, CHU Toulouse).....	10
Figure 4 : formule chimique du dabigatran et de sa prodrogue.....	13
Figure 5 : mécanisme d'action du dabigatran .....	14
Figure 6 : présentation de PRADAXA® .....	16
Figure 7 : mécanisme d'action du rivaroxaban et de l'apixaban.....	17
Figure 8 : présentation de XARELTO® .....	19
Figure 9 : présentation d'ELIQUIS® .....	20
Figure 10 : répartition des différentes molécules AVK en fonction des patients .....	35
Figure 11 : posologie journalière des différents AVK .....	36
Figure 12 : évolution clinique en fonction du score de Rankin modifié .....	43
Figure 13 : Répartition des patients en fonction de leur âge .....	51
Figure 14 : répartition des types de traitements en fonction des départements lorrains exprimée en valeur brute .....	52
Figure 15 : répartition des patients ayant été hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne en fonction de leur tranche d'âge exprimée en valeur brute .....	53

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : les facteurs de la coagulation .....	4
Tableau II : AVK commercialisés et leurs indications (ANSM, 2014d) .....	9
Tableau III : molécules augmentant le risque hémorragique en association avec les anticoagulants oraux directs (ANSM, 2014c) .....	18
Tableau IV : indications du traitement anticoagulant et nombre de patients .....	35
Tableau V : antécédents médicaux des patients et nombre de cas d'hémorragies intracrâniennes .....	37
Tableau VI : traitements médicamenteux associés susceptibles d'augmenter le risque hémorragique et nombre de cas d'hémorragies intracrâniennes .....	38
Tableau VII : cas fatals et nombre de molécules associées .....	38
Tableau VIII : traitement par AVK seul ou associé à un antiagrégant plaquettaire et type d'hémorragie intracrâniennes .....	39
Tableau IX : répartition des signes cliniques et des cas d'évolution fatale .....	40
Tableau X : INR et nombre de cas fatals .....	41
Tableau XI : Comparaison des caractéristiques majeures ou prépondérantes de notre étude à celles de l'étude réalisée en 2009 (Colnat-Coulbois, Cosserat, Klein <i>et al.</i> 2009) .....	44
Tableau XII : concordance diagnostic des Neurochirurgiens et codage PMSI .....	45
Tableau XIII : Tableau résumant les caractéristiques des patients traités par AOD .....	49
Tableau XIV : comparaison des caractéristiques des patients hospitalisés pour hémorragie intracrâniennes et traités par AVK et AOD .....	55
Tableau XV : répartition des patients hospitalisés pour hémorragie intracrâniennes en fonction des départements lorrains .....	56
Tableau XVI : patients hospitalisés pour une hémorragie intracrâniennes et nombre de décès .....	56



## TABLE DES MATIERES

Introduction .....	1
PARTIE I : anticoagulants oraux et hémorragies intracérébrales .....	3
I. Rappels sur la physiologie de l'hémostase.....	3
1. L'hémostase primaire.....	3
2. L'hémostase secondaire ou coagulation.....	3
3. La fibrinolyse .....	7
II. Les anticoagulants oraux.....	7
1. Les antagonistes de la vitamine K.....	7
1.1. Découverte .....	7
1.2. Les molécules disponibles en France et leurs indications .....	8
1.3. Mécanisme d'action .....	9
1.4. Prise en charge des surdosages lors d'un traitement par AVK.....	10
2. Les anticoagulants oraux directs .....	12
2.1. Naissance, développement des anticoagulants oraux directs et mesures de surveillance.....	12
2.2. Les molécules disponibles en France et leurs indications .....	13
2.3. La prise en charge des surdosages en AOD.....	20
III. Effets indésirables des anticoagulants oraux.....	20
1. AVK.....	20
2. AOD.....	21
2.1. Les hémorragies .....	21
2.2. Troubles gastro-intestinaux.....	22
2.3. Troubles de la fonction hépatique.....	22
2.4. Troubles de la fonction cardiaque.....	22
2.5. Autres risques.....	23

2.6.	Inefficacité de traitement .....	23
IV.	Les hémorragies intracrâniennes .....	24
1.	Les différents types d'hémorragies intracrâniennes .....	24
1.1.	Hématome sous dural .....	24
1.2.	Hématome intracérébral .....	25
1.3.	Hémorragie sous-arachnoïdienne .....	25
1.4.	Hématome extra-dural .....	25
1.5.	Hémorragie intraventriculaire .....	26
2.	Le diagnostic .....	26
3.	Le traitement .....	27
PARTIE II : étude des hémorragies intracérébrales sous anticoagulants oraux à l'échelon local et à l'échelon régional .....		28
I.	Contexte de l'étude .....	28
II.	Etude locale .....	30
1.	Matériels et méthodes .....	30
1.1.	Protocole de recherche .....	30
1.2.	La classification internationale des maladies .....	32
1.3.	La grille de recueil des données .....	32
1.4.	Méthodes d'analyses statistiques utilisées .....	33
2.	Résultats .....	33
2.1.	Requête initiale du PMSI .....	33
2.2.	Patients traités par AVK .....	34
2.3.	Comparaison des résultats avec ceux de l'étude réalisée en 2009 .....	44
2.4.	Codage du diagnostic dans le PMSI .....	44
2.5.	Etude détaillée des quatre cas d'hémorragie intracrânienne chez des patients traités par AOD .....	45
2.6.	Comparaison des caractéristiques des patients traités par AVK et AOD .....	48

III.	Etude sur la région Lorraine.....	50
1.	Matériels et méthodes.....	50
2.	Résultats .....	51
2.1.	Description des patients lorrains traités par anticoagulants oraux.....	51
2.2.	Description des patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne .....	53
2.3.	Description des patients hospitalisés pour une hémorragie intracrânienne et traités par un anticoagulant oral .....	54
2.4.	Patients décédés en cours d'hospitalisation .....	56
IV.	Discussion .....	58
1.	Etude descriptive locale.....	58
1.1.	Points importants .....	58
1.2.	Les forces de l'étude .....	60
1.3.	Les limites de l'étude .....	60
2.	Etude à l'échelon régional.....	60
2.1.	Points importants .....	60
2.2.	Les forces de l'étude .....	62
2.3.	Les limites de l'étude .....	63
	Conclusion.....	64
	Références bibliographiques .....	65
	Liste des abréviations .....	71
	Liste des figures .....	74
	Liste des tableaux .....	74
	Table des matières.....	76
	Liste des annexes.....	79

## LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (GEHT, 2008).

ANNEXE 2 : Principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp (Gutmann, Dreuve, 2002)

ANNEXE 3 : indications et posologies usuelles des anticoagulants oraux directs (ANSM, 2014b)

ANNEXE 4 : signification des codes CIM-10 (OMS, 2008)

ANNEXE 5 : grille de recueil des données

ANNEXE 6 : score de Rankin modifié (Van Swieten, Koudstaal, Visser, 1988)

ANNEXE 1 : Mesures correctrices recommandées en cas de surdosage en AVK, en fonction de l'INR mesuré et de l'INR cible (GEHT, 2008).

INR Mesuré	Mesures correctrices	
	INR cible 2,5 (fenêtre entre 2 et 3)	INR cible $\geq 3$ (fenêtre 2,5 – 3,5 ou 3 – 4,5)
INR < 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<del> </del>
$4 \leq \text{INR} < 6$	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pas de saut de prise</li> <li>pas d'apport de vitamine K</li> </ul>
$6 \leq \text{INR} < 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement par AVK</li> <li>1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique) (grade A<sup>2</sup>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>saut d'une prise</li> <li>un avis spécialisé (ex. cardiologue si le patient est porteur d'une prothèse valvulaire mécanique) est recommandé pour discuter un traitement éventuel par 1 à 2 mg de vitamine K par voie orale (1/2 à 1 ampoule buvable forme pédiatrique)</li> </ul>
INR $\geq 10$	<ul style="list-style-type: none"> <li>arrêt du traitement par AVK</li> <li>5 mg de vitamine K par voie orale (1/2 ampoule buvable forme adulte) (grade A)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>un avis spécialisé sans délai ou une hospitalisation est recommandé</li> </ul>

ANNEXE 2 : Principaux substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp (Gutmann, Dreuve, 2002)

<b>Groupes de médicaments</b>	<b>Substrats</b>	<b>Inhibiteurs</b>	<b>Inducteurs</b>
Cytostatiques	Vinca-alcaloïdes, Anthracyclines, Taxol, Épipodophyllotoxines		Vinblastine, Doxorubicine
Immunosuppresseurs	Ciclosporine, Tacrolimus	Ciclosporine, Valspodar	
Antiarythmiques	Amiodarone, Propafénone, Digoxine	Amiodarone, Quinidine	
Statines	Simvastatine		
Anticalciques	Vérapamil, Mibéfradil	Vérapamil	
Diurétiques	Furosémide		
Antihistaminiques H2	Cimétidine, Ranitidine		
Antibiotiques/macrolides	Érythromycine, Clarithromycine	Érythromycine, Clarithromycine	
Antifongiques imidazoles	Kétoconazole	Kétoconazole	
Antibiotiques/antituberculeux	Rifampicine		Rifampicine
Antiépileptiques	Phénytoïne		Phénytoïne
Antiprotéases anti-VIH	Saquinavir, Indinavir, Ritonavir	Ritonavir	
Anthelminthiques	Ivermectine		
Antihistaminiques H1	Terféndine		
Hormones stéroïdes	Estrogènes, Aldostérone, Corticostéroïdes	Tamoxifène	Dexaméthasone
Anti-émétiques	Ondansétron		
Antagonistes de la dopamine	Dompéridone		
Antigoutteux	Colchicine		
Antidiarrhéiques	Lopéramide		
Analgésiques	quelques opioïdes		
Sédatifs, Antidépresseurs	Midazolam	Midazolam	Millepertuis, Néfazodone
Aliments		Jus de pamplemousse	

ANNEXE 3 : indications et posologies usuelles des anticoagulants oraux directs (ANSM, 2014b)

Indication	PRADAXA (dabigatran)			XARELTO (rivaroxaban)				ELIQUIS (apixaban)	
	75 mg	110 mg	150 mg	2,5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	2,5 mg	5 mg
Prévention des événements thrombo-emboliques veineux (TEV) post-chirurgies programmées pour prothèse totale de hanche ou de genou	Situations à risque hémorragique 2 gélules en 1 prise/jour	2 gélules en 1 prise par jour	-	-	1 comprimé en 1 prise/jour	-	-	1 comprimé 2 fois par jour	-
Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique chez les patients adultes avec fibrillation auriculaire non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque	-	Situations à risque hémorragique 1 gélule 2 fois/jour	1 gélule 2 fois/jour	-	-	Situations à risque hémorragique 1 comprimé en 1 prise/jour	1 comprimé en 1 prise par jour	Situations à risque hémorragique 1 comprimé 2 fois/jour	1 comprimé 2 fois/jour
Traitement de la Thrombose veineuse profonde (TVP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'embolie pulmonaire suite à une TVP aigüe	-	-	-	-	-	1 comprimé 2 fois/jour pendant 21 jours puis 20 mg/jour	1 comprimé/jour à partir de J22	-	-
Prévention des événements athéro-thrombotiques chez des patients adultes suite à un SCA <sup>1</sup> en association avec de l'AAS <sup>1</sup> seul ou avec de l'AAS <sup>1</sup> plus du clopidogrel ou de la ticlopidine	-	-	-	2 prises/jour	-	-	-	-	-

<sup>1</sup> AVC : Accident vasculaire cérébral ; SCA : syndrome coronaire aigüe ; AAS : acide acétylsalicylique

Situations à risque hémorragique nécessitant une posologie adaptée

Prévention TEV post-chirurgie	Prévention de l'AVC <sup>1</sup> et de l'embolie systémique en cas de FA		
PRADAXA 75 mg 2 gélules en 1 prise par jour	PRADAXA 110 mg 1 gélule 2 fois par jour	XARELTO 15 mg 1 comprimé en 1 prise par jour	ELIQUIS 2,5 mg 1 comprimé 2 fois par jour
<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale modérée (Clcr : 30-50 mL/min)</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil, amiodarone, ou quinidine (inhibiteurs de la Pgp)</li> <li>◆ Âge 75-79 ans</li> <li>◆ Gastrite, œsophagite ou reflux gastro-œsophagien</li> <li>◆ Autre patient présentant un risque augmenté de saignement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Age ≥ 80 ans</li> <li>◆ Administration concomitante de vérapamil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Créatinine sérique ≥ 133 µmol/L (1,5 mg/dL) en association à au moins une des caractéristiques suivantes :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- âge ≥ 80 ans</li> <li>- poids corporel ≤ 60 kg</li> </ul> </li> <li>◆ Insuffisance rénale sévère (Clcr : 15-29 mL/min)</li> </ul>

Clcr : clairance de la créatinine (selon la formule de Cockcroft)

#### ANNEXE 4 : signification des codes CIM-10 (OMS, 2008)

- **I60.0 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de la bifurcation et du siphon carotidien**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de la bifurcation ou du siphon carotidien
  - hémorragie subarachnoïdienne de la bifurcation ou du siphon carotidien
  
- **I60.1 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère cérébrale moyenne**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère cérébrale moyenne
  - hémorragie subarachnoïdienne de l'artère cérébrale moyenne
  
- **I60.2 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante antérieure**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante antérieure
  - hémorragie subarachnoïdienne de l'artère communicante antérieure
  - rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure
  
- **I60.3 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante postérieure**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère communicante postérieure
  - hémorragie subarachnoïdienne de l'artère communicante postérieure
  - rupture d'anévrisme de l'artère communicante postérieure
  
- **I60.4 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère basilaire**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère basilaire
  - hémorragie subarachnoïdienne de l'artère basilaire
  
- **I60.5 : Hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère vertébrale**
  - hémorragie sous-arachnoïdienne de l'artère vertébrale
  - hémorragie subarachnoïdienne de l'artère vertébrale
  
- **I60.6 : Hémorragie sous-arachnoïdienne d'autres artères intracrâniennes**
  - atteinte de plusieurs artères intracrâniennes
  - hémorragie sous-arachnoïdienne d'artères intracrâniennes non classée ailleurs
  - hémorragie subarachnoïdienne d'artères intracrâniennes non classée ailleurs
  
- **I60.7 : Hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère intracrânienne, sans précision**
  - artère cérébrale rompue
  - hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère cérébrale SAI
  - hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère communicante SAI
  - hémorragie sous-arachnoïdienne d'une artère intracrânienne SAI
  - hémorragie sous-arachnoïdienne par rupture d'un anévrisme sacciforme (congénital) SAI intracrânien
  - hémorragie subarachnoïdienne d'une artère cérébrale SAI
  - hémorragie subarachnoïdienne d'une artère communicante SAI
  - hémorragie subarachnoïdienne d'une artère intracrânienne SAI
  - hémorragie subarachnoïdienne par rupture d'un anévrisme sacciforme (congénital) SAI intracrânien



- **I60.8 : Autres hémorragies sous-arachnoïdiennes**
  - hémorragie méningée consécutive à une crise d'épilepsie
  - hémorragie méningée d'origine spinale
  - hémorragie méningée de l'enfant
  - hémorragie méningée postopératoire
  - hémorragie méningée récidivante
  - hémorragie méningée SAI
  - hémorragie sous-arachnoïdienne intracrânienne non classée ailleurs
  - hémorragie subarachnoïdienne intracrânienne non classée ailleurs
  - rupture d'une malformation artérioveineuse cérébrale
  
- **I60.9 : Hémorragie sous-arachnoïdienne, sans précision**
  - anévrysme cérébral d'hyperdébit : rompu
  - anévrysme cérébral d'hyperdébit : rupture probable
  - anévrysme cérébral d'hyperdébit unique SAI : rompu
  - anévrysme cérébral d'hyperdébit unique SAI : rupture probable
  - anévrysme cérébral inflammatoire unique : rompu
  - anévrysme cérébral inflammatoire unique : rupture probable
  - anévrysme cérébral unique SAI : rompu
  - anévrysme cérébral unique SAI : rupture probable
  - anévrysmes cérébraux inflammatoires multiples : rompus
  - anévrysmes cérébraux inflammatoires multiples : rupture probable
  - anévrysmes cérébraux multiples SAI : rompus
  - anévrysmes cérébraux multiples SAI : rupture probable
  - hémorragie sous-arachnoïdienne (intracrânienne) SAI
  - hémorragie subarachnoïdienne (intracrânienne) SAI
  - liquide céphalorachidien hémorragique
  - rupture de malformation vasculaire cérébrale
  
- **I61.0 : Hémorragie intracérébrale hémisphérique, sous-corticale**
  - hémorragie du noyau lenticulaire
  - hémorragie intracérébrale hémisphérique : sous-corticale
  - hémorragie intracérébrale profonde
  
- **I61.1 : Hémorragie intracérébrale hémisphérique, corticale**
  - hématome du lobe temporal
  - hémorragie d'un lobe cérébral
  - hémorragie du lobe frontal
  - hémorragie intracérébrale hémisphérique corticale
  - hémorragie intracérébrale superficielle
  
- **I61.2 : Hémorragie intracérébrale hémisphérique, non précisée**
  - hémorragie intracérébrale hémisphérique : non précisée
  
- **I61.3 : Hémorragie intracérébrale du tronc cérébral**
  - hémorragie intracérébrale du tronc cérébral

- hémorragie protubérantielle
- **I61.4 : Hémorragie intracérébrale cérébelleuse**
  - hématome cérébelleux
  - hémorragie du cervelet
- **I61.5 : Hémorragie intracérébrale intraventriculaire**
  - hémorragie intracérébrale intraventriculaire non traumatique
  - inondation ventriculaire (cérébrale)
- **I61.6 : Hémorragie intracérébrale, localisations multiples**
  - hémorragie intracérébrale à localisations multiples
- **I61.8 : Autres hémorragies intracérébrales**
  - hémorragie cérébroméningée avec paralysie
  - hémorragie cérébroméningée SAI
  - hémorragie cérébroméningée sans paralysie
  - hémorragie de la fosse postérieure
  - hémorragie intracérébrale de localisation précisée non classée ailleurs
- **I61.9 : Hémorragie intracérébrale, sans précision**
  - accident vasculaire cérébral hémorragique
  - hématome cérébral spontané
  - hématome intracérébral spontané
  - hémorragie cérébrale
  - hémorragie intracérébrale SAI
  - image artériographique d'hématome intracérébral
- **I62.0 : Hémorragie sous-durale (aiguë) (non traumatique)**
  - hématome sousdural intracrânien bilatéral non traumatique
  - hématome sousdural intracrânien non traumatique SAI
  - hématome sousdural intracrânien unilatéral non traumatique
  - hémorragie sousdurale (intracrânienne) (non traumatique)
  - hémorragie sousdurale aiguë intracrânienne (non traumatique)
  - hémorragie sousdurale chronique intracrânienne (non traumatique))
- **I62.1 : Hémorragie extradurale non traumatique**
  - hématome extradural intracrânien non traumatique
  - hémorragie épidurale non traumatique
  - hémorragie extradurale (intracrânienne) non traumatique
- **I62.9 : Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision**
  - anévrisme intracrânien avec hématome
  - hématome intracrânien
  - hémorragie intracrânienne (non traumatique) SAI

- **I64 Accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus**
  - accident cérébral de l'hypertension artérielle
  - accident cérébrovasculaire SAI
  - accident ischémique cérébral
  - accident vasculaire cérébral à répétition en stade aigu
  - accident vasculaire cérébral dans le territoire carotidien
  - accident vasculaire cérébral dans le territoire vertébrobasilaire
  - accident vasculaire cérébral postopératoire
  - accident vasculaire cérébral SAI
  - accident vasculaire cérébral sylvien
  - accident vasculaire cérébral, non précisé comme étant hémorragique ou par infarctus
  - apoplexie cérébelleuse
  - apoplexie cérébrale
  - attaque d'apoplexie
  - coma apoplectique
  - coma vasculaire
  - ictus apoplectique
  - ictus cérébral
  
- **S06.20 : Lésion traumatique cérébrale diffuse, sans plaie intracrânienne**
  - attrition cérébrale
  - compression du cerveau, post-traumatique non classé ailleurs
  - contusion cérébrale SAI : sans plaie intracrânienne
  - contusion cranicéphalique bénigne
  - contusion cranicéphalique grave
  - contusion traumatique cérébrale non opérée
  - contusion traumatique cérébrale opérée
  - hémorragie intracérébrale traumatique
  - lacération cérébrale SAI : sans plaie intracrânienne
  - lacération des méninges (crâniennes)
  - lacération du cervelet
  - lésion traumatique cérébrale diffuse : sans plaie intracrânienne
  - lésions axonales diffuses multiples
  
- **S06.21 : Lésion traumatique cérébrale diffuse, avec plaie intracrânienne**
  - compression cérébrale traumatique SAI : avec plaie intracrânienne
  - contusion cérébrale SAI : avec plaie intracrânienne
  - déchirure de la dure-mère crânienne, traumatique
  - lacération cérébrale SAI : avec plaie intracrânienne
  - lésion traumatique cérébrale diffuse : avec plaie intracrânienne
  
- **S06.3 : Lésion traumatique cérébrale en foyer**
  - pneumocéphalie
  
- **S06.30 : Lésion traumatique cérébrale en foyer, sans plaie intracrânienne**
  - compression du cerveau due à une contusion en foyer

- contusion cérébrale en foyer : sans plaie intracrânienne
  - contusion du cervelet en foyer
  - contusion du lobe frontal
  - déchirure intracrânienne avec lésion en foyer
  - hématome intracérébral traumatique (avec lésion en foyer)
  - hémorragie intraventriculaire traumatique [sauf traumatisme obstétrical]
  - hémorragie traumatique cérébrale en foyer : sans plaie intracrânienne
  - lacération cérébrale, en foyer : sans plaie intracrânienne
  - lésion traumatique cérébrale en foyer : sans plaie intracrânienne
  - pneumencéphalie
- **S06.31 : Lésion traumatique cérébrale en foyer, avec plaie intracrânienne**
    - contusion cérébrale en foyer : avec plaie intracrânienne
    - hémorragie intracrânienne traumatique en foyer avec plaie intracrânienne
    - hémorragie traumatique cérébrale en foyer : avec plaie intracrânienne
    - lacération cérébrale, en foyer : avec plaie intracrânienne
    - lésion traumatique cérébrale en foyer : avec plaie intracrânienne
    - pneumencéphalie
- **S06.40 : Hémorragie épidurale, sans plaie intracrânienne**
    - hématome extradural crânien traumatique
    - hématome extradural crânien traumatique aigu
    - hématome extradural crânien traumatique subaigu ou chronique
    - hémorragie épidurale (traumatique) : sans plaie intracrânienne
    - hémorragie extradurale (traumatique) : sans plaie intracrânienne
- **S06.41 : Hémorragie épidurale, avec plaie intracrânienne**
    - hémorragie épidurale (traumatique) : avec plaie intracrânienne
    - hémorragie extradurale (traumatique) : avec plaie intracrânienne
- **S06.50 : Hémorragie sous-durale traumatique, sans plaie intracrânienne**
    - hématome sous-dural intracrânien traumatique
    - hématome sous-dural intracrânien traumatique aigu
    - hématome sous-dural intracrânien traumatique avec contusion cérébrale
    - hématome sous-dural intracrânien traumatique chronique
    - hématome sous-dural intracrânien traumatique subaigu
    - hémorragie sous-durale intracrânienne traumatique : sans plaie intracrânienne
    - hémorragie tentorielle non classée ailleurs
- **S06.51 : Hémorragie sous-durale traumatique, avec plaie intracrânienne**
    - hémorragie sous-durale intracrânienne traumatique : avec plaie intracrânienne
- **S06.60 : Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique, sans plaie intracrânienne**
    - hématome méningé posttraumatique (intracrânien)
    - hémorragie méningée posttraumatique (intracrânienne)

- hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique : sans plaie intracrânienne [sauf traumatisme obstétrical]
  - hémorragie subarachnoïdienne traumatique : sans plaie intracrânienne [sauf traumatisme obstétrical]
  - lésion traumatique de l'artère méningée moyenne
- **S06.61 : Hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique, avec plaie intracrânienne**
    - hémorragie méningée traumatique avec plaie intracrânienne (associer à X59)
    - hémorragie sous-arachnoïdienne traumatique : avec plaie intracrânienne (
    - hémorragie subarachnoïdienne traumatique : avec plaie intracrânienne
- **S06.70 : Lésion traumatique intracrânienne avec coma prolongé, sans plaie intracrânienne**
    - coma traumatique prolongé
    - lésion traumatique intracrânienne avec coma prolongé, sans plaie intracrânienne
    - perte de connaissance traumatique secondaire
- **S06.71 : Lésion traumatique intracrânienne avec coma prolongé, avec plaie intracrânienne**
    - lésion traumatique intracrânienne avec coma prolongé : avec plaie intracrânienne
- **S06.80 : Autres lésions traumatiques intracrâniennes, sans plaie intracrânienne**
    - anévrysme posttraumatique intracrânien non rompu
    - anévrysme traumatique intracrânien rompu
    - contusion méningée intracrânienne
    - dissection artérielle traumatique intracrânienne
    - épanchement sanguin traumatique intracrânien
    - fistule artérioveineuse durale crânienne traumatique
    - fistule carotidocaverneuse (traumatique)
    - hématome cérébral (traumatique)
    - hématome intracrânien traumatique
    - hémorragie cérébelleuse traumatique, sans plaie intracrânienne
    - hémorragie extradurale et sous-durale traumatique
    - hémorragie intracrânienne traumatique SAI, sans plaie intracrânienne
    - hygrome cérébral traumatique récent, sans plaie intracrânienne
    - lésion ischémique traumatique intracrânienne
    - lésion traumatique crânienne avec lésions vasculaires traumatiques
    - lésion traumatique du sinus caverneux
    - lésion traumatique intracrânienne non classée ailleurs sans plaie intracrânienne
    - lésion vasculaire traumatique intracrânienne SAI
    - lésion veineuse traumatique intracrânienne
    - thrombose artérielle posttraumatique intracrânienne
- **S06.81 : Autres lésions traumatiques intracrâniennes, avec plaie intracrânienne**
    - hémorragie traumatique cérébelleuse : avec plaie intracrânienne
    - hémorragie traumatique intracrânienne SAI (sans autre indication) : avec plaie intracrânienne
    - hygrome cérébral traumatique récent, avec plaie intracrânienne

- lésion traumatique intracrânienne non classée ailleurs avec plaie intracrânienne
- pneumœncéphalocèle traumatique
- **S06.90 : Lésion traumatique intracrânienne, sans précision, sans plaie intracrânienne**
  - convulsions posttraumatiques
  - délire traumatique
  - lésion traumatique cérébrale SAI sans plaie intracrânienne
  - lésion traumatique cérébromédullaire
  - lésion traumatique crânienne (au sens d'intracrânienne) SAI
  - lésion traumatique crânienne avec lésion des voies optiques
  - lésion traumatique crânienne avec lésion traumatique faciale
  - lésion traumatique crânienne avec perte de connaissance
  - lésion traumatique crânienne avec troubles de la motilité oculaire
  - lésion traumatique crânienne bénigne
  - lésion traumatique crânienne fermée
  - lésion traumatique crânienne modérée
  - lésion traumatique crânienne sévère
  - lésion traumatique craniocérébrale
  - lésion traumatique de la base du crâne non classée ailleurs ou SAI
  - lésion traumatique intracrânienne SAI sans plaie intracrânienne
  - perte de connaissance traumatique initiale
- **Z92.1 : Antécédents personnels d'utilisation (actuelle) à long terme d'anticoagulants**
  - Adaptation des anticoagulants
  - Antécédent (personnel) d'utilisation (actuelle) à long terme d'anticoagulants
  - Difficultés d'équilibration d'un traitement anticoagulant (anomalie de l'INR)

**FICHE DE RECUEIL DES DONNEES**

1. **Numéro patient :**
2. **Code postal :**
3. **Date de naissance :**
4. **Sexe :** masculin/féminin
5. **Poids :** kg
6. **Molécule anticoagulante :** dabigatran/ rivaroxaban/ apixaban /warfarine/ acénocoumarol/ fluindione
7. **Pathologie justifiant l'anticoagulation :** ACFA/prothèse valvulaire/valvulopathie mitrale/ prothèse valvulaire et valvulopathie mitrale/ traitement préventif de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire/ traitement curatif de la thrombose veineuse profonde ou de l'embolie pulmonaire/ infarctus du myocarde/prévention primaire post-chirurgie de la hanche ou du genou/autre/inconnue
8. **Posologie de l'anticoagulant :** x mg 1/2 fois par jour/ dose journalière inconnue/fréquence journalière inconnue/inconnu
9. **Date de début de traitement :**
10. **Antécédents médicaux :**
  - HTA/prothèse mitrale/prothèse aortique /diabète/AVC non précisé/AVC ischémique/AVC hémorragique/Coronaropathie/AOMI/troubles du rythme/pace-maker/cancer/dyslipidémie/obésité/BPCO
  - Alcoolisme : oui/non/inconnu
  - Tabagisme : oui/oui actif/oui passif/oui sevré/non /inconnu si oui , quantité(paquet-année) :
  - Insuffisance rénale : oui/non créatininémie :  $\mu\text{mol/L}$  ou  $\text{mg/L}$
  - Addiction : oui/non si oui, substance :
  - Autres antécédents :
11. **Traitements médicamenteux associés :**
  - Amiodarone : oui/non
  - Ciclosporine, tacrolimus : oui/non
  - Héparine : oui/non
  - Cytotoxiques : oui/non
  - Inhibiteurs calciques : oui/non
  - Colchicine : oui/non
  - Allopurinol : oui/non
  - Androgènes ou anabolisants : oui/non
  - Glucocorticoïdes : oui/non
  - Antibiotiques, antifongiques : oui/non

- Inhibiteurs de la protéase : oui/non
  - Fibrates, statines : oui/non
  - Paracétamol, tramadol : oui/non
  - Antiagrégants plaquettaires : non/aspirine/aspirine et pravastatine/aspirine et clopidogrel/ clopidogrel/prasugrel/ticagrelor/ticlopidine/flurbiprofène
  - AINS : oui/non si oui, molécule :
  - ISRS : oui/non si oui, molécule
  - Autre :
- 12. Date de survenue de l'hémorragie :** si disponible, heure :
- 13. Type d'hémorragie :** HIV/HED/HSA/HIC /HSD aigu/HSD chronique
- 14. Code diagnostic PMSI :**
- 15. Présence de lésions hémorragiques cérébrales multiples :** oui/non
- 16. Localisation des lésions hémorragiques cérébrales :**
- 17. Localisation de manifestations hémorragiques non cérébrales :**
- 18. Examen affirmant le diagnostic :** scanner/IRM
- 19. Signes cliniques à l'admission :**
- Céphalées : oui/non
  - Troubles moteurs : oui/non
  - Troubles phasiques : oui/non
  - Coma : oui/non score Glasgow :
  - Epilepsie : oui/non
  - Troubles visuels : oui/non
  - Désorientation/confusion : oui/non
- 20. INR à l'admission :**
- 21. INR le plus récent avant l'hémorragie :** date :
- 22. Créatininémie à l'admission :**  $\mu\text{mol/L}$  ou  $\text{mg/L}$
- 23. Transfert au CHU depuis un autre établissement :** oui/non
- 24. Date et heure des 1ers symptômes d'hémorragie :**
- 25. Date et heure d'admission au CHU :**
- 26. Date et heure examen diagnostic :**
- 27. Date et heure chirurgie :**
- 28. Intervention chirurgicale :** oui/ non si oui type d'intervention : dérivation externe/craniotomie/autre
- 29. Reprise chirurgicale :** oui/non
- 30. Traitement correcteur (au CHU ou hors CHU) :**
- Non/Vitamine K/ Kanokad/ Feiba/ Transfusion sanguine/ PFC/ Novoseven/ Plaquettes (plusieurs saisies possibles)
  - Autre :
- 31. Date et heure du début d'administration du traitement correcteur :**
- 32. Durée d'hospitalisation :** x jours/inconnue
- 33. Durée de séjour en réanimation :** x jours/inconnue



#### **34. Evolution à 3 mois :**

- Décès : oui/non si non : séquelles oui/non score de Rankin modifié : 0=Aucun symptôme/1=Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées/2=Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie/3=Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance/4=Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide/5=Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

#### **35. Evolution à 1 an :**


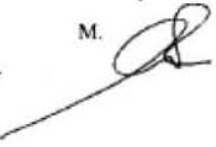
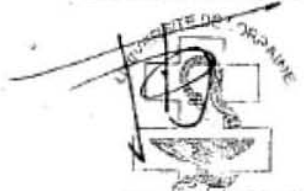



- Décès : oui/non si non : séquelles oui/non score de Rankin modifié : 0=Aucun symptôme/1=Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées/2=Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie/3=Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance/4=Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide/5=Handicap majeur : alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanent

ANNEXE 6 : score de Rankin modifié (Van Swieten, Koudstaal, Visser, 1988)

0	Pas de symptômes
1	Pas d'incapacité Symptômes minimes n'interférant pas avec les activités de la vie courante
2	Incapacité légère Restriction de certaines activités de la vie courante, mais patient autonome
3	Incapacité modérée Nécessité d'une aide partielle, mais capable de marcher sans assistance
4	Incapacité modérément sévère Marche impossible sans assistance Restriction notable de l'autonomie mais sans nécessité d'une aide permanente
5	Incapacité sévère Grabataire, incontinent et nécessitant des soins de nursing constants
6	Décès

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : lundi 8 décembre 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Anne LEBLANC</p> <p><u>Sujet</u> : Hémorragies intracrâniennes et traitements anticoagulants oraux : étude au niveau du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy et au niveau de la région Lorraine</p> <p><u>Jury</u> : Président : Mme Béatrice FAIVRE Professeur en Hématologie Directeur : Mme Nadine PETITPAIN, Praticien Hospitalier Juges : Mme Sophie COLNAT-COULBOIS, Professeur en Neurochirurgie M. Bruno MICHEL, MCU-PH</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 31 octobre 2014</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse B. FAIVRE                      N. Petitpain M.                                      M.</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 4. 11. 2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  	<p align="right">Vu, Nancy, le</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>   <p align="center">Pierre MUTZENHARDT Martial DELIGNON</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6764</p>



