

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE II

Année 2015-2016

THESE

Présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

Soutenue publiquement

Le 18 Décembre 2015

Par Marta Pasquini

**HEMORRAGIES CEREBRALES NON TRAUMATIQUES
ET TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES**

Membres du Jury

Pr E. TOUZE

Pr S. ALAMOWITCH

Rapporteurs

Pr T. MOULIN

Pr I. SIBON

Directrice de thèse

Pr C. CORDONNIER

SOMMAIRE

Publications issues de la thèse	page 3
Communications orales issues de la thèse	page 3
Communications affichées issues de la thèse	page 3
Introduction	page 4
Objectifs de la thèse	page 7
I. Traitements antithrombotiques et microhémorragies cérébrales	page 8
Introduction	page 9
Méthodes	page 10
Résultats	page 14
Discussion	page 24
Conclusion	page 26
II. Traitements antithrombotiques et hémorragies cérébrales « spontanées »	page 27
II.1 : Influence du traitement par antagonistes de la vitamine K sur les caractéristiques des hémorragies cérébrales	page 28
Introduction	page 29
Méthodes	page 31
Résultats	page 33
Discussion	page 40
Conclusion	page 41
II.2 : Reprise des traitements antithrombotiques après une hémorragie cérébrale et impact de la reprise sur la survenue d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques	page 42
Introduction	page 43
II.2-a Facteurs influençant la décision de reprendre les traitements antithrombotiques après une hémorragie cérébrale	page 46
Méthodes	page 47
Résultats	page 50
Discussion	page 63
Conclusion	page 65
II.2-b Impact de la reprise des traitements antithrombotiques sur la survenue d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques	page 66
Méthodes	page 67
Résultats	page 73
Discussion	page 87
Conclusion	page 89
Conclusions générales et perspectives	page 90
Références	page 92
Annexe I	page 96
Annexe II	page 103

PUBLICATIONS ISSUES DE LA THESE

1. **Marta Pasquini**, Marije R. Benedictus, Grégoire Boulouis, Costanza Rossi, Nelly Dequatre-Ponchelle, Charlotte Cordonnier. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, soumis.
2. **Marta. Pasquini**, Andreas Charidimou, Charlotte J.J. van Asch, Merih I. Baharoglu, Neshika Samarasekera, David J. Werring, Catharina J.M. Klijn, Yvo B. Roos, Rustam Al-Shahi Salman, Charlotte Cordonnier. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014;45:2643-2648
3. Nelly Dequatre-Ponchelle, Hilde Hénon, **Marta Pasquini**, Matthieu P. Rutgers, Régis Bordet, Didier Leys, Charlotte Cordonnier. Vitamin K Antagonists–Associated Cerebral Hemorrhages: What Are Their Characteristics? *Stroke* 2013;44:350-355

COMMUNICATIONS ORALES ISSUES DE LA THESE

1. **M. Pasquini**, C.J.J. van Asch, N. Samarasekera, C. Cordonnier, C.J.M. Klijn, R. Al-Shahi Salman. PROspective Evaluation for the REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial (PRE-RESTART). *European Stroke conference. Londres, May 28 - 31, 2013.*
2. **M. Pasquini**, C.J.J. van Asch, N. Samarasekera, C.J.M. Klijn, R. Al-Shahi Salman, C. Cordonnier. Reprise d'un traitement antithrombotique après une hémorragie cérébrale spontanée : résultat d'une étude européenne observationnelle. *Société Française Neuro-Vasculaire. Paris, 20-22 Novembre 2013*
3. **M Pasquini**, MR. Benedictus, G Boulouis, C Rossi, N Dequatre-Ponchelle, C Cordonnier. Apparition des nouvelles microhémorragies au décours d'une hémorragie cérébrale : influence de la vasculopathie sous-jacente. *Société Française Neuro-Vasculaire. Paris, 25-26 Novembre 2015*

COMMUNICATIONS AFFICHEES ISSUES DE LA THESE

1. **M. Pasquini**, N. Samarasekera, C. van Asch, C.J.M. Klijn, R. Al-Shahi Salman, C. Cordonnier . Characteristics associated with antithrombotic drugs prescription after ICH. *European Stroke conference. Londres, May 28 - 31, 2013.*
2. **Marta Pasquini**, Marije R. Benedictus, Grégoire Boulouis, Costanza Rossi, Nelly Dequatre-Ponchelle, Charlotte Cordonnier. Antithrombotic drugs use after spontaneous intracerebral haemorrhage and appearance of new microbleeds: results from an observational cohort study. *European Stroke Organisation Conference. Glasgow 17-19 Avril 2014.*

INTRODUCTION

Les hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses (HIP) non traumatiques représentent en Europe environ 10-15% des accidents vasculaires cérébraux. Le pronostic des patients victimes d'une HIP est sévère : la mortalité à un mois est d'environ 40%, et la proportion de patients indépendants à 6 mois varie entre 12 et 39% (1). Le pronostic des HIP reste inchangé depuis plusieurs décennies, malgré les efforts pour identifier les facteurs prédictifs de mortalité ou handicap fonctionnel. L'âge, la sévérité clinique initiale, les troubles de vigilance à l'admission, le volume initial de l'HIP, la présence d'une extension de l'hémorragie en intraventriculaire et la localisation infra-tentorielle sont des facteurs associés à un mauvais pronostic (2), mais ces facteurs sont difficilement modifiables.

La prise de traitements antithrombotiques au moment de la survenue d'une HIP est également un facteur de mauvais pronostic (3). L'effet délétère semble plus important pour les antagonistes de la vitamine K (AVK) comparativement aux antiagrégants plaquettaires. Par ailleurs, peu de données sont disponibles concernant les anticoagulants oraux directs (dabigatran, apixaban, rivaroxaban et edoxaban).

L'incidence des HIP associées à la prise d'un traitement par AVK a augmenté au cours des dernières années : 20% environ des HIP survient chez des patients ayant un traitement par AVK (4). Le pronostic chez ces patients est particulièrement sombre, avec une mortalité pouvant atteindre 50% des cas (5). L'âge, souvent plus avancé, et la prévalence élevée d'antécédents d'infarctus cérébral et d'hypertension artérielle peuvent en partie expliquer la surmortalité observée chez ces patients. De façon plus spécifique, la survenue d'HIP plus volumineuses et une augmentation de la fréquence et de la sévérité de la croissance du volume observée en phase aigüe sont considérés comme responsables de la dégradation neurologique survenant 24-48 heures après le début du saignement (6, 7). Dans l'hypothèse où neutraliser l'action des AVK puisse limiter la croissance de

l'hématome à la phase aigüe, il est actuellement recommandé de traiter le plus rapidement possible les patients par l'administration de Vitamine K et complexes pro-thrombotiques, bien que les preuves du bénéfice de ce traitement sur le pronostic restent limitées (8).

Les données disponibles concernant le rôle des antiagrégants plaquettaires sont moins concluantes : certaines études ont évoqué une influence négative sur le pronostic, avec une mortalité plus importante, alors que d'autres n'ont pas confirmé cet effet. De façon similaire, l'influence des antiagrégants plaquettaires sur le volume et la croissance de celui-ci n'est pas établie (9, 10). L'administration en phase aigüe de concentrés plaquettaires afin de rétablir la fonction plaquettaire est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre d'un essai randomisé, mais en attendant les résultats des essais, les guidelines européennes (European Stroke Organisation) ne recommandent pas l'utilisation systématique de concentrés plaquettaires à la phase aigüe d'une HIP survenue sous antiagrégants plaquettaires (8).

L'augmentation de la prévalence des HIP survenant sous traitements antithrombotiques est en rapport avec plusieurs facteurs, dont le vieillissement de la population, avec comme conséquence l'augmentation de la prévalence de la maladie thromboembolique et de ses facteurs de risque, ainsi que de la fibrillation atriale (11). Les patients victimes d'une HIP aujourd'hui sont donc plus âgés et plus souvent sous traitements antithrombotiques. Devant le mauvais pronostic vital et fonctionnel de ces patients, il demeure essentiel de mieux en connaître les caractéristiques, ainsi que de mieux connaître les facteurs associés à leur pronostic à court et long terme. Ceci pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques en phase aigüe, et à la modification des habitudes de prescription en prévention secondaire. A ce jour, chez les patients traités par antithrombotiques qui survivent à une HIP, la conduite à tenir concernant la reprise de ces traitements reste largement incertaine. Le risque de survenue d'évènement hémorragique ou thromboembolique après une HIP est similaire d'après les données de la littérature, et l'influence de la reprise des traitements antithrombotiques sur le risque de récurrence hémorragique est inconnue, ainsi que l'influence de l'arrêt de ces traitements sur le risque de survenue d'évènement thromboembolique. Par ailleurs,

peu d'études ont différencié les données en fonction de la localisation de l'HIP, alors que la sensibilité aux traitements antithrombotiques pourrait varier en fonction de la vasculopathie sous-jacente (en résumé : angiopathie amyloïde cérébrale dans les HIP lobaires, maladie des petites artères dans le HIP non lobaires).

OBJECTIFS DE LA THESE:

Cette thèse a pour objectif d'étudier la relation entre les hémorragies cérébrales et les traitements antithrombotiques. Le terme d'hémorragie cérébrale est ici entendu au sens large, et regroupe : (i) les HIP non malformatives et non traumatiques, souvent décrites sous le terme de « spontanées » ; et (ii) les microhémorragies cérébrales.

La thèse comprend 4 parties :

- 1) Influence des traitements antithrombotiques sur l'incidence des microhémorragies cérébrales au sein d'une cohorte de patients ayant eu une HIP.
- 2) Caractéristiques des HIP survenant sous traitement par AVK.
- 3) Evaluation des pratiques concernant la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP au sein de 5 cohortes observationnelles provenant de 3 pays Européens: le Royaume Uni, les Pays Bas, et la France. Analyse des facteurs influençant la décision de reprise des traitements antithrombotiques.
- 4) Influence de la reprise des traitements antithrombotiques sur le risque de survenue d'évènement thromboembolique et hémorragique: étude de 4 cohortes observationnelles provenant de 3 Pays Européens (Royaume Uni, Pays Bas, France).

I. TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES ET
MICROHEMORRAGIES CEREBRALES

*Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of
Intracerebral Hemorrhage*

Marta Pasquini, Marije R. Benedictus, Grégoire Boulouis, Costanza Rossi,
Nelly Dequatre-Ponchelle, Charlotte Cordonnier.

Soumis à Stroke

Introduction

Les microhémorragies cérébrales sont des petites lésions arrondies qui apparaissent en hyposignal sur les séquences pondérées en T2* écho de gradient (GRE), et qui correspondent probablement à des dépôts d'hémosidérine autour des petites artères cérébrales, et donc à des reliquats de petites hémorragies, en rapport avec les pathologies fragilisant les petites vaisseaux cérébraux (angiopathie amyloïde cérébrale ou arteriolosclérose/lipohyalinose, i.e. pathologie des artères perforantes profondes) (12).

Les microhémorragies sont fréquentes chez les patients ayant une pathologie cérébrovasculaire : leur prévalence est d'environ 60% chez les patients ayant présenté une hémorragie cérébrale, et d'environ 35% chez les patients victimes d'infarctus cérébral, alors que leur prévalence en population générale est d'environ 5% (13). La présence et le nombre de microhémorragies ont été associés à un risque accru de récurrence d'HIP (14, 15), ainsi qu'à un risque accru d'HIP chez les patients victimes d'un infarctus cérébral (16).

Une méta-analyse conduite sur 1460 patients a montré que les microhémorragies cérébrales sont presque 2 fois plus fréquentes chez les patients ayant une HIP sous AVK par rapport aux patients n'ayant jamais pris de traitements antithrombotiques (17). Devant ces données, les microhémorragies cérébrales ont été considérées comme un marqueur de vasculopathie à haut risque de saignement (12), et certains auteurs recommandent de ne pas utiliser de traitements antithrombotiques en présence de microhémorragies cérébrales (18).

Cependant, la relation entre microhémorragies et HIP dans le contexte de l'utilisation d'antithrombotiques n'est pas établie avec certitude. Avant de limiter l'utilisation de médicaments ayant fait largement leur preuve d'efficacité en termes de prévention vasculaire, les facteurs associés à l'incidence des microhémorragies cérébrales doivent être mieux connus. En effet, si l'incidence de microhémorragies a été associée à une augmentation du risque de récurrence d'HIP en

cas d'hémorragie lobaire (14), l'association est moins claire en cas d'hémorragie non lobaire, et l'influence des traitements antithrombotiques pourrait être différente dans les deux groupes de patients.

L'objectif de cette partie de la thèse était d'étudier les facteurs prédictifs de l'apparition de microhémorragies cérébrales au sein d'une cohorte de patients ayant présenté une HIP non traumatique. Nous avons regardé précisément l'impact de la localisation initiale de l'HIP et de l'utilisation de traitements antithrombotiques durant le suivi.

Méthodes

Nous avons inclus les patients provenant de la cohorte PITCH (Prognosis of InTra-Cerebral Hemorrhage) ayant inclus de façon prospective des victimes d'une HIP confirmée par une imagerie cérébrale entre novembre 2004 et avril 2009, et admis dans le service des Urgences de l'hôpital Universitaire de Lille, France (19). Les patients ayant une hémorragie cérébrale extra-parenchymateuse, ou une hémorragie intraventriculaire pure, ou une cause secondaire d'hémorragie cérébrale (tumeur, transformation hémorragique d'infarctus cérébral, une malformation vasculaire, coagulopathies congénitales) n'ont pas été inclus. Pour cette étude, nos critères d'inclusions étaient : (i) 6 mois de survie après la survenue de l'HIP ; (ii) au moins deux IRM cérébrales disponibles.

Nous avons colligé les caractéristiques démographiques (âge, sexe), les facteurs de risque vasculaire et les antécédents de pathologie vasculaire: hypertension artérielle ; fibrillation atriale ; accident ischémique transitoire (AIT) ; infarctus cérébral ; HIP ; cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, insuffisance coronarienne chronique ou syndrome coronarien aigu). Nous avons colligé l'antécédent de démence. Concernant les traitements, nous avons colligé

le type et le nombre de traitements antithrombotiques et le traitement par statines en cours au moment de la survenue de l'HIP et à la sortie.

Un suivi était proposé à six mois de l'HIP, puis une fois par an pendant 4 ans, puis tous les deux ans. Les patients ne pouvant pas se déplacer en consultation ont été suivis par téléphone. Le traitement en cours était colligé systématiquement lors de chaque visite de suivi. La pression artérielle était également mesurée manuellement à chaque visite.

Bilan radiologique

Une IRM cérébrale (1.5 Teslas ; GE Healthcare, Milwaukee, WI) était réalisée à l'admission et durant le suivi de manière standardisée, sauf pour les patients présentant une contre-indication à la réalisation de cet examen (pacemaker, prothèse valvulaire mécanique, état neurologique trop sévère). Pour cette étude, nous avons pris en compte les données de l'IRM réalisée peu après l'admission [délai médian de réalisation après l'HIP (espace interquartile IQR) : 7 (4-14) jours] et de l'IRM réalisée lors de la dernière visite de suivi, ou la plus proche du décès du patient [délai médian entre les deux IRM (IQR) : 3,4 (1,4-4,7) années].

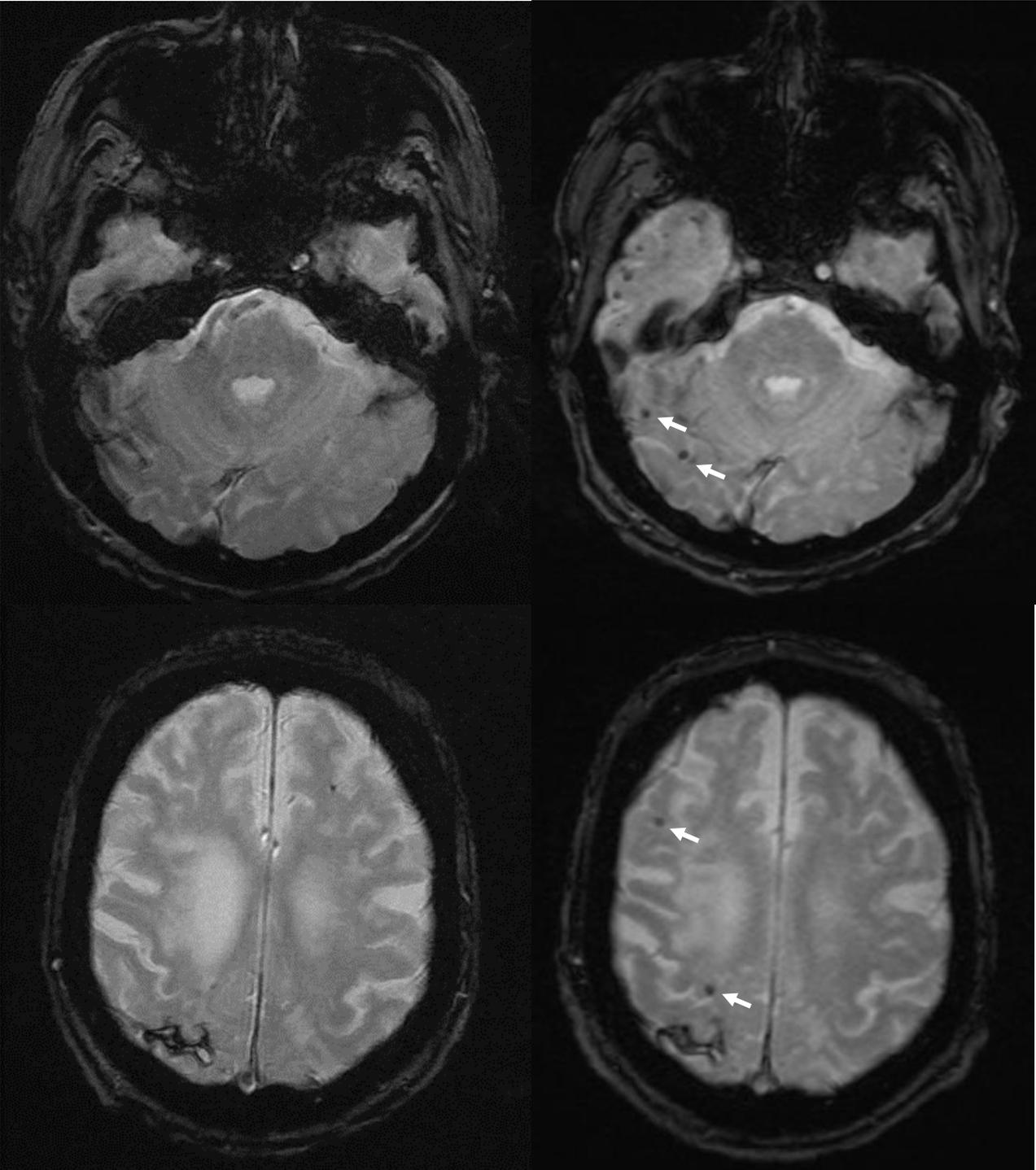
Un investigateur de l'étude, expert en pathologie vasculaire cérébrale, a analysé de façon indépendante les images d'IRM. Le protocole IRM comprenait la réalisation de coupes axiales pondérées en T1, diffusion, T2 Fluid Attenuation Inversion Recovery (FLAIR) et T2* GRE. Nous avons décrit localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine supposée du saignement était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) non lobaire, si l'origine supposée du saignement était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe, du cervelet ou du tronc cérébral ; (iii) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine ; et (iv) multiple si plusieurs saignements actifs et récents étaient visualisés sur l'imagerie réalisée à l'admission. L'atrophie corticale était évaluée selon une échelle qualitative de 4 points (20), et définie comme présente en

cas de score ≥ 2 . La leucopathie vasculaire était évaluée selon l'échelle de Fazekas (21), et définie comme présente en cas de score ≥ 2 . Sur chaque IRM nous avons évalué : (i) la présence, le nombre et la localisation des lacunes, définies comme des lésions ovoïdales ayant les caractéristiques du signal du liquide céphalo-rachidien, avec ou sans un liseré en hypersignal FLAIR, localisées dans la substance blanche profonde ou sous-corticale, les noyaux gris centraux, ou dans la protubérance (22); (ii) la présence, le nombre et la localisation de séquelles radiologiques d'hémorragie intra-parenchymateuse (de dimensions supérieures à 15mm), en dehors de l'hémorragie aiguë ; (iii) la présence et le nombre des microhémorragies cérébrales, définies comme des images arrondies en hyposignal sur les séquences pondérées en T2* GRE, et évaluées avec l'échelle Brain Observer MicroBleeds Scale (BOMBS) (23). La localisation des microhémorragies était par la suite décrite en :

- lobaire, si les microhémorragies étaient uniquement localisées au niveau de la substance grise corticale,
- non lobaire si uniquement localisées au niveau de la substance blanche sous-corticale, des noyaux gris centraux ou de la fosse postérieure,
- mixte dans les cas où les régions corticales et sous corticales étaient touchées de façon simultanée.

Nous avons défini la progression de l'atrophie corticale et de la leucopathie vasculaire comme tout changement de catégorie entre la première et la deuxième IRM sur les échelles d'évaluation spécifiques ; l'incidence des lacunes comme l'apparition d'au moins une nouvelle lacune sur l'IRM de suivi ; l'incidence de microhémorragies comme l'apparition d'au moins une nouvelle microhémorragie sur l'IRM de suivi (Figure 1).

Figure 1. Exemple de patient présentant des nouvelles microhémorragies cérébrales (Monsieur L., 69 ans. Intervalle entre les deux IRM : 1 an ; pas de traitement antithrombotique). Les flèches blanches indiquent les nouvelles microhémorragies cérébrales apparues durant le suivi. .



Analyses statistiques

Nous avons tout d'abord comparé les caractéristiques démographiques, les principaux antécédents et la sévérité initiale du déficit entre les survivants à 6 mois inclus ou non inclus dans l'étude par analyses bivariées (Chi², test exact de Fisher si nécessaire, test U de Mann et Whitney).

Nous avons étudié les caractéristiques associées à l'apparition de nouvelles microhémorragies par régression logistique qui était dans un second temps ajustée sur l'âge, le sexe et le délai entre la réalisation des deux IRM. La même analyse statistique était répétée en stratifiant les patients en fonction de la localisation de l'HIP initiale (103 hémorragie non lobaires ; 58 hémorragie lobaires ; après l'exclusion des patients ayant des multiples HIP ou des HIP de localisation non classifiable). L'analyse statistique était réalisée avec le logiciel SPSS 22.0.

Ethique

Le Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire de Lille a qualifié cette étude d'observationnelle. Un consentement écrit éclairé n'a pas été jugé nécessaire.

Résultats

Parmi les patients inclus dans la cohorte initiale, 264 étaient vivants à 6 mois : 82 patients ont été exclus en raison d'une contre-indication à l'IRM cérébrale (figure 2). Parmi les 182 patients ayant eu 2 IRM, 168 avaient une IRM de qualité satisfaisante et ont été inclus dans l'étude. Par rapport aux patients inclus, les patients non inclus étaient plus âgés, avaient plus souvent un antécédent d'hémorragie cérébrale et de démence. La sévérité initiale du déficit neurologique était similaire entre les deux groupes (tableau 1).

Figure 2. Flowchart illustrant la population de l'étude.

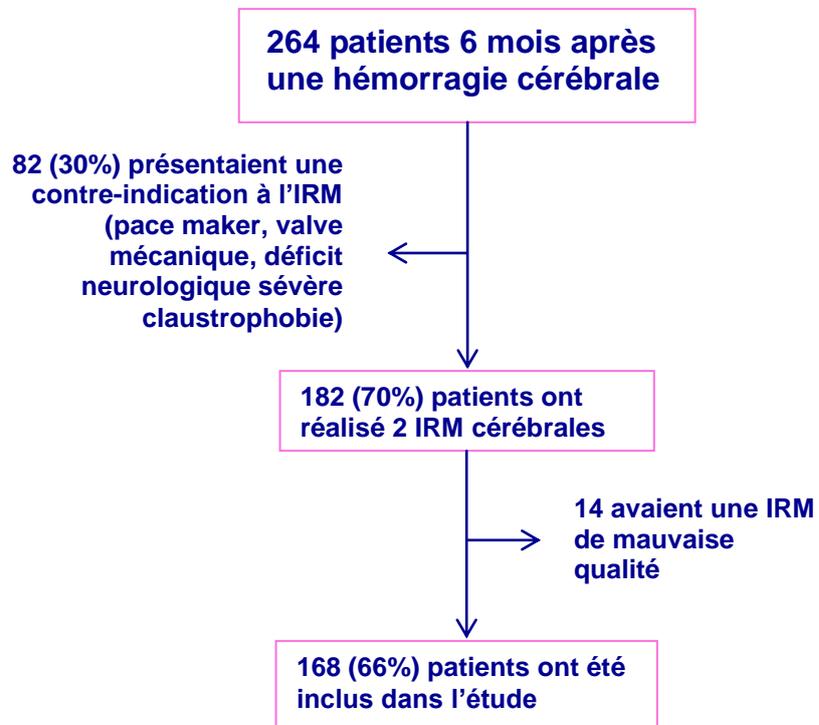


Tableau 1. Comparaison entre les survivants à 6 mois inclus ou non inclus dans l'étude: résultats de l'analyse bivariée (chi², test U de Mann et Whitney). Les valeurs représentent le nombre de patients (%), sauf si spécifié différemment. HIP : hémorragie intra-parenchymateuse ; AIT : accident ischémique transitoire ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale.

	Patients inclus dans l'étude (N=168)	Patients non inclus dans l'étude (N=96)	p
Caractéristiques radiologiques			
Age – médiane (IQR)	64 (53-73)	72 (62-81)	<0,001
Sexe masculin	103 (61)	47 (49)	>0,05
Antécédents médicaux			
HIP	7 (4)	10 (10)	<0,05
Démence	13 (8)	19 (20)	0,004
Infarctus cérébral ou AIT	20 (12)	12 (12)	0,89
Cardiopathie ischémique	20 (12)	11 (11)	0,91
Fibrillation atriale	20 (12)	11 (11)	0,91
NIHSS à l'admission	8 (3-16)	8,5 (4-16)	0,36

Caractéristiques à l'admission

Parmi les 168 patients inclus [âge médian (IQR) 64 (53-76) ans], 89 (53%) présentaient des microhémorragies cérébrales sur l'IRM réalisée lors de la survenue de l'HIP [nombre médian de microhémorragies (IQR): 4 (1.5-12.5)]. Parmi ces patients, 18 (20%) présentaient des microhémorragies en localisation lobaire, 25 (28%) en position non lobaire, et 46 (52%) présentaient des microhémorragies en position mixte. Le nombre de microhémorragies variait entre 0 et 53. La localisation et le nombre de microhémorragies étaient similaires chez les patients avec une hémorragie lobaire ou profonde ($p=0.83$ et $p=0.36$ respectivement).

Incidence des Microhémorragies au cours du suivi

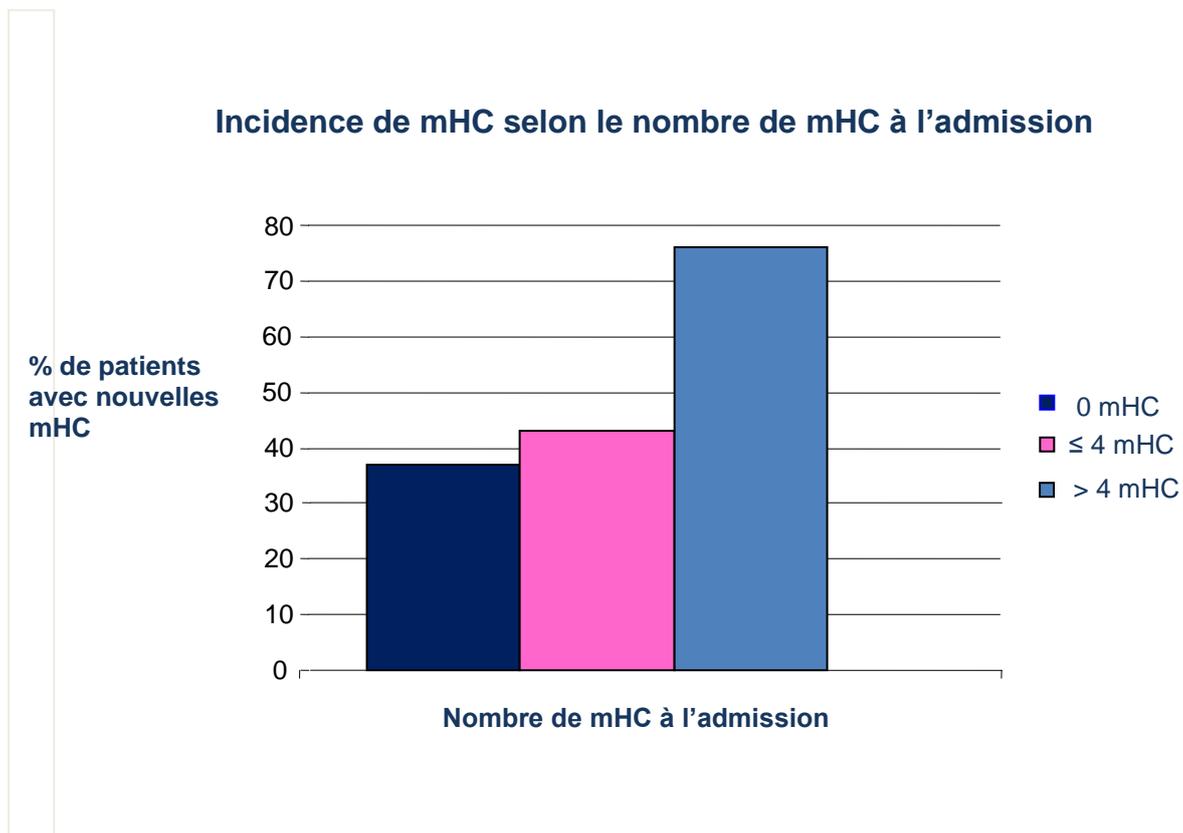
Quatre-vingt patients (48%) ont présenté 285 nouvelles microhémorragies au cours d'un suivi médian de 3,4 (1,4-4,7) années. Parmi eux, 29 patients ne présentaient pas de microhémorragie à l'admission. L'incidence des microhémorragies était de 14,2/100 patients-année, avec un taux de 0,5 nouvelles microhémorragies par an sur toute la population de l'étude. Cette incidence augmentait à 0,7 lésions par an chez les patients ayant au moins 1 microhémorragie à l'admission. Chez les patients ayant présenté une hémorragie lobaire ($n=58$), 26 patients [45%; Intervalle de Confiance (IC) 95% 32-58] présentaient des nouvelles microhémorragies sur l'IRM de contrôle, dont 8 (31%; IC 95% 12-50) en position strictement lobaire, 11 (42%; IC 95% 22-63) en position strictement non lobaire et 7 (27%; IC 95% 9-45) en position mixte. Parmi les patients avec une hémorragie non lobaire ($n=103$), 50 (48%; IC 95% 39-58) présentaient des nouvelles microhémorragies, dont 10 (20%; IC 95% 8-31) en position strictement lobaire, 24 (48%; IC 95% 34-62) en position strictement non lobaire et 16 (32%; IC 95% 19-45) en position mixte.

Incidence des Microhémorragies : Facteurs Pronostiques et Associés

L'apparition de nouvelles microhémorragies était 2,3 fois plus fréquente chez les patients ayant des microhémorragies à l'admission par rapport aux patients sans microhémorragies (Odds

Ratio ajusté [ORa] 2,27; intervalle de confiance [IC] 95% 1,18-4,35). Ceci était particulièrement vrai chez les patients ayant ≥ 1 microhémorragies à l'admission (figure 3).

Figure 3. Incidence de nouvelles microhémorragies cérébrales en fonction du nombre de microhémorragies cérébrales à l'admission. mHC : microhémorragies cérébrales



Les résultats de l'analyse bivariée et multivariée comparant les patients avec et sans nouvelles microhémorragies cérébrales sont décrits dans le tableau 2. Les patients ayant développé de nouvelles microhémorragies cérébrales présentaient plus souvent des microhémorragies en position mixte (ORa 3,73; IC95% 1,67-8,31) et des séquelles radiologiques d'HIP (ORa 6,78; IC95% 2,76-16,68) à l'admission. Nous avons montré une association entre l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires durant le suivi et l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales en analyse bivariée (OR 2,11; IC95% 1,09-4,06), mais ce résultat n'était plus significatif après ajustement sur l'âge, le sexe et le délai entre les deux IRM (ORa 1,80; IC95% 0,91-3,58).

Tableau 2. Facteurs associés à l'apparition de microhémorragies cérébrales chez les patients victimes d'hémorragie cérébrale: résultats de l'analyse bivariée (régression logistique), ajustée sur l'âge, le sexe et le délai entre la réalisation des deux IRM. Les valeurs de la deuxième et troisième colonne représentent le nombre de patients (%), sauf si spécifié différemment.

HIP : hémorragie intra-parenchymateuse ; mHC : microhémorragies cérébrales ; AIT : accident ischémique transitoire ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

	Patients sans nouvelles mHC (N=88)	Patients avec nouvelles mHC (N=80)	OR	ORa (âge, sexe et délai entre les IRM)
Antécédents médicaux				
Hypertension artérielle	55 (62)	50 (62)	1,00 (0,53-1,87)	0,96 (0,49-1,88)
HIP	3 (3)	4 (5)	1,49 (0,32-6,88)	1,60 (0,34-7,63)
Démence	9 (10)	4 (5)	0,47 (0,14-1,58)	0,43 (0,12-1,56)
Infarctus cérébral ou AIT	8 (9)	12 (15)	1,76 (0,68-4,57)	1,78 (0,67-4,72)
PAS médiane (IQR) durant le suivi	130 (122-142)	133 (124-142)	0,99 (0,98-1,02)	1,00 (0,98-1,02)
PAD médiane (IQR) durant le suivi	70 (60-75)	72 (69-77)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,05)
Traitements durant le suivi				
Statines	37 (42)	41 (51)	1,45 (0,79-2,66)	1,10 (0,57-2,12)
Antiagrégants plaquettaires	22 (25)	33 (41)	2,11 (1,09-4,06)	1,80 (0,91-3,58)
Anticoagulants	13 (15)	12(15)	1,02 (0,43-2,38)	0,81 (0,33-1,98)
Caractéristiques radiologiques				
Leucopathie à l'admission			1,87 (1,01-3,46)	2,13 (1,04-4,35)
0-1	50 (57)	33 (41)		
2-3	38 (43)	47 (59)		
Progression de la leucopathie	14 (16)	14 (17)	1,11 (0,49-2,49)	0,87- (0,37-2,03)
Atrophie corticale à l'admission			0,93 (0,50-1,71)	0,98 (0,47-2,05)
0-1	49 (56)	46 (57)		
2-3	39 (44)	34 (43)		
Progression de l'atrophie corticale	15 (17)	24 (30)	2,09 (1,00-4,34)	1,61 (0,74-3,48)
Présence de lacunes à l'admission	28 (32)	37 (46)	1,84 (0,98-3,45)	2,02 (1,04-3,95)
Apparition de lacunes	18 (20)	21 (26)	1,38 (0-67-2,84)	1,40 (0,67-2,93)
Présence de séquelles d'HIP à l'admission	8 (9)	30 (37)	6,00 (2,55-14,12)	6,78 (2,76-16,68)
Apparition de nouvelles séquelles d'HIP	3 (3)	9 (11)	3,64 (0,95-13,97)	3,56 (0,89-14,24)

Les facteurs associés à l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales étaient différents dans les deux groupes de patients avec hémorragie lobaire et non lobaire (tableau 3 et 4). L'impact de l'utilisation des antiagrégants plaquettaires était significatif uniquement chez les patients avec une HIP non lobaire (ORa 2,89; IC95%CI 1,14-7,32), et non chez les patients avec une HIP lobaire (ORa 0,89; IC95% 0,28-2,82), malgré une proportion de patients sous antiagrégants plaquettaires durant le suivi similaire dans les deux groupes (32% et 31% respectivement; $p=0,89$). Chez les patients ayant une HIP non lobaire, l'apparition de microhémorragies cérébrales était associée à l'apparition de lacunes (ORa 2,86; IC95% 1,04-7,85), alors que chez les patients ayant une HIP lobaire l'apparition de microhémorragies cérébrales était associée à l'apparition de nouvelles séquelles radiologiques d'HIP (ORa 9,76; IC95% 1,07-88,77), toutes en position lobaire.

Tableau 3. Facteurs associés à l'apparition de microhémorragies cérébrales chez les 103 patients ayant une hémorragie cérébrale en position non lobaire: résultats de l'analyse bivariée (régression logistique), ajustée sur l'âge, le sexe et le délai entre la réalisation des deux IRM. Les valeurs de la deuxième et troisième colonne représentent le nombre de patients (%), sauf si spécifié différemment.

HIP : hémorragie intra-parenchymateuse ; mHC : microhémorragies cérébrales ; AIT : accident ischémique transitoire ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

	Patients sans nouvelles mHC (N=53)	Patients avec nouvelles mHC (N=50)	OR	aOR (âge, sexe et délai entre les IRM)
Antécédents médicaux				
Hypertension artérielle	35 (66)	33 (66)	1,00 (0,44-2,58)	0,91 (0,37-2,18)
HIP	1 (2)	2 (4)	2,17 (0,19-24,67)	1,60 (0,13-19,71)
Démence	3 (6)	3 (6)	1,09 (0,21-5,66)	0,96 (0,16-5,74)
Infarctus cérébral ou AIT	3 (6)	10 (20)	4,17 (1,07-16,16)	3,74 (0,91-15,28)
PAS médiane (IQR) durant le suivi	130 (122-144)	133 (126-143)	0,99 (0,97-1,02)	0,99 (0,96-1,02)
PAD médiane (IQR) durant le suivi	79 (72-85)	78 (74-85)	1,01 (0,97-1,05)	1,01 (0,97-1,05)
Traitements durant le suivi				
Statines	19 (36)	30 (60)	2,68 (1,21-5,96)	1,92 (0,81-4,53)
Antiagrégants plaquettaires	10 (19)	23 (46)	3,66 (1,51-8,87)	2,89 (1,14-7,32)
Anticoagulants	6 (11)	9 (18)	1,72 (0,56-5,24)	1,71 (0,51-5,74)
Caractéristiques radiologiques				
Leucopathie à l'admission			1,65 (0,76-3,61)	1,67 (0,67-4,13)
0-1	31 (58)	23 (46)		
2-3	22 (42)	27 (54)		
Progression de la leucopathie	9 (17)	8 (16)	0,91 (0,32-2,58)	0,61 (0,20-1,90)
Atrophie corticale à l'admission			1,19 (0,54-2,63)	0,71 (0,25-2,00)
0-1	33 (62)	29 (58)		
2-3	20 (38)	21 (42)		
Progression de l'atrophie corticale	7 (13)	16 (32)	3,09 (1,15-8,34)	2,17 (0,75-6,27)
Présence de lacunes à l'admission	20 (38)	27 (54)	1,94 (0,88-4,25)	2,17 (0,92-5,12)
Apparition de lacunes	8 (15)	16 (32)	2,65 (1,01-6,90)	2,86 (1,04-7,85)
Présence de séquelles d'HIP à l'admission	4 (7)	18 (36)	6,89 (2,14-22,23)	6,96 (2,04-23,71)
Apparition de nouvelles séquelles d'HIP	2 (4)	2 (4)	1,08 (0,15-8,01)	1,24 (0,14-10,96)

Tableau 4. Facteurs associés à l'apparition de microhémorragies cérébrales chez les 58 patients ayant une hémorragie cérébrale en position lobaire: résultats de l'analyse bivariée (régression logistique), ajustée sur l'âge, le sexe et le délai entre la réalisation des deux IRM. Les valeurs de la deuxième et troisième colonne représentent le nombre de patients (%), sauf si spécifié différemment.

HIP : hémorragie intra-parenchymateuse ; mHC : microhémorragies cérébrales ; AIT : accident ischémique transitoire ; PAS : pression artérielle systolique ; PAD : pression artérielle diastolique

	Patients sans nouvelles mHC (N=53)	Patients avec nouvelles mHC (N=50)	OR	aOR (âge, sexe et délai entre les IRM)
Antécédents médicaux				
Hypertension artérielle	19 (60)	15 (58)	0,93 (0,33-2,67)	0,87 (0,27-2,87)
HIP	2 (6)	1 (4)	0,60 (0,05-7,01)	0,69 (0,05-8,94)
Démence	6 (19)	1 (4)	0,17 (0,02-1,54)	0,14 (0,01-1,46)
Infarctus cérébral ou AIT	5 (16)	2 (8)	0,45 (0,08-2,54)	0,46 (0,08-2,72)
PAS médiane (IQR) durant le suivi	127 (120-136)	134 (120-143)	1,01 (0,92-1,05)	1,02 (0,98-1,05)
PAD médiane (IQR) durant le suivi	73 (67-75)	75 (70-85)	1,04 (0,99-1,10)	1,05 (0,99-1,12)
Traitements durant le suivi				
Statines	16 (50)	10 (38)	0,62 (0,22-1,79)	0,49 (0,15-1,58)
Antiagrégants plaquettaires	10 (31)	8 (30)	0,98 (0,32-2,99)	0,89 (0,28-2,82)
Anticoagulants	7 (21)	3 (11)	0,47 (0,11-2,02)	0,35 (0,01-1,70)
Caractéristiques radiologiques				
Leucopathie à l'admission			2,25 (0,76-6,65)	2,82 (0,77-10,25)
0-1	16 (50)	8 (31)		
2-3	16 (50)	18 (69)		
Progression de la leucopathie	5 (16)	6 (23)	1,62 (0,43-6,06)	1,53 (0,39-5,94)
Atrophie corticale à l'admission			1,70 (0,60-4,85)	1,86 (0,59-5,89)
0-1	13 (41)	14 (54)		
2-3	19 (59)	12 (46)		
Progression de l'atrophie corticale	8 (25)	7 (27)	1,10 (0,34-3,59)	1,08 (0,31-3,77)
Présence de lacunes à l'admission	8 (25)	9 (35)	1,59 (0,51-4,95)	1,61 (0,49-5,26)
Apparition de lacunes	10 (31)	3 (11)	0,29 (0,07-1,18)	0,28 (0,07-1,20)
Présence de séquelles de HIP à l'admission	3 (9)	11 (42)	7,09 (1,71-29,35)	9,36 (2,03-43,13)
Apparition de nouvelles séquelles d'HIP	1 (3)	6 (23)	9,30 (1,04-83,13)	9,76 (1,07-88,77)

Discussion

Dans une cohorte observationnelle d'HIP, 48% (IC95% 40-55) des patients ont présenté de nouvelles microhémorragies cérébrales au cours d'un suivi IRM d'environ 3,4 ans. La sévérité de la vasculopathie sous-jacente, illustrée par différents marqueurs neuro-radiologiques, était le plus fort facteur prédictif d'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales.

Chez les patients avec une HIP non lobaire, l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales était associée à :

- l'apparition de lacunes (ORa 2,86; IC95% 1,04-7,85)
- l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires durant le suivi (ORa 2,89; IC95% 1,14-7,32).

Chez les patients ayant une HIP lobaire l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales était associée à :

- l'apparition de nouvelles séquelles radiologiques d'HIP (ORa 9,76; IC95% 1,07-88,77).

Les points forts de notre étude sont le suivi IRM supérieur à 3 ans, sur une large cohorte d'HIP. Les données ont été colligées de façon prospective, avec une collection des données très rigoureuse et un protocole IRM préétabli. Bien qu'il s'agisse d'une cohorte hospitalière, les caractéristiques à l'admission étaient comparables à celle d'un registre de population français, ce qui est en accord avec les recommandations concernant les études observationnelles (24). Néanmoins, à cause de la nature observationnelle de l'étude, le délai entre la première et la dernière IRM n'était pas standardisé, et le rapport de causalité entre traitements antithrombotiques et incidence de microhémorragies cérébrales ne peut pas être affirmé. Une autre limite de l'étude est la sélection de patients en meilleur état de santé : par rapport aux patients exclus, les patients inclus

étaient plus jeunes et moins souvent déments. Ceci a pu conduire à une sous-estimation de l'incidence de microhémorragies cérébrales au sein de notre population.

Notre étude a montré une incidence élevée de microhémorragies cérébrales, jusqu'à 48% sur un suivi de 3,4 ans. Ce taux est plus élevé comparé à ce qui a été montré dans une cohorte de patients ayant un infarctus lacunaire (18% sur 2 ans) (25), et en population générale (taux variables entre 7% sur 4 ans et 10% sur 3ans) (26, 27). Chez les patients suivis en clinique de la mémoire, une incidence de 12% au cours d'un suivi d'environ 2 ans a été décrite (28). L'incidence plus élevée dans notre cohorte peut être facilement expliquée par la pathologie des petites artères manifeste dans notre population. Chez les patients victimes d'HIP, des incidences similaires ont été décrites (30-50%) (14, 15, 29, 30).

Des valeurs élevées de pression artérielle ont été associées avec l'apparition de microhémorragies cérébrales chez les survivants d'un infarctus cérébral (25, 31), ou chez des patients ayant une hypertension artérielle essentielle (32). Nous n'avons pas montré la même association. La principale raison pourrait être l'utilisation des valeurs médianes de pression artérielle systolique et diastolique durant le suivi dans notre étude, qui reflètent mieux le contrôle de l'hypertension artérielle, alors que les études précédentes ont utilisé les valeurs de pression artérielle à l'inclusion. Le suivi régulier par un neurologue vasculaire avec un bon contrôle de la pression artérielle durant le suivi pourraient aussi expliquer l'absence d'association.

La présence et le nombre de microhémorragies cérébrales, ainsi que la présence de séquelles radiologiques d'HIP à l'admission étaient des facteurs prédictifs de l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales. Ces résultats confirment des études précédentes (14, 25, 27, 29, 32). De façon plus intéressante, les facteurs associés à l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales étaient différents en fonction de la localisation de l'HIP, suggérant l'impact de la vasculopathie sous-jacente. Chez les patients ayant une HIP lobaire, l'apparition de microhémorragies cérébrales était associée à l'apparition de nouvelles séquelles radiologiques d'HIP, confirmant les résultats d'études précédentes et soulignant que les microhémorragies

cérébrales associée à une hémorragie lobaire sont un marqueur de vasculopathie à haut risque de saignement (14). Chez les patients ayant une hémorragie non lobaire, l'apparition de microhémorragies cérébrales était associée à l'apparition de lacunes, suggérant que le poids de la maladie ischémique et hémorragique augmente simultanément, et que la signification des microhémorragies cérébrales associées aux HIP non lobaire n'est pas univoque. Nous avons également mis en évidence une tendance à l'association entre utilisation d'antiagrégants plaquettaires et apparition de microhémorragies cérébrales, association qui était significative uniquement chez les patients ayant une HIP non lobaire. Ceci pourrait suggérer un impact différent des antiagrégants plaquettaires en fonction de la vasculopathie sous-jacente. Néanmoins, nous ne pouvons pas affirmer une relation de causalité devant le caractère observationnel de notre étude : l'association retrouvée chez les patients avec une HIP non lobaire pourrait être uniquement expliquée par la progression de la vasculopathie sous-jacente ayant nécessité la prescription d'antiagrégants plaquettaires.

Conclusion

L'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales est fréquente après une HIP. Les facteurs associés à leur apparition sont différents en fonction de la localisation de l'HIP : chez les patients ayant une HIP lobaire, l'incidence de microhémorragies cérébrales est associée à des marqueurs radiologiques de vasculopathie à haut risque de saignement, mais la signification de l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales chez les patients ayant une HIP non lobaire est moins claire, car les lésions ischémiques augmentaient également. Les microhémorragies cérébrales pourraient aider les cliniciens à gérer la prévention secondaire chez les survivants d'une HIP, et devraient donc être prises en compte comme marqueurs secondaires dans les essais randomisés en cours concernant la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP.

II. TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES ET HEMORRAGIES CEREBRALES « SPONTANÉES »

***II.1 : Influence du traitement par antagonistes de la Vitamine K
sur les caractéristiques des hémorragies cérébrales.***

***Vitamin K Antagonists–Associated Cerebral Hemorrhages: What Are Their
Characteristics?***

Nelly Dequatre-Ponchelle, Hilde Hénon, **Marta Pasquini**, Matthieu P. Rutgers, Régis Bordet,
Didier Leys, Charlotte Cordonnier. (33)

Stroke 2013;44:350-355

Introduction

Les hémorragies cérébrales associées à l'utilisation d'antagonistes de la vitamine K (AVK) représentent environ 20% des hémorragies cérébrales dites « spontanées » (4). A cause de l'augmentation de la prévalence de la fibrillation atriale, liée au vieillissement de la population, cette proportion est destinée à augmenter (4, 11).

Le traitement par AVK est un facteur de mauvais pronostic reconnu : les patients présentant une HIP sous AVK ont souvent des hémorragies plus volumineuses (Figure 4), or le volume est le principal élément pronostique chez ces patients (6, 7).

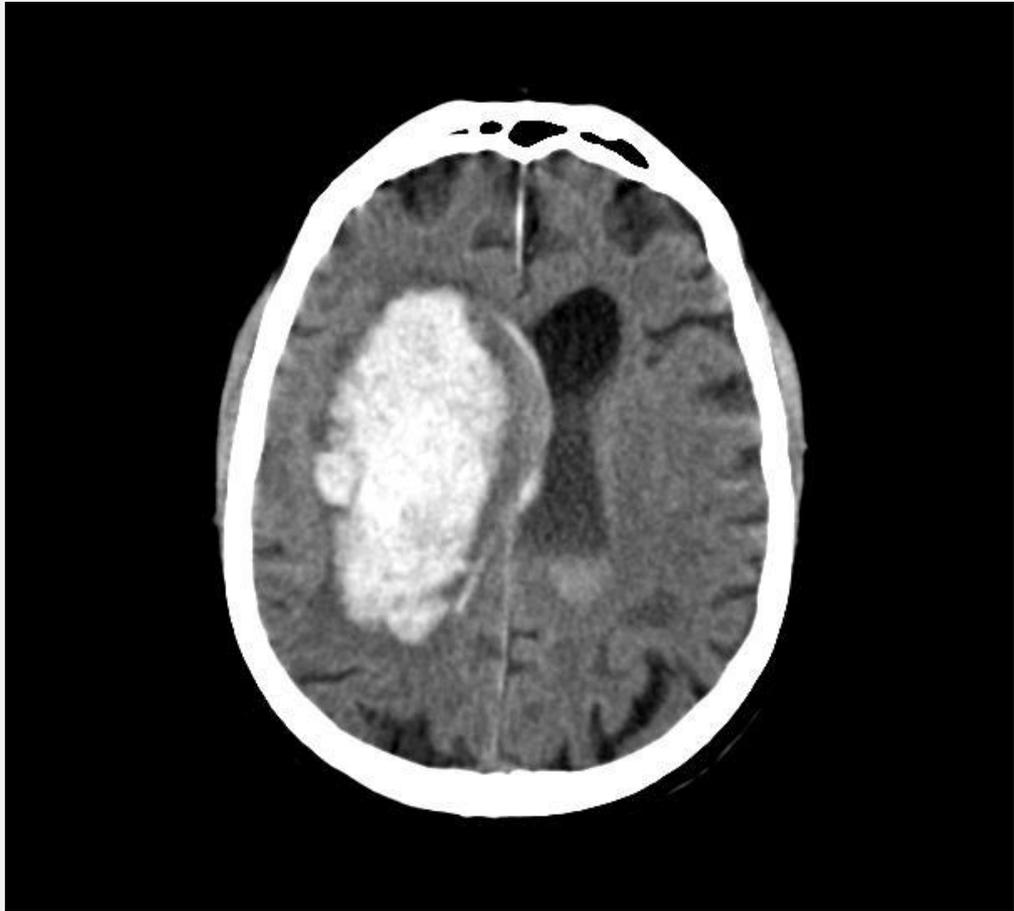
Différentes vasculopathies peuvent conduire à une hémorragie cérébrale. Les causes plus fréquentes d'HIP sont la pathologie des artères perforantes profondes et l'angiopathie amyloïde cérébrale. La sensibilité aux traitements anticoagulants, et en particulier aux AVK, pourrait être différente en fonction de vasculopathies sous-jacentes, mais peu d'études ont évalué l'impact de traitements en fonction de la cause de l'HIP. Afin de prendre en compte la nature de la vasculopathie sous-jacente, nous avons étudié l'impact du traitement par AVK en fonction de la localisation de l'HIP.

Figure 4. Exemple de patient recevant un traitement par Antagonistes de la vitamine K présentant une augmentation du volume de l'hémorragie cérébrale. A : scanner cérébral réalisé à l'entrée ; B : scanner cérébral de de contrôle 5 heures plus tard.

A.



B.



Méthodes

Nous avons inclus les patients provenant de la cohorte PITCH (Prognosis of InTra-Cerebral Hemorrhage) ayant inclus de façon prospective des victimes d'une HIP confirmée par une imagerie cérébrale entre novembre 2004 et avril 2009, et admis dans le service des urgences de l'hôpital Universitaire de Lille, France. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été détaillés précédemment (19). Pour cette étude, nous avons exclu les patients ayant un traitement par héparine à l'admission (n=12). Aucun des patients ne présentait des troubles de la coagulation d'origine congénitale.

Nous avons colligé les caractéristiques démographiques (âge, sexe), les facteurs de risque vasculaire et les antécédents de pathologie vasculaire: hypertension artérielle ; fibrillation atriale ; accident ischémique transitoire (AIT) ; infarctus cérébral ; HIP ; cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, angor instable ou syndrome coronarien aigu). Nous avons colligé l'antécédent de démence. Concernant les traitements, nous avons colligé le type et le nombre de traitements antithrombotiques au moment de la survenue de l'HIP.

Nous avons évalué la sévérité du déficit neurologique par biais de la National Institut of Health Stroke Scale (NIHSS) (34). Nous avons colligé l'International Normalized Ratio (INR) à l'admission.

Tous les patients ont eu un scanner cérébral à l'admission, avec coupes de 3 mm d'épaisseur en fosse postérieure et 5 mm au niveau hémisphérique. Un investigateur de l'étude expert en pathologie vasculaire cérébrale a analysé de façon indépendante les images. Nous avons décrit localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine supposée du saignement était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) profonde, si l'origine supposée du saignement était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe ; (iii) de fosse postérieure si l'origine supposée du saignement était localisée au

niveau du cervelet ou du tronc cérébral (iv) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine, et (v) multiple si plusieurs saignement actifs et récents étaient visualisés sur l'imagerie réalisée à l'admission. Nous avons colligé la présence et le nombre de lacunes et d'infarctus territoriaux, la présence d'atrophie et leucopathie vasculaire. Les définitions et les échelles d'évaluation ont déjà été précisée (voir méthodes, partie I, page 11). Le volume de l'HIP était calculé selon la formule $A \times B \times C / 2$ (35).

Ethique

Le Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire de Lille a qualifié cette étude d'observationnelle. Un consentement écrit éclairé n'a pas été jugé nécessaire.

Analyse Statistique

Nous avons décrit la proportion de patients sous traitement par AVK avec IC à 95%, et nous avons identifié les facteurs associés à la prise d'un traitement par AVK par analyse bivariée (Chi^2 , test U de Mann et Whitney, test de Kruskal Wallis si approprié).

Pour étudier spécifiquement l'impact des AVK sur le volume, nous avons réalisé initialement une régression linéaire bivariée (variable dépendante : volume de l'HIP ; variable explicative : utilisation d'AVK). Nous avons ensuite exploré l'hypothèse d'une interaction entre les AVK et le volume en fonction de la localisation de l'HIP. Pour ce faire, nous avons créé un terme d'interaction entre la localisation de l'HIP (lobaire vs non lobaire *i.e.* profonde et de fosse postérieure) et l'utilisation d'un traitement par AVK, et nous avons introduit ce terme d'interaction dans un modèle de régression linéaire multivariée, avec le volume comme variable dépendante et les variables prédéfinies suivantes comme explicatives: âge ; délai entre le début des symptômes et le scanner cérébral ; prise d'un traitement par antiplaquettaires ; prise d'un traitement par AVK ; localisation de l'HIP. En cas d'interaction significative, nous avons planifié de réaliser la même

analyse séparément pour les patients avec une HIP lobaire et non lobaire, introduisant dans le modèle les mêmes variables à l'exclusion de la localisation de l'HIP et du terme d'interaction.

Enfin, nous avons réalisé une analyse de sensibilité en utilisant la formule $AxBxC/2$ pour les HIP de forme régulière et la formule $AxBxC/3$ pour les HIP de forme irrégulière afin de vérifier l'éventuel impact de la formule utilisée pour le calcul du volume sur les résultats. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel SPSS 15.0 pour Windows.

Résultats

Parmi les 545 patients [âge médian (IQR) 72 (58-79) ; 285 (52%) de sexe masculin], 83 (15% ; IC 95% 12-18%) recevaient un traitement par AVK au moment de l'HIP : 55 (66% ; IC 95% 56-75) en raison d'une fibrillation atriale ; 9 (11% ; IC95% 6-19%) en raison d'une prothèse valvulaire mécanique ; 8 (10% ; IC 95% 5-18%) en raison d'un antécédent thromboembolique veineux ; 5 (6% ; IC 95% 3-13%) pour une autre indication valide, et 6 (7% ; IC 95% 3-15) n'avaient pas d'indication validée à la prise d'un traitement par AVK. La valeur médiane d'INR à l'admission était de 3,0 (IQR 2,2-3,8). La valeur d'INR était similaire chez les patients ayant une HIP lobaire (INR médian 3.1 ; IQR 2,2-3,9), profonde (INR médian 3,0 ; IQR 2,2-3,7) ou de fosse postérieure (INR médian 2,7 ; IQR 1,9-3,3) ($p=0.76$).

Caractéristiques cliniques des patients recevant un traitement par AVK (tableau 5)

Les patients traités par AVK étaient plus âgés, et présentaient plus souvent un antécédent d'hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, pathologie vasculaire cérébrale (ischémique ou hémorragique), fibrillation atriale et cardiopathie ischémique par rapport aux patients ne recevant pas d'AVK. En revanche, ils présentaient moins souvent un antécédent d'intoxication alcoolique et tabagique. Le déficit neurologique à l'admission était plus sévère chez les patients sous AVK

(NIHSS médian 20 ; IQR 7-26 vs 16 ; IQR 9-38 chez les patients sans traitement par AVK ; p=0.03).

Tableau 5. Comparaison des caractéristiques cliniques des patients avec ou sans traitement par antagonistes de la vitamine K à l'admission : résultats de l'analyse bivariée (Chi2, Test U de Mann et Whitney). Les nombres dans le tableau représentent les pourcentages (Intervalle de Confiance 95%), si non différemment spécifié. AVK : antagonistes de la Vitamine K. AIT : accident ischémique transitoire.

	Pas d'AVK à l'admission	AVK à l'admission	p
	(n=462)	(N=83)	
Caractéristiques démographiques			
Age médian (IQR)	70 (57-79)	77 (67-81)	<0,0001
Sexe masculin	53 (49-57)	49 (41-58)	0,566
Facteurs de risque vasculaire			
Hypertension artérielle	62 (58-66)	79 (71-86)	0,002
Diabète	14 (11-17)	23 (16-31)	0,031
Dyslipidémie	28 (25-31)	48 (39-57)	<0,0001
Tabagisme	22 (18-25)	7 (3-13)	0,003
Alcoolisme	27 (24-31)	16 (10-24)	0,045
Antécédents médicaux			
Infarctus cérébral	8 (6-10)	22 (15-30)	<0,0001
AIT	6 (5-8)	7 (4-13)	0,752
Hémorragie cérébrale	6 (5-8)	0 (0-3)	0,021
Fibrillation atriale	6 (4-8)	63 (54-71)	<0,0001
Cardiopathie ischémique	12 (9-14)	24 (17-33)	0,002
Traitements à l'admission			
Antiagrégants plaquettaires	33 (30-37)	19 (13-27)	<0,0001
Statines	17 (14-20)	39 (30-47)	<0,0001
Traitements antihypertenseurs	55 (51-59)	80 (72-87)	<0,0001

Caractéristiques radiologiques des patients recevant un traitement par AVK (tableau 6)

Le délai entre le début des signes et la réalisation du scanner cérébral était similaire entre les patients recevant ou pas un traitement par AVK (284 minutes vs 334 minutes ; $p=0.13$). La prévalence de séquelles vasculaires et la sévérité de la leucopathie vasculaire et de l'atrophie corticale étaient comparables entre les deux groupes. La localisation de l'HIP était similaire entre les deux groupes.

En analyse bivariée, le volume des HIP était plus large chez les patients sous traitement par AVK par rapport aux patients sans traitement ($p=0.007$).

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques radiologiques des hémorragies cérébrales chez les patients avec ou sans traitement par antagonistes de la vitamine K à l'admission: résultats de l'analyse bivariée (Chi2, Test U de Mann et Whitney). Les nombres dans le tableau représentent les pourcentages (Intervalle de Confiance 95%), si non spécifié différemment.

AVK : antagonistes de la Vitamine K

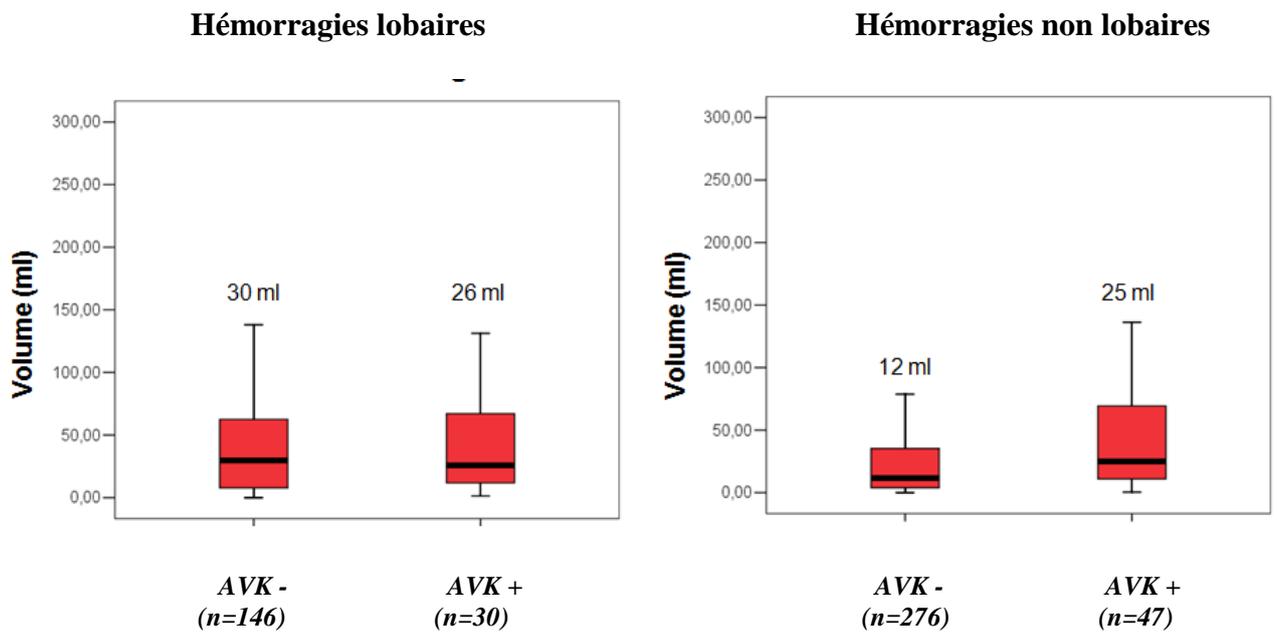
Caractéristiques Radiologiques	Pas d'AVK à l'admission (n=462)	AVK à l'admission (N=83)	p
Délai médian (IQR) entre début signes et scanner cérébral, min	285 (149-753)	334 (184-1380)	0,157
Hémorragies multiples	5 (4-7)	4 (1-3)	0,495
Localisation de l'hémorragie cérébrale			0,547
Profonde	52 (48-56)	44 (35-53)	
Lobaire	33 (30-37)	37 (29-47)	
Fosse postérieure	12 (9-14)	15 (10-23)	
Indéterminée	3 (2-4)	4 (2-9)	
Volume médian (IQR) de l'hémorragie cérébrale, ml	18 (5-52)	27 (12-83)	0,005
Forme irrégulière de l'hémorragie cérébrale	13 (11-16)	17 (12-25)	0,319
Hémorragie intraventriculaire associée	47 (43-51)	60 (51-69)	0,024
Hydrocéphalie	16 (14-20)	30 (23-39)	0,006
Déviations de la ligne médiane	36 (33-40)	41 (33-50)	0,402
Présence d'au moins 1 infarctus cérébral territorial	16 (13-19)	24 (17-33)	0,085
Présence d'au moins 1 infarctus lacunaire	33 (32-39)	32 (24-42)	0,619
Score médian (IQR) de leucopathie vasculaire	1.5 (0-2.5)	1.5 (1-2.5)	0,686
Score médian (IQR) d'atrophie corticale	2 (1-2)	2 (1-2)	0,207

En analyse multivariée sur l'ensemble de la cohorte, le terme d'interaction (localisation de l'HIP et prise d'un traitement par AVK) était associé de façon significative avec le volume de l'HIP ($p=0.023$; tableau 7). Nous avons donc réalisé une régression logistique linéaire en stratifiant la population en fonction de la localisation de l'HIP: (i) chez les patients ayant une HIP lobaire ($n=176$), la prise d'un traitement par AVK n'influçait pas le volume de l'HIP ($p=0.507$), alors que chez les patients ayant une hémorragie non lobaire (profonde ou fosse postérieure : $n=323$) le traitement par AVK était associé à des HIP de volume plus large ($p=0.002$) (figure 5). Les mêmes résultats étaient obtenus en stratifiant les données en fonction de l'INR à l'entrée : (i) chez les patients ayant une HIP lobaire, les valeurs d'INR n'influçaient pas le volume de l'HIP ($p=0.640$), alors que chez les patients ayant une hémorragie non lobaire (profonde ou fosse postérieure : $n=323$) les patients ayant un INR plus élevé présentaient des HIP plus volumineuses ($p=0.004$). L'analyse de sensibilité visant à tester l'influence de la formule utilisée pour calculer le volume de l'HIP ($AxBxC/2$ vs $AxBxC/3$) n'a pas modifié les résultats (données non montrées).

Tableau 7. Influence du traitement par antagonistes de la vitamine K sur le volume en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale (lobaire vs non lobaire). Résultats de l'analyse multivariée (régression logistique linéaire) ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; HIP : hémorragie intra-parenchymateuse.

Co-variables	Ensemble de la Cohorte			HIP non lobaires			HIP lobaires		
	Risque β	SD	p	Risque β	SD	p	Risque β	SD	p
Age	0,006	0,148	0,900	-0,040	0,186	0,506	0,092	0,259	0,283
Délai signes-scanner	-0,037	<0,0001	0,432	-0,117	0,002	0,039	-0,046	<0,0001	0,571
Antiplaquettaires	0,071	4,415	0,141	0,041	5,661	0,482	0,102	7,539	0,232
AVK	-0,041	9,364	0,602	0,185	7,200	0,002	-0,055	9,742	0,507
Localisation HIP (lobaire/non lobaire)	0,199	4,441	<0,0001						
Interaction (VKA/localisation HIP)	0,182	11,561	0,023						

Figure 5. Volume des hémorragies cérébrales chez les patients avec ou sans traitement par antagonistes de la vitamine K : résultats en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale. AVK : antagonistes de la vitamine K.



Discussion

Au sein d'une cohorte de 545 patients avec une HIP, 15% (IC 95% 12-18) étaient sous traitement par AVK. La prise du traitement par AVK n'influçait pas la localisation de l'HIP, mais l'impact du traitement par AVK était différent en fonction de la localisation de l'HIP : chez les patients ayant une HIP non lobaire, le volume était significativement plus large chez les patients sous traitement par AVK, alors que chez les patients avec une HIP lobaire, le volume était similaire entre les deux groupes.

La proportion de patients sous traitement par AVK au sein de notre cohorte était similaire par rapport aux registres de population, ce qui confirme la validité de nos données. La mortalité élevée à la phase aiguë dans notre cohorte, en particulier chez les patients sous traitement par AVK, n'a pas permis la réalisation d'une IRM cérébrale. Ceci n'a pas permis de prendre en compte des marqueurs radiologiques importants comme les microhémorragies cérébrales.

L'impact du traitement par AVK sur la localisation de l'HIP est un sujet débattu. Dans une cohorte de 435 HIP supra-tentorielles, incluant 102 HIP sous AVK, nous avons observé une distribution similaire d'HIP entre les patients avec ou sans traitement par AVK (36), alors qu'une petite étude de 24 HIP sous AVK (37), et une large étude de population (38) ont montré un excès d'HIP de localisation cérébelleuse chez les patients sous traitement par anticoagulants. Les différences observées pourraient être expliquées par des méthodologies différentes : les autres études ont inclus également des patients ayant des coagulopathies congénitales, ou les patients sous héparine, alors que nous avons focalisé notre attention sur les AVK, mais surtout, dans les études de population, l'analyse de l'imagerie cérébrale n'était pas centralisée.

Nous avons montré que les HIP chez les patients ayant un traitement par AVK étaient plus volumineuses par rapport aux HIP chez les patients sans traitement. Ceci confirme des résultats précédents. De façon plus intéressante, nous avons montré que cette augmentation de volume était significative uniquement chez les patients ayant une HIP non lobaire. Ce résultat suggère un impact

différent des AVK en fonction de la vasculopathie sous-jacente : chez les patients ayant une hémorragie profonde ou de fosse postérieure, chez lesquels la pathologie vasculaire sous-jacente est probablement la maladie des artères perforantes profondes, la prise d'AVK était associée à des hémorragies plus volumineuses. Chez les patients ayant une HIP lobaire, aucune influence du traitement par AVK sur le volume n'a été mise en évidence, alors que la vasculopathie sous-jacente, probablement l'angiopathie amyloïde cérébrale, est classiquement considérée comme très sensible à l'effet des traitements antithrombotiques. Il semble donc possible qu'une fois que le saignement se produit, l'interaction entre la pathologie des artères perforantes profondes et les traitements par AVK est particulièrement négative, ce qui n'a pas été précédemment étudié. Cependant, malgré une cohorte initiale de 545 patients, les sous-groupes de patients avec HIP lobaire et non lobaire étaient moins nombreux et nous ne pouvons pas formellement éliminer un manque de puissance statistique.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que les hémorragies dites « spontanées » ne doivent pas être considérées comme une seule entité : différentes vasculopathies avec une sensibilité différente aux traitements antithrombotiques en sont responsables, ce qui pourrait modifier les stratégies thérapeutiques en phase aiguë et en prévention secondaire.

***II.2 : Reprise des traitements antithrombotiques après une
hémorragie cérébrale et impact de la reprise sur la survenue
d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques***

Introduction

Chez les patients traités par antithrombotiques au moment de la survenue d'une HIP, la conduite à tenir concernant la reprise de ces traitements reste largement inconnue. Le risque de survenue d'évènement hémorragique ou ischémique après une HIP est similaire d'après les données de la littérature, et l'influence de la reprise des traitements antithrombotiques sur le risque de récurrence hémorragique est inconnue, ainsi que l'influence de l'arrêt de ces traitements sur le risque de survenue d'évènement thromboembolique.

Concernant les antiagrégants plaquettaires, une étude rétrospective, conduite chez 417 patients victimes d'une HIP, n'a pas mis en évidence d'association entre la reprise du traitement par aspirine et le risque de survenue d'évènements vasculaires, y compris sur la récurrence d'HIP (39). Une deuxième étude ayant inclus 207 patients a confirmé l'absence d'influence de la reprise des antiagrégants plaquettaire sur le risque d'HIP (40), mais l'analyse d'un sous-groupe de 107 patients victimes d'une HIP lobaire a montré un risque accru de récurrence d'HIP associé à l'exposition au traitement par aspirine dans un modèle multivarié. Le risque semblait être également influencé par la présence et le nombre de microhémorragies cérébrales (41). Une étude allemande portant sur 496 patients, a montré que le risque de récurrence d'HIP n'était pas augmenté chez les patients chez lesquels les traitements antithrombotiques étaient reconduits. En revanche, le risque de survenue d'AVC de tous types (hémorragique ou ischémique) était augmenté en cas de reprise des traitements antithrombotiques chez les survivants d'une hémorragie profonde (42). Enfin, une étude d'Hong Kong conduite sur une cohorte d'hémorragies intracrâniennes a montré que l'exposition au traitement par aspirine était associée à une diminution significative du risque d'évènements vasculaires majeurs chez des patients ayant une « indication standard » (antécédent d'infarctus cérébral, cardiopathie ischémique, diabète et fibrillation atriale) aux traitements antiagrégants plaquettaires (43). Une étude randomisée visant à répondre à la question du bénéfice de la reprise

des antiagrégants plaquettaires après une HIP est actuellement en cours (RESTART, ISRCTN71907627, www.RESTARTtrial.org; coordination Université d'Edimbourg).

Concernant la reprise du traitement par AVK, une étude de 52 patients, dont 23 (44%) sous traitement par AVK durant le suivi, a montré que la reprise du traitement par AVK n'était pas associée à une augmentation significative du risque de récurrence d'HIP, ni à une réduction significative d'évènements ischémiques (44). Ces résultats ont été confirmés par une étude plus large canadienne, portant sur 284 patients, dont 91 (32%) étaient sous traitement par AVK durant le suivi (45), et d'une étude hollandaise, portant sur 38 patients (46). En revanche, VEERMER et al ont montré que, chez les patients sous traitement AVK après une HIP, il existait une augmentation significative du risque de complications hémorragiques (incluant les hémorragies intracrâniennes et les hémorragies extracrâniennes majeures) (HR : 3.0 ; IC 95% : 1.3-7.2) et une augmentation non significative du risque de récurrences d'HIP (HR 2.7 ; IC 95% 0.9-7.8) (47). Plus récemment, une large étude observationnelle basée sur plusieurs cohortes Danoises, ayant inclus 1752 victimes d'une HIP sous AVK à cause d'une fibrillation atriale avec un suivi d'un an, a montré que la reprise du traitement par anticoagulants oraux (AVK et anticoagulants oraux directs) était associée à une réduction significative d'environ 50% du risque d'embolie systémique, infarctus cérébral et mortalité toutes causes, sans augmentation du risque de récurrence hémorragique, ce qui suggérerait un bénéfice de la reprise de ces traitements chez les patients ayant une fibrillation atriale (48). Plusieurs études randomisées sont en cours afin d'évaluer le rapport bénéfice risque de la reprise des traitements anticoagulants chez les survivants d'une hémorragie cérébrale associée à ces traitements, avec un intérêt particulier pour les anticoagulants oraux directs, qui ont un risque hémorragique attendu plus faible par rapport aux AVK (par exemple : "Apixaban or Antiplatelet drugs after anticoagulation-associated Cerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation", APACHE-AF, NTR4526 APACHE, coordination Université d'Utrecht, Pays Bas) (49).

Devant l'absence d'essais randomisés, et les résultats discordants d'études conduites sur des petites séries, les guidelines de l'ESO soulignent qu'en l'absence de données solides « evidence-

based », aucune recommandation ne peut être faite concernant la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP (8). Les Recommandations Américaines se concentrent quant à elles uniquement sur les HIP survenues sous traitement par anticoagulants chez les patients ayant une fibrillation atriale, et indiquent que le traitement par anticoagulants pourrait être réintroduit après une HIP non lobaire, et que le traitement par antiagrégants plaquettaires peut être utilisé après une HIP lobaire ou non lobaire (50).

Dans ce contexte, nous avons réalisé ce travail avec les objectifs suivants :

- 1) Au sein de cinq cohortes européennes nous avons comparé les proportions de reprise des traitements antithrombotiques chez les survivants d'une HIP ayant une indication validée à ces traitements (i.e. : antécédent d'évènement thromboembolique, ou fibrillation atriale), et étudié les facteurs prédictifs de la reprise des traitements (51);
- 2) Au sein de quatre cohortes européennes, nous avons évalué le risque de récurrence hémorragique et le risque de survenue d'évènement thromboembolique en fonction de la reprise ou non des traitements antithrombotiques.

II.2-a: Facteurs influençant la décision de reprendre les traitements antithrombotiques après une hémorragie cérébrale

Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge after Intracerebral Hemorrhage

Marta Pasquini, Andreas Charidimou, Charlotte J.J. van Asch, Merih I. Baharoglu, Neshika Samarasekera, David J. Werring, Catharina J.M. Klijn, Yvo B. Roos, Rustam Al-Shahi Salman, Charlotte Cordonnier (51)

Stroke 2014;45:2643-2648.

Méthodes

Nous avons analysé les données provenant de quatre cohortes hospitalières (Lille, France, n=542; CROMIS-2 ICH, Royaume Uni, n=667 ; Amsterdam, Pays Bas, n= 403 ; Utrecht, Pays Bas, n=389) et d'un registre de population (Lothian, Ecosse, n=141) ayant inclus des patients victimes d'HIP spontanée pour lesquels nous avons à disposition l'information concernant les traitements en cours, au moment de la survenue de l'HIP, et à la sortie chez les survivants. Les patients présentant une hémorragie extra-parenchymateuse, ou une HIP de cause secondaire manifeste (malformation vasculaire, traumatisme crânien, tumeur, transformation hémorragique ou coagulopathies congénitales) n'ont pas été inclus dans l'étude. Nous avons également exclu les patients ayant un traitement par héparine au moment de la survenue de l'HIP.

Cohorte PITCH (Lille, France)

L'étude PITCH est une étude observationnelle en cours, ayant inclus de façon prospective des victimes d'une HIP confirmée par une imagerie cérébrale entre novembre 2004 et avril 2009, et admis dans le service des Urgences de l'hôpital Universitaire de Lille, France. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été détaillés précédemment (19). Les données de l'étude PITCH étaient comparables à celles d'un registre de population français (Dijon, France) (19).

Cohorte d' UTRECHT (Pays Bas)

La cohorte d'Utrecht a été extraite d'une base de données collectées prospectivement et comprenant tous les patients hospitalisés dans le Utrecht Medical Center, Pays Bas. Pour notre étude, tous les patients âgés de 18 ans ou plus ayant été admis entre 2007 et 2012 pour une HIP non traumatique confirmée par une imagerie cérébrale ont été sélectionnés.

Cohorte LATCH (Edimbourg, Ecosse)

La cohorte LATCH (Lothian Audit of the Treatment of Cerebral Haemorrhage) a été extraite d'un registre de population de la région de Lothian en Ecosse (population en 2010 de >16 ans: 695 335 habitants). Pour notre étude, nous avons sélectionné tous les patients ayant été victimes d'une HIP non traumatique confirmée par une imagerie cérébrale ou par un examen anatomo-pathologique entre Juin 2010 et Mai 2011.

Cohorte CROMIS-2 ICH (Multicentrique, Royaume-Uni)

La cohorte "Clinical Relevance Of Microbleeds In Stroke" (CROMIS-2) ICH est une cohorte observationnelle multicentrique en cours, qui inclut prospectivement les adultes victimes d'HIP spontanée et symptomatique confirmée par l'imagerie (52). Pour cette analyse, nous avons inclus tous les patients inclus de façon consécutive entre Aout 2010 et Aout 2013.

Cohorte d'Amsterdam, Pays Bas

La cohorte d'HIP d'Amsterdam a été extraite de l'Academic Medical Centre (AMC) Stroke Database (SD). Ce registre mono-centrique recueille prospectivement les données concernant les patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral admis à l'AMC. Pour cette étude, nous avons inclus tous les patients consécutifs ayant présenté une HIP entre Janvier 2006 et May 2013.

Collection des données

Pour la réalisation de cette étude, nous avons colligé les variables suivantes :

- Caractéristiques démographiques : âge, sexe;
- Facteurs de risque vasculaire et antécédents de pathologie vasculaire: hypertension artérielle ; fibrillation atriale ; accident ischémique transitoire (AIT) ; infarctus cérébral ; HIP ; cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, insuffisance coronarienne chronique ou syndrome coronarien aigu); artériopathie oblitérante

aux membres inférieurs (amputation et/ou pose d'un stent artériel aux membres inférieurs et/ou douleurs imputables à une artériopathie sévère) ; évènement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde symptomatique ou embolie pulmonaire symptomatique).

- Concernant les traitements, nous avons colligé le type et le nombre de traitements antithrombotiques en cours au moment de la survenue de l'HIP et à la sortie.

Tous les patients ont eu une imagerie cérébrale à l'entrée, confirmant le diagnostic d'HIP. Les images ont été relues par un investigateur de l'étude, expert en pathologie neurovasculaire. Nous avons décrit la localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine supposée du saignement était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) non lobaire, si l'origine supposée du saignement était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe, du cervelet ou du tronc cérébral ; (iii) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine ; et (iv) multiple si plusieurs saignement actifs et récents étaient visualisés sur l'imagerie réalisée à l'admission.

Nous avons enregistré la date du décès afin d'analyser la survie à 30 jours.

Analyses statistiques

Nous avons comparé les caractéristiques des patients avec ou sans traitements antithrombotiques au moment de la survenue de l'HIP (Chi^2 , Fisher exact test si nécessaire, test U de Mann et Whitney, régression logistique). Nous avons comparé les caractéristiques des survivants qui recevaient des traitements antithrombotiques en prévention secondaire d'un évènement thromboembolique ou en raison d'une fibrillation atriale au sein de 5 cohortes (Chi^2 , Fisher exact test si nécessaire, Kruskal Wallis test).

Ensuite :

- (i) nous avons comparé les proportions de patients chez lesquels les traitements antithrombotiques étaient repris à la sortie au sein des 5 cohortes afin de mettre en évidence d'éventuelles différences dans la pratique (Chi^2).

- (ii) Nous avons identifié les caractéristiques associées à la prescription des traitements antithrombotiques à la sortie, en analyse bivariée et multivariée (Chi^2 , Fisher exact test si nécessaire, test U de Mann et Whitney, régression logistique binaire). Les variables associées à la prescription d'antithrombotiques à la sortie avec une valeur de $p \leq 0.2$ en analyse bivariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Résultats

Sur l'ensemble des cinq cohortes, nous avons inclus 2138 patients (âge médian 72 ans [IQR 59 - 80], sexe masculin : 53%) avec une HIP spontanée.

Au total, 942 patients recevaient des traitements antithrombotiques au moment de la survenue de l'HIP : 559 (26%) patients étaient sous antiagrégants plaquettaires, 333 (16%) étaient sous AVK et 50 (2%) recevaient les deux traitements (antiagrégants plaquettaires et AVK). Les principales indications de la prise de traitements antithrombotiques étaient : l'antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT (n=312), de fibrillation atriale (n=298), et de cardiopathie ischémique (n=189). Cent soixante-dix-sept patients étaient sous traitements antithrombotiques malgré l'absence d'antécédent de fibrillation atriale ou d'évènement thromboembolique. Par ailleurs, 173 présentaient plusieurs indications pour la prescription d'antithrombotiques.

Les cinq cohortes présentaient des différences par rapport aux caractéristiques des patients à l'admission, en particulier par rapport à l'âge de survenue de l'HIP, et à la mortalité à 30 jours (tableau 8). Après exclusion des patients ayant des traitements antithrombotiques sans antécédent thromboembolique ou fibrillation atriale, les proportions de patients recevant des traitements antithrombotiques étaient comparables dans les cinq cohortes : Lille 38%, Utrecht 44%, Lothian 40%, CROMIS-2 ICH 40% and Amsterdam 33% ($p=0.052$).

Tableau 8. Descriptif des caractéristiques des patients dans les cinq cohortes européennes. Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.

HIP: hémorragie intra-parenchymateuse; AVK: antagonistes de la vitamine K.

	Lille N=542	Edimbourg N=137	Utrecht N=389	CROMIS-2 ICH N=667	Amsterdam N=403
Caractéristiques démographiques					
Age – médiane (IQR)	72 (58-79)	79 (66-83)	70 (56-79)	75 (65-82)	65 (53-77)
Sexe masculin	290 (53)	61 (44)	211 (54)	375 (56)	191 (47)
Hypertension artérielle	360 (66)	90 (66)	197 (51)	409 (62)	208 (52)
Antécédent d’HIP	28 (5)	12 (9)	2 (0.5)	30 (5)	27 (7)
Antiagrégants plaquettaires seuls	154 (28)	46 (34)	96 (25)	177 (26)	86 (21)
Aspirine seule	113 (73)	37 (80)	69 (72)	135 (76)	64 (74)
Clopidogrel seul	27 (17)	2 (4)	2 (2)	12 (7)	1 (1)
Dipyridamole seul	0	0	0	0	1 (1)
Aspirine+dipyridamole	1 (0.6)	6 (13)	21 (22)	17 (10)	17 (20)
Aspirine+clopidogrel	10 (6)	1 (2)	4 (4)	13 (7)	3 (3)
Ticlopidine	3 (2)	0	0	0	0
AVK seuls	68 (12)	15 (11)	73 (19)	126 (19)	51 (13)
Antiagrégants plaquettaires et AVK	15 (3)	2 (1)	8 (2)	14 (2)	11 (3)
Indication aux traitements antithrombotiques†					
Antécédent d’infarctus cérébral ou AIT	66 (28)	28 (44)	61 (34)	112 (36)	45 (36)
Cardiopathie ischémique	66 (28)	17 (27)	30 (17)	59 (19)	17 (13)
Fibrillation atriale	73 (31)	23 (36)	49 (28)	106 (33)	47 (37)
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	27 (11)	6 (9)	8 (4)	10 (3)	6 (5)
Thrombose veineuse profonde symptomatique	14 (6)	4 (6)	4 (2)	7 (2)	2 (2)
Embolie pulmonaire symptomatique	9 (4)	4 (6)	3 (2)	9 (3)	2 (2)
Prévention primaire (hors fibrillation atriale)	46 (19)	14 (22)	12 (7)	88 (28)	17 (12)
Localisation HIP*					
Non lobaire	320 (64)	65 (50)	251 (65)	288 (56)	232 (62)
Lobaire	179 (36)	64 (50)	138 (35)	229 (44)	144 (38)
Mortalité à J 30	237 (44)	59 (43)	140 (36)	33 (5)	150 (37)

† N= 942 patients sous traitements antithrombotiques à l’entrée. * N=1910, après exclusion de 50 patients avec HIP multiple, 31 patients avec HIP d’origine indéterminée, 147 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l’HIP n’était pas disponible.

Caractéristiques et pronostic à court terme des patients recevant des traitements antithrombotiques à l'admission

Le tableau 9 montre le résultat de l'analyse bivariée ayant comparé les patients avec ou sans traitements antithrombotiques au moment de la survenue de l'HIP. L'analyse multivariée a montré que les patients avec traitements antithrombotiques étaient plus âgés (OR 1,04, IC 95% 1,03-1,05), plus souvent de sexe masculin (OR 1,42 ; IC 95% : 1,17-1,72), et hypertendus (OR : 2,80; IC 95% 2,29-3,41), et avaient moins souvent un antécédent d'HIP (OR 0,56; IC 95%:0,36- 0,89) par rapport aux patients sans traitements antithrombotiques.

Tableau 9 : Facteurs associés à la prise de traitements antithrombotiques : résultats de l'analyse bivariée (Chi², test U de Mann et Whitney). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment. HIP: hémorragie intra-parenchymateuse.

	Pas de traitements antithrombotiques à l'admission (N=1172)	Traitements antithrombotiques à l'admission (N=942)	p
Caractéristiques démographiques			
Age – médiane (IQR)	66 (54-78)	76 (66-83)	<0,001
Sexe masculin	603 (50)	525 (56)	0,01
Hypertension artérielle	577 (49)	687 (74)	<0,001
Antécédent d'HIP	66 (6)	33 (4)	0,03
Localisation de l'HIP*			0,36
Non Lobaire	664 (61)	492 (59)	
Lobaire	417 (39)	337 (41)	
Mortalité à J 30	278 (23)	341 (36)	<0,001

* N=1910, après exclusion de 50 patients avec HIP multiple, 31 patients avec HIP d'origine indéterminée, 147 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'HIP n'était pas disponible.

La mortalité à 30 jours était plus élevée chez les patients ayant un traitement par antiagrégants plaquettaires (n=194/559, 35%; IC 95% : 31-39%), par AVK (n=127/333, 38%; 95% IC: 33-43%) ou les deux traitement au même temps (n=20/50, 40%; 95% IC: 26 to 54%) par rapport aux patients sans traitements antithrombotiques (n=278/1196, 23%; 95% IC: 21 to 26%) (p<0.001). Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de patients sous traitements antithrombotiques (tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques des 942 patients sous traitements antithrombotiques, stratifiés selon le type de traitement antithrombotique en cours au moment de la survenue de l'hémorragie cérébrale. Nombre de patients (%) si non spécifié différemment. Résultats de la comparaison des trois groupes de patients (Chi², test de Kruskal Wallis).
HIP : hémorragie intra-parenchymateuse ; AVK : antagonistes de la vitamine K ; AAP : antiagrégants plaquettaires.

Traitement à l'admission	AAP (N=559)	AVK (N=333)	AVK et AAP (N=50)	p
Caractéristiques démographiques				
Age – médiane (IQR)	75 (66-83)	76 (67-83)	75 (65-83)	0,85
Sexe masculin	312 (56)	187 (56)	26 (52)	0,85
Hypertension artérielle	410 (74)	237 (72)	40 (80)	0,47
Antécédent d'HIP	25 (4)	6 (2)	2 (4)	0,08
Localisation de l'HIP*				0,65
Non lobaire	294 (59)	175 (61)	23 (54)	
Lobaire	204 (41)	113 (39)	20 (46)	
Mortalité à J 30	194 (35)	127 (38)	20 (40)	0,50

* N=829, après exclusion de 29 patients avec HIP multiples, 14 patients avec HIP d'origine indéterminée, et 70 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'HIP n'était pas disponible.

Décision de reprise des traitements antithrombotiques à la sortie

Parmi les 942 patients sous traitements antithrombotiques, 595 (63%) ont survécu à la sortie, dont 126 n'avaient pas d'antécédent thromboembolique ou de fibrillation atriale, et 469 patients avaient une indication préalable. Les caractéristiques de ces patients au sein des différentes cohortes sont illustrées dans le tableau 11.

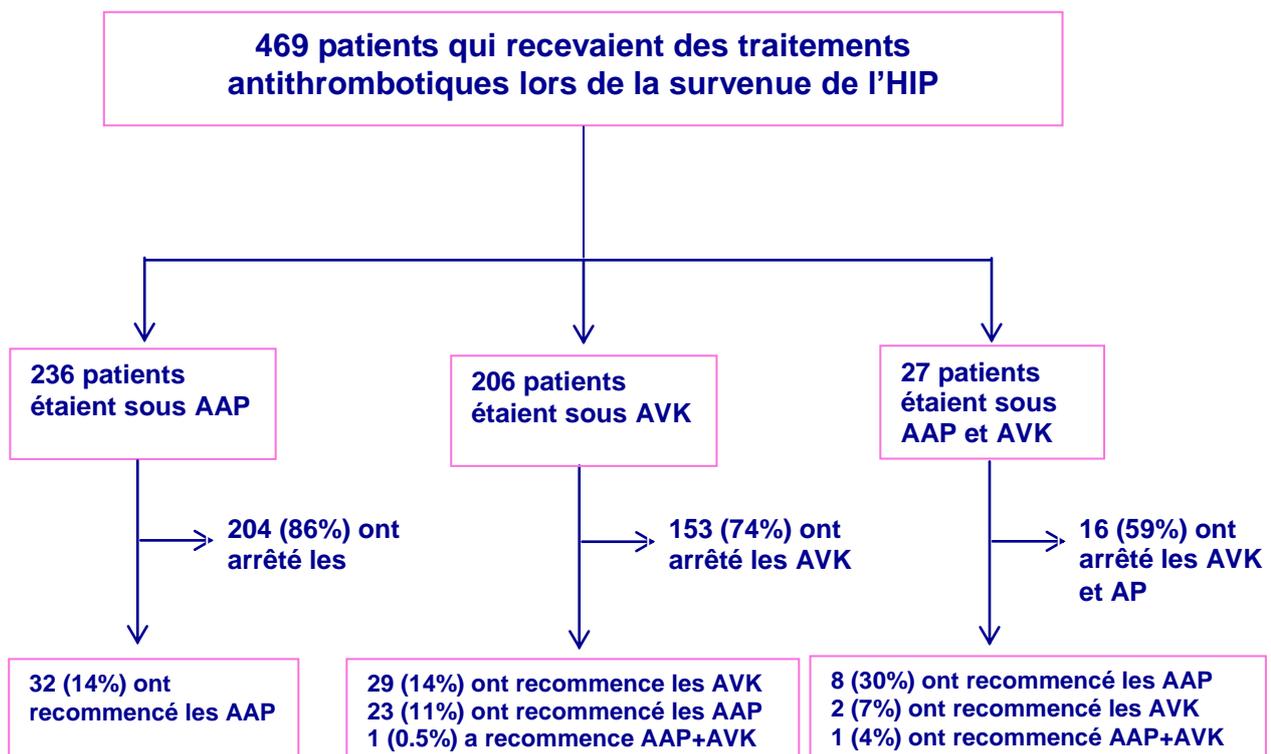
Tableau 11. Comparaison des 469 survivants à la sortie qui étaient sous traitements antithrombotiques pour un antécédent thromboembolique ou une fibrillation atriale au moment de l'hémorragie cérébrales dans les 5 cohortes (Chi², test de Kruskal Wallis). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.
HIP : hémorragie intra-parenchymateuse; AIT accident ischémique transitoire.

	Lille N=94	Edimbourg N=20	Utrecht N=91	CROMIS-2 ICH N=203	Amsterdam N=61	p
Caractéristiques démographiques						
Age – médiane (IQR)	76 (68-82)	80 (74-83)	72 (65-79)	75 (66-83)	72 (59-82)	0,07
Sexe masculin	52 (55)	9 (45)	55 (60)	131 (64)	33 (54)	0,25
Hypertension artérielle	75 (80)	18 (90)	68 (76)	147 (73)	42 (69)	0,27
Antécédent d'HIP	7 (7)	2 (10)	1 (1)	3 (2)	2 (3)	0,02
Traitement antiagrégants plaquettaires seuls	61 (65)	14 (70)	45 (49)	81 (40)	35 (57)	<0,001
Traitement par AVK seuls	28 (30)	6 (30)	40 (44)	110 (54)	22 (36)	0,001
Traitement par antiagrégants plaquettaires et AVK	5 (5)	0 (0)	6 (7)	12 (6)	4 (7)	0,92
Indication aux traitements antithrombotiques						
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	34 (36)	11 (55)	33 (36)	100 (50)	24 (39)	0,07
Cardiopathie ischémique	31 (33)	8 (40)	15 (16)	53 (26)	10 (16)	0,02
Fibrillation atriale	29 (31)	11 (55)	28 (31)	91 (45)	21 (34)	0,03
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	13 (14)	1 (5)	4 (4)	9 (4)	1 (2)	0,02
Localisation HIP*						0,053
Non lobaire	44 (49)	10 (50)	62 (68)	88 (57)	37 (67)	
Lobaire	46 (51)	10 (50)	29 (32)	66 (43)	18 (33)	
Pourcentage de patients sortant sous traitements antithrombotiques	17 (18)	3 (15)	41 (45)	23 (11)	12 (20)	<0,001

* N=410, après l'exclusion de 6 patients avec HIP multiples, 5 patients avec HIP d'origine indéterminée, et 48 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'HIP n'était pas disponible.

Parmi ces 469 patients, les traitements antithrombotiques ont été repris chez 96 patients (20%, IC 95% 17- 24), mais en proportions différentes en fonction du type de traitement antithrombotique à l'admission : 14% (IC 95% 9-18) chez les patients qui avaient un traitement antiagrégant plaquettaire, 26% (IC 95% 20-32) chez les patients qui avaient un traitement par AVK et 41% (IC 95% 21-61) chez ceux qui avaient les deux traitements lors de la survenue de l'HIP ($p < 0,001$, Figure 6). La proportion de patients chez lesquels les traitements antithrombotiques étaient repris à la sortie différait en fonction de la cohorte d'origine: Lille 18%, Lothian 15% ; Utrecht 45% ; CROMIS-2 ICH 11% ; Amsterdam 20% ($p < 0,001$).

Figure 6. Prescription de traitements antithrombotiques à la sortie chez les patients qui recevaient des traitements antithrombotiques pour un antécédent thromboembolique ou une fibrillation atriale.
 AAP: antiagrégants plaquettaires; AVK: antagonistes de la vitamine K



Les résultats de l'analyse bivariée comparant les patients ayant recommencé ou pas les traitements antithrombotiques à la sortie ont montré que la reprise des traitements antithrombotiques était plus fréquente chez les patients jeunes, ayant un antécédent d'hypertension artérielle et fibrillation atriale, mais moins fréquente chez les patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral ou AIT (Tableau 12).

Tableau 12. Facteurs associés à la décision de reprendre ou arrêter les traitements antithrombotiques chez les 469 patients qui avaient une indication validée : résultats de l'analyse bivariée (Chi², test U de Mann et Whitney). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.
HIP: hémorragie intra-parenchymateuse.

	Arrêt des traitements antithrombotiques N=373	Reprise des traitements antithrombotiques N=96	p
Caractéristiques démographiques			
Age – médiane (IQR)	75 (66-83)	73 (64-79)	0,03
Sexe masculin	227 (61)	53 (55)	0,31
Hypertension artérielle	270 (73)	80 (84)	0,02
Antécédent d'HIP			
Indication aux traitements antithrombotiques	11 (3)	4 (4)	0,58
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	170 (46)	32 (33)	0,03
Cardiopathie ischémique	92 (25)	25 (26)	0,78
Fibrillation atriale	136 (36)	44 (46)	0,09
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	23 (6)	5 (5)	0,71
Localisation HIP*			0,12
Non lobaire	183 (57)	58 (66)	
Lobaire	139 (43)	30 (34)	

*N=410, après l'exclusion de 6 patients avec HIP multiples, 5 patients avec HIP d'origine indéterminée, et 48 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'HIP n'était pas disponible

En stratifiant les données en fonction du type de traitement antithrombotique à l'admission, aucun facteur n'était associé à la reprise des traitements antithrombotiques chez les survivants qui étaient sous antiagrégants plaquettaires, alors que, chez les patients qui étaient sous AVK, la reprise était plus fréquente chez les patients jeunes (tableaux 13 et 14).

Table 13. Facteurs associés à la décision de reprendre ou arrêter les traitements antithrombotiques chez les 236 patients qui avaient un traitement par antiagrégant plaquettaire au moment de l'hémorragie cérébrale: résultats de l'analyse bivariée (Chi², test U de Mann et Whitney). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment. HIP: hémorragie intra-parenchymateuse.

	Arrêt des traitements antithrombotiques N=204	Reprise des traitements antithrombotiques N=32	p
Caractéristiques démographiques			
Age – médiane (IQR)	75 (65-83)	76 (65-81)	0,95
Sexe masculin	122 (60)	18 (56)	0,70
Hypertension artérielle	148 (73)	27 (84)	0,18
Antécédent d'HIP	8 (4)	2 (6)	0,63
Indication aux traitements antithrombotiques			
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	130 (64)	19 (59)	0,63
Cardiopathie ischémique	61 (30)	13 (41)	0,22
Fibrillation atriale	16 (8)	3 (9)	0,73
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	17 (8)	2 (6)	1,00
Localisation HIP*			0,93
Non lobaire	107 (59)	17 (59)	
Lobaire	73 (41)	12 (41)	

*N=209, après l'exclusion de 5 patients avec hémorragies multiples, 1 patient avec une hémorragie d'origine indéterminée, et 21 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'hémorragie n'était pas disponible

Table 14. Facteurs associés à la décision de reprendre ou arrêter les traitements antithrombotiques chez les 233 patients qui traités par antagonistes de la vitamine K ou antagonistes de la vitamine K et antiagrégants plaquettaire au moment de l'hémorragie cérébrale: résultats de l'analyse bivariée (Chi², test U de Mann et Whitney). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.

HIP: hémorragie intra-parenchymateuse.

	Arrêt des traitements antithrombotiques N=169	Reprise des traitements antithrombotiques N=64	p
Caractéristiques démographiques			
Age – médiane (IQR)	75 (67-84)	71 (62-78)	0,007
Sexe masculin	105 (62)	35 (55)	0,30
Hypertension artérielle	122 (72)	53 (84)	0,06
Antécédent d'HIP	3 (2)	2 (3)	0,62
Indication aux traitements antithrombotiques			
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	40 (24)	13 (20)	0,56
Cardiopathie ischémique	31 (18)	12 (19)	0,94
Fibrillation atriale	120 (71)	41 (64)	0,31
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	6 (4)	3 (5)	0,71
Localisation HIP*			0,04
Non lobaire	76 (53)	41 (70)	
Lobaire	66 (46)	18 (30)	

*N=201, après exclusion d'un patient avec des multiples hémorragies intracérébrales, 4 patients avec des hémorragies cérébrales d'origine indéterminée et 27 patients pour lesquels la donnée concernant la localisation de l'hémorragie cérébrale n'était pas disponible.

Les résultats de la régression logistique multivariée ont montré que le seul facteur prédictif de reprise des traitements antithrombotiques à la sortie était le centre d'inclusion du patient. Le même résultat était obtenu en stratifiant les patients en fonction du type de traitement antithrombotique à l'entrée (tableau 15). L'âge jeune était également associé à la décision de reprendre les traitements antithrombotiques, mais uniquement chez les patients sous antithrombotiques au sens large. Le résultat n'était pas reproductible lorsque les patients étaient stratifiés en fonction du type de traitement antithrombotique à l'admission.

Tableau 15. Résultats de l'analyse multivariée des facteurs associés à la décision de reprendre ou arrêter les traitements antithrombotiques à la sortie, chez tous les patients sous antithrombotiques, puis selon le type de traitement antithrombotique à l'admission.

HIP: hémorragie intra-parenchymateuse; AIT : accident ischémique transitoire ; AVK : antagonistes de la Vitamine K

Variables entrées dans le modèle	Patients avec données	Patients sortant sous traitements antithrombotiques n (%)	OR	95%IC
469 survivants qui étaient sous traitements antithrombotiques à l'admission				
Age	446	-	0,98	0,95-1,00
Hypertension artérielle	466	80 (23)	1,96	0,99-3,84
Localisation HIP				
Non Lobaire	241	58 (24)	Variable de référence	
Lobaire	169	30 (18)	0,86	0,50-1,50
Fibrillation atriale	469	44 (24)	1,77	0,99-3,16
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	467	32 (16)	0,68	0,38-1,22
Centre d'inclusion				
CROMIS-2 ICH	203	23 (11)	Variable de référence	
Lille	94	17 (18)	1,82	0,83-4,00
Lothian	20	3 (15)	1,41	0,35-5,59
Utrecht	91	41 (45)	7,36	3,61-15,00
Amsterdam	61	12 (20)	2,37	1,00-5,61
236 survivants qui étaient sous antiagrégants plaquettaires à l'admission				
Hypertension artérielle	234	27 (11)	2,32	0,79-6,78
Antécédent de cardiopathie ischémique	236	13 (5)	1,96	0,84-4,59
Centre d'inclusion				
CROMIS-2 ICH	81	5 (6)	Variable de référence	
Lille	61	10 (16)	2,99	0,95-9,39
Lothian	14	1 (7)	1,01	0,11-9,49
Utrecht	45	14 (31)	9,28	2,92-29,53
Amsterdam	35	2 (6)	1,05	0,19-5,77
233 survivants qui étaient sous AVK ou AV K et antiagrégants plaquettaires à l'admission				
Age	223	-	0,97	0,94-1,01
Hypertension artérielle	232	53 (30)	1,96	0,80-4,82
Localisation HIP				
Non-lobaire	117	41 (35)	Variable de référence	
lobaire	84	18 (21)	0,64	0,31-1,30
Centre d'inclusion				
CROMIS-2 ICH	122	18 (15)	Variable de référence	
Lille	33	7 (21)	1,37	0,48-3,93
Lothian	6	2 (33)	2,09	0,32-13,48
Utrecht	46	27 (59)	6,89	2,93-16,18
Amsterdam	26	10 (39)	4,28	1,49-12,31

Discussion

Dans cette étude portant sur 5 cohortes européennes, les traitements antithrombotiques étaient recommencés chez environ 20% des survivants les ayant pris au moment de la survenue de l'HIP pour la prévention secondaire d'un évènement thromboembolique ou pour une fibrillation atriale. La proportion de patients chez lesquels les traitements étaient recommencés était plus élevée dans le groupe de patients qui prenaient des AVK (figure 1). Le seul facteur prédictif de reprise des traitements antithrombotiques à la sortie était le centre d'inclusion, ce qui suggère qu'il existe des importantes variations dans la pratique.

Dans l'ensemble des 5 cohortes, 44% des patients avaient des traitements antithrombotiques lors de la survenue de l'HIP, en accord avec les études observationnelles et les registres de population. Cette proportion si importante souligne que les cliniciens sont une fois sur deux confrontés à la difficile décision d'arrêter ou reprendre les traitements antithrombotiques chez les patients ayant une indication validée. Dans notre étude, les traitements antithrombotiques étaient repris chez environ 20% des patients, ce qui semble une proportion faible étant donné le bénéfice prouvé de ces traitements en prévention secondaire et l'absence de preuve d'augmentation du risque hémorragique (39-48, 53). La proportion de patients qui recommencent les traitements antithrombotiques à la sortie était différente au sein des 5 cohortes, avec des variations allant de 11% dans la cohorte Anglaise à 45% dans la cohorte d'Utrecht. La cohorte d'inclusion était un facteur prédictif fortement associé à la décision de reprendre ou arrêter les traitements antithrombotiques à la sortie : bien que l'âge jeune était également un facteur influençant la décision, le seul facteur associé de façon reproductible à la reprise des antithrombotiques dans tous les groupes de patients (ceux sous antithrombotiques au sens large, ceux AVK ou ceux sous antiagrégants plaquettaires), était la cohorte d'inclusion. L'âge élevé est un facteur de risque très important pour les évènements vasculaires, thromboemboliques ou hémorragiques. Ceci est bien

illustré par l'inclusion de l'âge dans deux scores prédictifs : le CHADS2 (54), score prédictif d'évènements thromboemboliques chez les patients ayant une fibrillation atriale, et le score HASBLED (55), ayant comme objectif de prédire le risque de saignement chez les patients ayant présenté une HIP. La reprise des traitements antithrombotiques chez les patients jeunes est sans doute moins risquée, mais il reste incertain si ces patients, à plus faible risque thrombotique, sont ceux qui bénéficient le plus de la reprise de ces traitements.

Les points forts de notre étude sont la large cohorte de 942 patients sous antithrombotiques permettant une analyse multivariée adéquate. L'inclusion de 5 différentes cohortes permet d'explorer la pratique au sein de différents centres européens. Selon les recommandations sur les études observationnelles, les caractéristiques de certaines cohortes les rendent représentatives de la population : la cohorte d'Edimbourg est un registre de population et la cohorte française a des caractéristiques similaires aux caractéristiques du registre de population dijonnais. Malgré une mortalité très basse à J30 au sein de la cohorte CROMIS-ICH, en raison d'une inclusion avec consentement jusqu'à un mois après l'HIP, ce biais n'a pas pu influencer nos résultats, car la question posée ne pouvait s'appliquer qu'aux survivants. Ces survivants présentaient des différences entre les 5 cohortes, mais ces différences ne peuvent pas expliquer la différente décision concernant la reprise des antithrombotiques. L'influence de marqueurs radiologiques comme en particulier les microhémorragies cérébrales n'a pas pu être analysée dans cette étude, car l'IRM cérébrale n'était pas disponible dans toutes les cohortes. Enfin, nous n'avons pas pu analyser l'influence des scores HAS-BLED (55) ou CHADS2 (54), parce que les variables nécessaires n'étaient pas toutes disponibles dans l'ensemble des 5 cohortes. Néanmoins, nous disposions de certaines de ces variables (hypertension artérielle, âge, antécédent d'infarctus cérébral), et seulement l'âge était associée à la décision de reprendre les traitements antithrombotiques.

Deux études précédentes ont étudié les caractéristiques associées à la prescription de traitements antithrombotiques après une HIP : une étude n'a pas retrouvé de facteur prédictif (39),

alors qu'une autre a identifié l'antécédent de maladie coronaire et de diabète (40). Aucune de ces deux études n'était dédiée spécifiquement à la décision de reprendre les traitements antithrombotiques chez des patients ayant saigné sous traitements antithrombotiques et ayant une indication validée.

Conclusion

Au total, il existe actuellement une variation dans la pratique entre différents Pays européens concernant la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP, qui représente un vrai dilemme pour les cliniciens. Ceci souligne la nécessité de réaliser d'autres études observationnelle afin d'éclaircir le pronostic au long cours de ces patients, et surtout la nécessité de réaliser des essais randomisés visant à répondre à la question. (www.RESTARTtrial.org, ISRCTN71907627 ; APACHE-AF, NTR4526 APACHE) (49).

II.2-b : Impact de la reprise des traitements antithrombotiques sur la survenue d'évènements thromboemboliques ou hémorragiques

Restarting Antithrombotic drugs after Spontaneous Intracerebral hemorrhage: Influence on the risk of occurrence of Major Vascular Events

Marta Pasquini, Koen M. Van Nieuwenhuizen, Neshika Samarasekera, Merih I. Baharoglu, Yvo B. Roos, Catharina J.M. Klijn, Rustam Al-Shahi Salman, Charlotte Cordonnier

Article en préparation

Méthodes

Nous avons analysé les données provenant de trois cohortes hospitalières (Lille, France, n=94; Utrecht, Pays Bas, n=68 ; Amsterdam, Pays Bas, n=55) et d'un registre de population (Lothian, Ecosse, n=55) concernant les victimes d'HIP spontanée survenant sous traitements antithrombotiques en raison d'une fibrillation atriale et/ou d'un antécédent d'évènement thromboembolique. Les patients présentant une hémorragie extra-parenchymateuse, ou une HIP de cause secondaire manifeste (malformation vasculaire, traumatisme crânien, tumeur ou transformation hémorragique ou coagulopathies congénitales) n'ont pas été inclus dans l'étude. Nous avons exclu les patients ayant un traitement par héparine au moment de la survenue de l'HIP. Nous avons inclus dans cette étude les patients survivants au moins 30 jours après l'HIP.

Cohorte PITCH (Lille, France)

Au sein de la Cohorte PITCH (19) (détails déjà précisés dans la première partie, page 11), 94 patients répondaient aux critères d'inclusion. Un suivi en consultation était proposé à six mois de l'HIP, puis une fois par an pendant 4 ans, puis tous les deux ans. Les patients ne pouvant pas se déplacer en consultation ont été suivis par téléphone. La survenue d'évènements vasculaires et les traitements en cours étaient systématiquement colligés lors de chaque consultation de suivi.

Cohorte d' UTRECHT (Pays Bas)

Au sein de la Cohorte d'Utrecht, 68 patients répondaient aux critères d'inclusion. Tout d'abord, le Registre Municipal a été vérifié afin de savoir si les patients étaient vivants. En cas de décès, la date du décès était notée, et l'éventuelle survenue d'évènements vasculaires était obtenue par un contrôle des registres d'admission des différents Hôpitaux, et par relecture des comptes rendus d'hospitalisation. Si les patients étaient en vie, ils étaient contactés systématiquement par

téléphone. En cas de plus de trois échecs, les patients étaient considérés comme perdus de vue, et la date des dernières nouvelles était la date de sortie d'hospitalisation.

Cohorte LATCH (Edimbourg, Royaume Unis)

Au sein de la cohorte LATCH (Lothian Audit of the Treatment of Cerebral Haemorrhage), extraite d'un registre de population de la région de Lothian en Ecosse (population en 2010 de >16 ans: 695 335 habitants), 55 patients ayant été victimes d'une HIP non traumatique confirmée par une imagerie cérébrale entre Juin 2010 et Mai 2011 répondaient aux critères d'inclusion. La survenue d'évènements durant le suivi était obtenue grâce à l'utilisation de plusieurs sources : les certificats de décès, les comptes rendus d'hospitalisation et des questionnaires envoyés annuellement chez les médecins généralistes responsables des patients afin de déterminer la survenue des évènements d'intérêt.

Cohorte d'Amsterdam, Pays Bas

Au sein de la cohorte d'Amsterdam, 55 patients répondaient aux critères d'inclusion. Tout d'abord, le Registre Municipal a été vérifié afin de savoir si les patients étaient vivants. En cas de décès, la date du décès était notée, et l'éventuelle survenue d'évènements vasculaires était obtenue par un contrôle des registres d'admission des différents Hôpitaux, et par relecture des comptes rendus d'hospitalisation. Si les patients étaient en vie, ils étaient contactés systématiquement par téléphone. En cas de plus de trois échecs, les patients étaient considérés comme perdus de vue, et la date des dernières nouvelles était la date de sortie d'hospitalisation.

Collection des données

Pour la réalisation de cette étude, nous avons colligé les variables suivantes :

- caractéristiques démographiques : âge, sexe;
- facteurs de risque vasculaire : hypertension artérielle ; tabagisme ; intoxication alcoolique ; diabète ;
- antécédents médicaux : fibrillation atriale ; accident ischémique transitoire (AIT) ; infarctus cérébral ; HIP ; cardiopathie ischémique (infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, angor instable ou syndrome coronarien aigu); artériopathie oblitérante aux membres inférieurs (amputation et/ou pose d'un stent artériel aux membres inférieurs et/ou douleurs imputables à une artériopathie sévère) ; évènement thromboembolique veineux (thrombose veineuse profonde symptomatique ou embolie pulmonaire symptomatique).

Tous les patients ont eu une imagerie cérébrale à l'entrée, confirmant le diagnostic d'HIP. Les images ont été revues par un investigateur de l'étude, expert en pathologie neurovasculaire. Nous avons décrit la localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine supposée du saignement était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans el lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) non lobaire, si l'origine supposée du saignement était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe, du cervelet ou du tronc cérébral ; (iii) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine ; et (iv) multiple si plusieurs saignement actifs et récents étaient visualisés sur l'imagerie réalisée à l'admission.

Nous avons colligé le type et le nombre de traitements antithrombotiques prescrits à la sortie. La date de reprise et/ou d'arrêt des traitements antithrombotiques durant le suivi était également colligée.

Nous avons colligé la survenue et la date de survenue des évènements suivants :

- infarctus cérébral ; hémorragie cérébrale, AVC indéterminé ;
- infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, syndrome coronarien aigu ;
- artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, ou amputation des membres inférieurs, ou pose d'un stent artériel aux membres inférieurs;
- évènement thromboembolique veineux symptomatique ;
- saignements majeurs (saignements gastro-intestinaux ; hématome intracrânien mais extra-parenchymateux) ;

Chaque évènement était classé en fatal ou non fatal.

Nous avons aussi colligé la survenue et la date de survenue de :

- mort vasculaire (mort subite, d'origine vasculaire fortement probable mais non prouvée)
- mort de toute autre cause.

Critère de jugement principal

Notre critère de jugement principal était la survenue d'évènements vasculaires majeurs, et était défini comme survenue des évènements suivants : infarctus cérébral, hémorragie cérébrale, AVC indéterminé ; infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, syndrome coronarien aigu ; artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, ou amputation des membres inférieurs, ou pose d'un stent artériel aux membres inférieurs ; évènement thromboembolique veineux symptomatique; saignements majeurs (saignements gastro-intestinaux ; hématome intracrânien mais extra-parenchymateux).

Critères de jugements secondaires

Nos critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- survenue du premier évènement thromboembolique, défini comme la survenue des évènements suivants : infarctus cérébral; infarctus du myocarde, pose d'un stent coronarien, syndrome coronarien aigu ; artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, ou amputation membres inférieurs, ou pose d'un stent artériel aux membres inférieurs ; évènement thromboembolique veineux symptomatique;
- survenue du premier évènement hémorragique majeur, défini comme la survenue des évènements suivants : hémorragie cérébrale, saignement gastro-intestinal, saignement intracrânien mais extraparenchymateux.

Analyses statistiques effectuées

Les caractéristiques démographiques, les facteurs de risque, les antécédents vasculaires, et le taux de reprise des traitements antithrombotiques à la sortie ou durant le suivi ont été décrits et comparés entre les 4 cohortes (Chi^2 , Fisher exact test si nécessaire, test de Kruskal Wallis).

Nous avons ensuite décrit et comparé les caractéristiques démographiques et radiologiques, les facteurs de risque et les antécédents vasculaires entre les patients ayant repris ou non les traitements antithrombotiques durant le suivi (Chi^2 , Fisher exact test si nécessaire, test U de Mann et Whitney).

Le délai de survenue d'évènements vasculaires majeurs (critère principal), évènement thromboembolique, et d'évènement hémorragique (critères secondaires) a été décrit par la méthode d'analyse de survie de Kaplan-Meier en traitant respectivement les décès de cause non-vasculaire, les décès de cause non-thromboembolique, et les décès de cause non-hémorragique comme des censures.

Les liens entre la survenue d'évènements vasculaires majeurs et les caractéristiques démographiques, les facteurs de risque vasculaire et les antécédents vasculaires ont été étudiés par des modèles à risque proportionnels de Cox stratifiés sur les cohortes. L'impact de la reprise des antithrombotiques (quel que soit le traitement) sur le risque de récurrence d'évènements vasculaires majeurs (critère principal) a été analysée en introduisant une variable dépendante du temps dans un modèle à risques proportionnels de Cox stratifié sur les cohortes. Cette analyse permet de tenir compte de la durée d'exposition aux traitements antithrombotiques observée durant le suivi disponible. La même analyse a été réalisée pour étudier l'impact de la reprise des traitements antithrombotiques sur le risque de récurrence d'évènements thromboemboliques et hémorragiques (critères secondaires).

Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS 16.0 et SAS (SAS Institute version 9.3).

Résultats

Sur l'ensemble des 4 cohortes, nous avons inclus 272 patients [âge médian 75 ans (IQR 65 – 82), 152 patients (56%) de sexe masculin] victimes d'une HIP spontanée survenue sous traitements antithrombotiques en raison de la prévention secondaire d'un évènement thromboembolique et/ou d'une fibrillation atriale, et ayant survécu au moins 30 jours.

Au sein des 272 patients, 103 (38%) recevaient un traitement par AVK, et 187 (69%) un traitement par antiagrégants plaquettaires au moment de la survenue de l'HIP [18 patients (7%) recevaient les deux traitements]. Aucun patient n'était sous traitement par anticoagulants oraux directs. Les principales indications pour la prise des traitements antithrombotiques étaient l'antécédent d'infarctus cérébral ou d'AIT (n=103), de fibrillation atriale (n=104), de cardiopathie ischémique (n=82).

Le tableau 16 montre les résultats de la comparaison entre les patients provenant des différentes cohortes. Les proportions de patients ayant un traitement par AVK ou antiagrégants plaquettaires lors de la survenue d'HIP étaient similaires. A la sortie, les traitements antithrombotiques étaient repris chez 70 patients (26%), mais en proportions différentes dans les 4 cohortes (Lille 18% ; Lothian 14% ; Utrecht 50%, Amsterdam 20 ; $p < 0.001$) comme montré précédemment. Parmi ces 70 patients, 41 (15%) ont repris les antiagrégants plaquettaires, 26 (10%) ont repris les anticoagulants, et 3 (1%) ont repris les deux traitements. Après la sortie, les traitements antithrombotiques étaient repris chez 58 patients avant la fin du suivi ou la survenue du critère de jugement, dont 33 (58%) ont repris les antiagrégants plaquettaires, 10 (17%) les anticoagulants et 14 (25%) ont été exposés aux deux traitements. Le délai médian de reprise des anticoagulants était de 49 jours (IQR 7-378), et le délai médian de reprise des antiagrégants plaquettaires était de 47 jours (IQR : 14-359). Les proportions de patients exposés aux traitements antithrombotiques (dès la sortie de l'hospitalisation ou durant le suivi, avant la survenue de tout

évènement) était différente entre les 4 cohortes (Lille 49% ; Lothian 16% ; Utrecht 76% ; Amsterdam 36% ; $p < 0.001$) (Figure 7).

Figure 7. Reprise des traitements antithrombotiques à la sortie d'hospitalisation et durant le suivi au sein des 4 cohortes européennes. AT : antithrombotiques

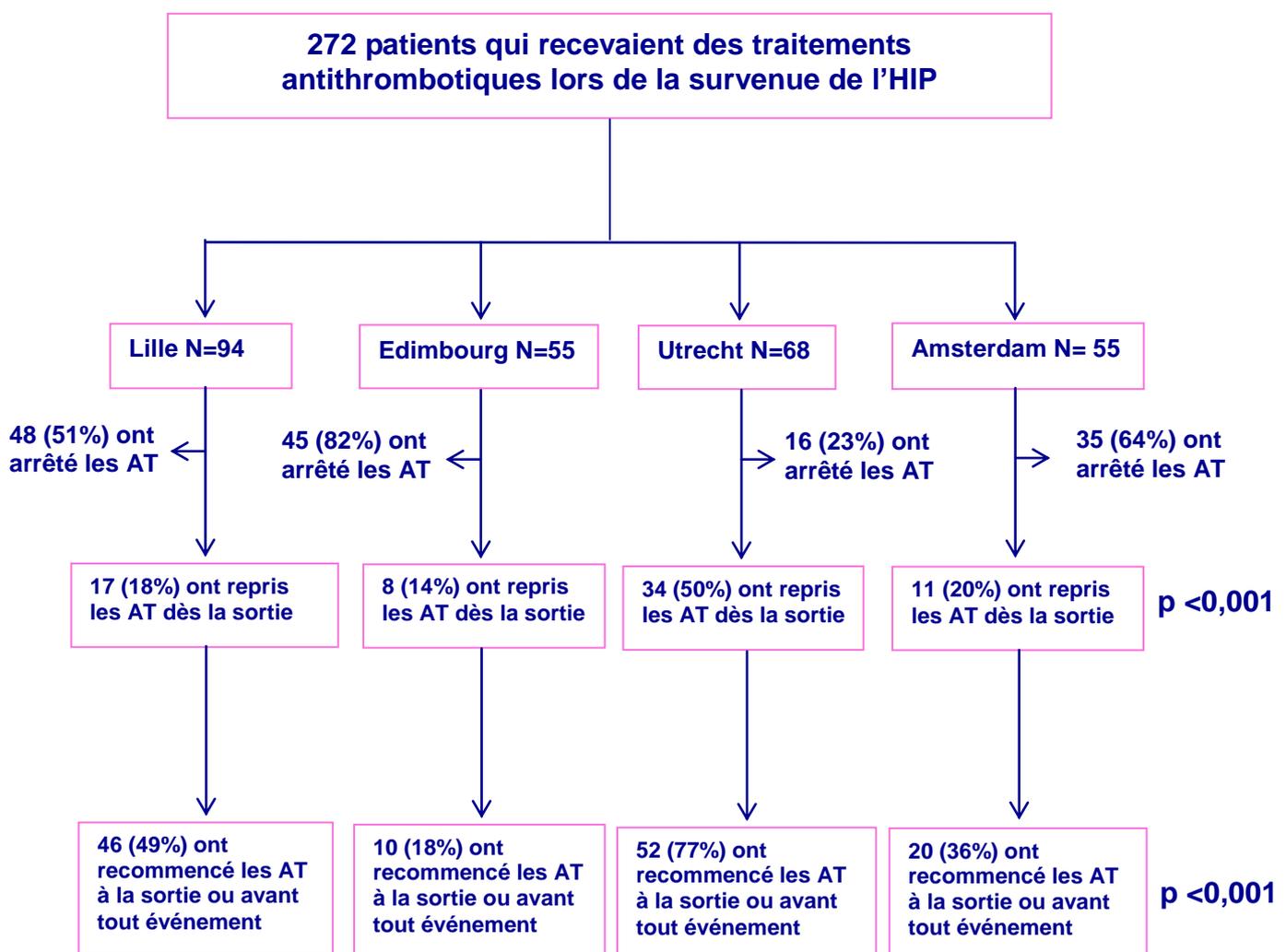


Tableau 16. Comparaison des caractéristiques des patients dans les 4 cohortes européennes: résultats de l'analyse bivariée (Chi ², test de Kruskal Wallis). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.
HIP: hémorragie intra-parenchymateuse; AVK: antagonistes de la vitamine K.

	Lille N=94	Edimbourg N=55	Utrecht N=68	Amsterdam N=55	p
Caractéristiques démographiques					
Age – médiane (IQR)	75 (68-81)	79 (71-85)	72 (62-77)	72 (61-82)	0,001
Sexe masculin	52 (55)	29 (53)	40 (59)	31 (56)	0,92
Antiagrégants plaquettaires	66 (70)	41 (74)	39 (57)	41 (74)	0,11
AVK	33 (35)	17 (31)	33 (48)	20 (36)	0,19
Indication aux traitements antithrombotiques					
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	34 (36)	16 (29)	24 (35)	29 (53)	0,07
Cardiopathie ischémique	31 (33)	25 (45)	15 (22)	11 (20)	0,01
Fibrillation atriale	29 (31)	35 (64)	22 (32)	18 (33)	<0,001
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	13 (14)	5 (9)	4 (6)	7 (13)	0,38
Événement thromboembolique veineux symptomatique	8 (8)	3 (5)	5 (7)	0 (0)	0,11
Prothèse valvulaire cardiaque	3 (3)	15 (27)	4 (6)	2 (4)	<0,001

Comparaison des patients exposés ou non aux traitements antithrombotiques durant le suivi

(tableau 17)

La comparaison entre les patients chez lesquels les traitements antithrombotiques étaient repris ou non à la sortie d'hospitalisation ou durant le suivi avant la survenue de tout critère de jugement n'a pas montré de facteurs associés à la décision de reprendre les traitements antithrombotiques en dehors de l'âge jeune ($p=0,02$; tableau 17).

La comparaison entre les patients ayant repris les antiagrégants plaquettaires et les patients ayant repris les traitements anticoagulants ou les deux traitements a montré que les patients chez lesquels les antiagrégants plaquettaires étaient prescrits avaient plus souvent un antécédent d'artériopathie oblitérante aux membres inférieurs ($p=0.04$) et de cardiopathie ischémique ($p=0.05$), et moins souvent un antécédent de prothèse valvulaire ($p<0.001$) et de fibrillation atriale ($p= 0.01$).

Tableau 17. Facteurs associés à la décision de reprendre les traitements antithrombotiques à la sortie ou durant le suivi, avant la survenue du critère de jugement ou avant la fin du suivi: résultats de l'analyse bivariée (Chi², test U de Mann et Whitney). Nombre de patients (%) si non spécifié différemment.
HIP: hémorragie intra-parenchymateuse

	Arrêt des traitements antithrombotiques N=145	Reprise des traitements antithrombotiques N=127	p
Caractéristiques démographiques			
Age – médiane (IQR)	76 (66-83)	72 (63-79)	0,02
Sexe masculin	84 (58)	68 (53)	0,47
Facteurs de risque vasculaire			
Intoxication alcoolique	12 (10)	12 (12)	0,68
Tabagisme	53 (42)	35 (33)	0,14
Hypertension artérielle	111 (77)	103 (81)	0,36
Diabète	25 (17)	32 (25)	0,11
Indication aux traitements antithrombotiques			
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	61 (42)	42 (33)	0,12
Cardiopathie ischémique	45 (31)	37 (29)	0,73
Fibrillation atriale	50 (34)	54 (42)	0,17
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	15 (10)	14 (11)	0,87
Thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire symptomatique	11 (8)	5 (4)	0,20
Prothèse valvulaire cardiaque	9 (6)	15 (12)	0,10
Localisation HIP*			
Non lobaire	76 (53)	77 (62)	0,16
Lobaire	66 (47)	47 (38)	

*N=266, après l'exclusion de 2 patients avec HIP multiples, 4 patients avec HIP d'origine indéterminée.

Evénements durant le suivi

Durant un suivi médian de 2,19 ans (IQR : 0,7-4,6), 90 patients (33%) ont présenté la survenue d'un évènement vasculaire majeur:

- 14 (5%) ont présenté une HIP, dont 8 (57%) fatales ;
- 28 (10%) ont présenté un infarctus cérébral, dont 8 (27%) fataux;
- 4 (1%) un AVC indéterminé dont 3 (75%) fataux;
- 15 (5%) une cardiopathie ischémique, dont 4 (27%) évènements fataux;
- 5 (2%) une artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, dont 1 (20%) fatal;
- 11 (4%) un évènement thromboembolique veineux non fatal;
- 5 (2%) un saignement majeur, dont 1 (20%) fatal ;
- 8 patients (3%) ont présenté une mort subite d'origine vasculaire présumée.

Quatre-vingt patients (29%) ont présenté une mort d'origine non vasculaire.

Au sein des 90 patients ayant présenté un évènement vasculaire majeur, 21 patients ont présenté un deuxième évènement vasculaire majeur :

- 6 (2%) ont présenté une récurrence d'HIP, dont 4 (67%) fatales
- 10 (4%) un infarctus cérébraux, dont 1 (10%) fatal
- 1 (0.5%) un AVC indéterminé fatal
- 1 (0.5%) ont présenté une cardiopathie ischémique
- 1 (0.5%) artériopathie oblitérante aux membres inférieurs
- 1 (0.5%) mort vasculaire

Le délai médian de survenue du premier évènement était de 324 jours (IQR 119-823). Les figures 8, 9 et 10 illustrent les courbes de survie concernant les évènements vasculaires majeurs, les évènements thromboemboliques, et les évènements hémorragiques.

Figure 8. Courbe de survie (Kaplan-Meier) pour la survenue d'évènement vasculaire majeur (infarctus cérébral, hémorragie cérébrale, AVC indéterminé ; cardiopathie ischémique ; artériopathie oblitérante aux membres inférieurs ; évènement thromboembolique veineux symptomatique ; saignements gastro-intestinaux ; hématome intracrânien mais extra-parenchymateux).

Analyse descriptive de la cohorte : global
Courbe de Kaplan-Meier pour le critère principale

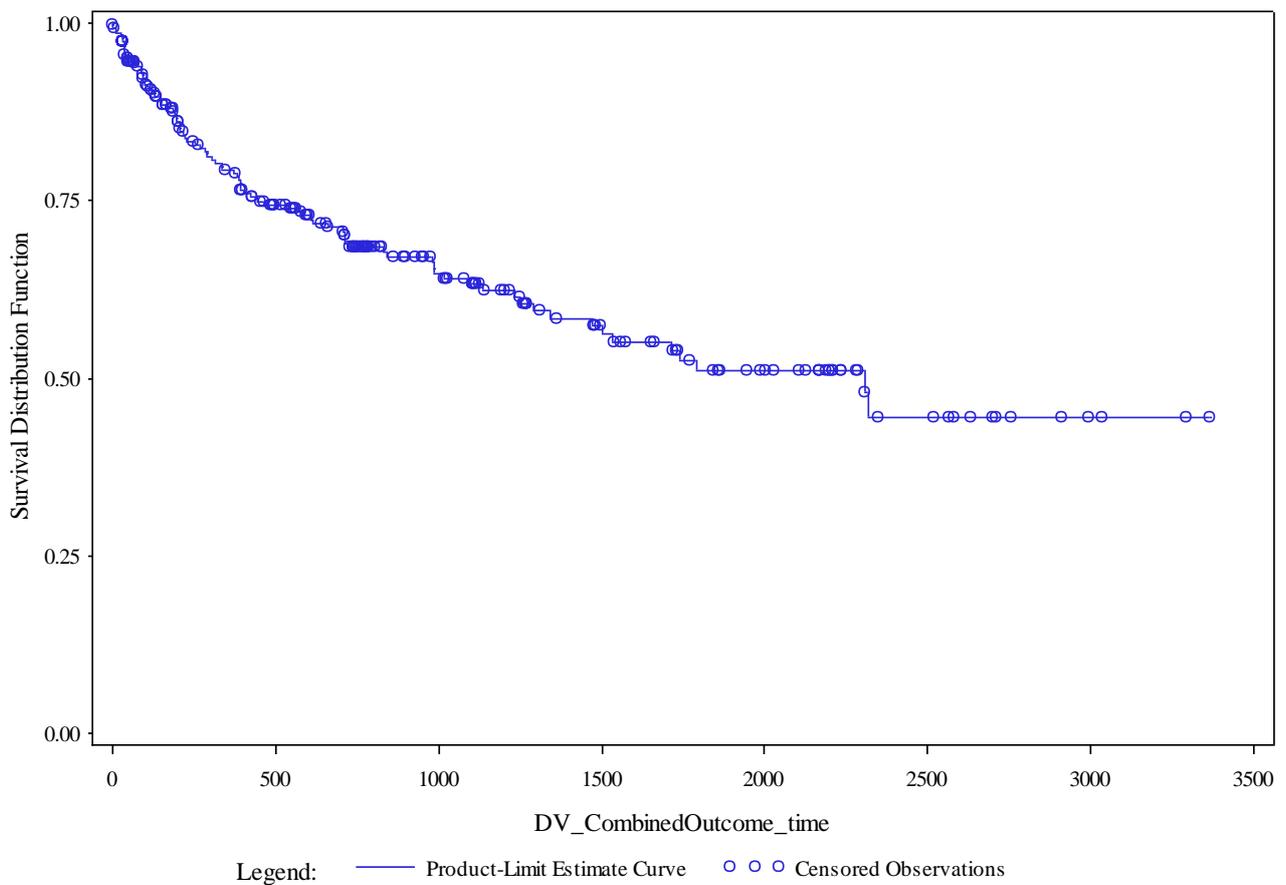


Figure 9. Courbe de survie (Kaplan-Mayer) pour la survenue d'évènement thromboembolique (infarctus cérébral; cardiopathie ischémique ; artériopathie oblitérante aux membres inférieurs ; évènement thromboembolique veineux symptomatique).

Analyse descriptive de la cohorte : global
Courbe de Kaplan-Meier pour le critère ischémique

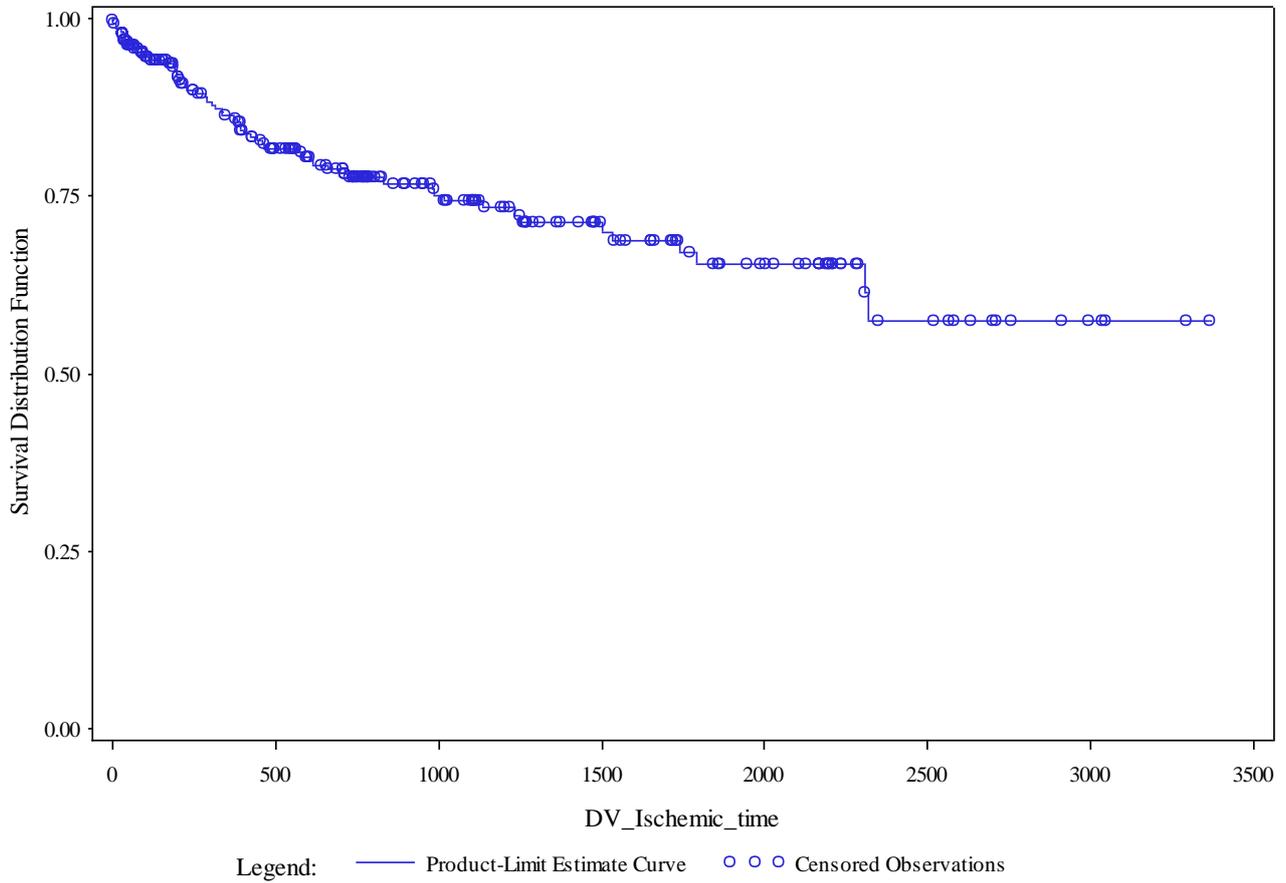
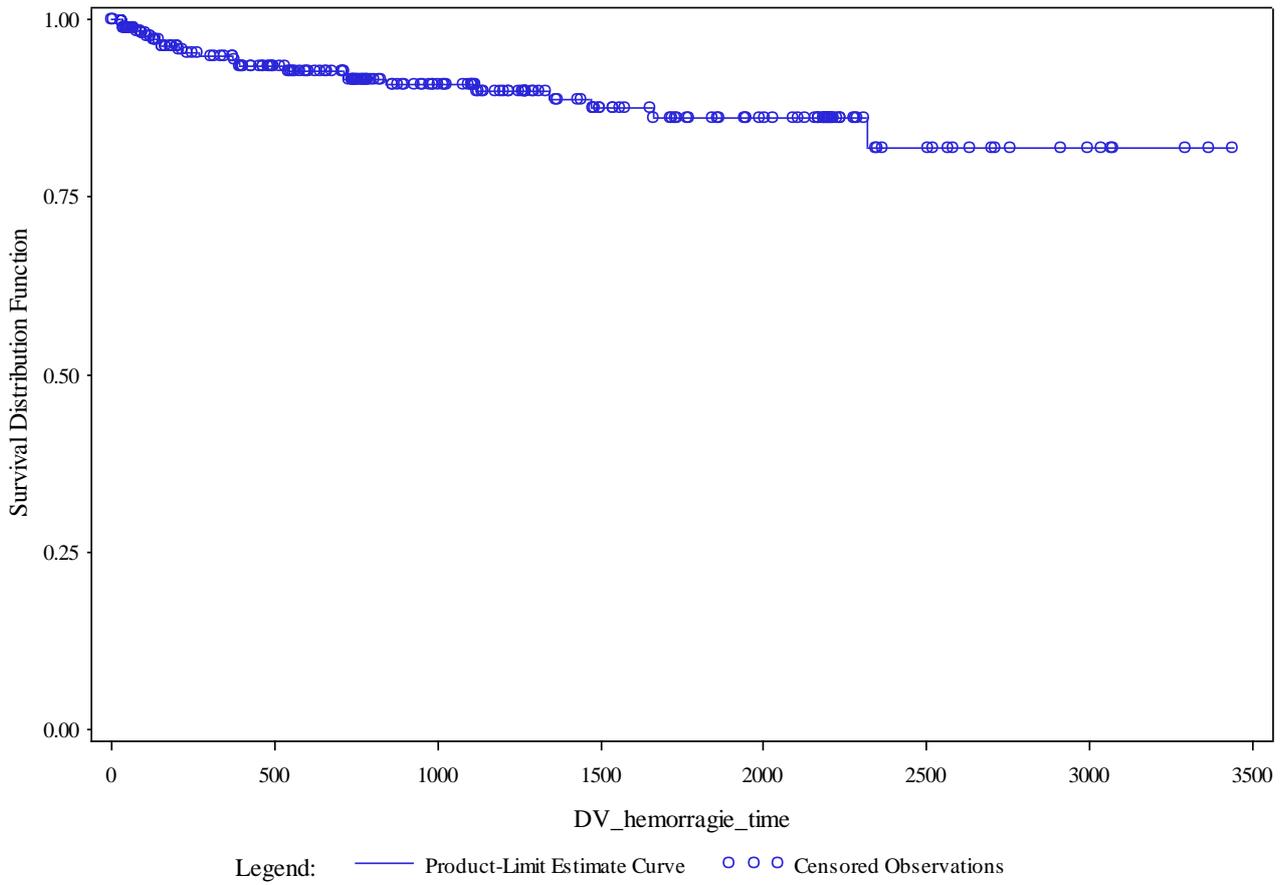


Figure 10 : Courbe de survie (Kaplan-Mayer) pour la survenue d'évènement hémorragique (hémorragie cérébrale; saignements gastro-intestinaux ; hématome intracrânien mais extra-parenchymateux).

Analyse descriptive de la cohorte : global
Courbe de Kaplan-Meier pour le critère hémorragique



Facteurs influençant la survenue des critères de jugement durant le suivi

Les résultats de l'analyse bivariée par modèle à risques proportionnels de Cox ont montré qu'aucun antécédent ou facteur de risque n'était prédictif de la survenue du critère de jugement principal (Tableau 18).

Tableau 18. Facteurs associés à la survenue du critère de jugement principal (infarctus ou hémorragie cérébrale, AVC indéterminé, cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, évènement thromboembolique veineux symptomatique, saignements majeurs et décès vasculaire): résultats de l'analyse bivariée (modèle à risques proportionnels de Cox).

HIP: hémorragie intra-parenchymateuse;

	HR (IC 95%)	p
Caractéristiques démographiques		
Age	0,99 (0,98-1,01)	0,55
Sexe masculin	1,33 (0,87-2,03)	0,18
Facteurs de risque vasculaire		
Intoxication alcoolique	0,45 (0,19-1,04)	0,06
Tabagisme	0,85 (0,51-1,40)	0,52
Hypertension artérielle	0,82 (0,50-1,35)	0,44
Diabète	1,18 (0,71-1,96)	0,53
Indication aux traitements antithrombotiques		
Antécédent d'infarctus cérébral ou AIT	0,89 (0,58-1,38)	0,62
Cardiopathie ischémique	1,15 (0,73-1,81)	0,54
Fibrillation atriale	1,18 (0,78-1,79)	0,44
Artériopathie oblitérante aux membres inférieurs	1,48 (0,79-2,80)	0,22
Évènement thromboembolique veineux symptomatique	1,06 (0,46-2,43)	0,89
Prothèse valvulaire cardiaque	1,33 (0,69-2,56)	0,40

L'impact des traitements antithrombotiques sur la survenue des différents critères de jugement est montré dans le tableau 19 : la reprise des traitements antithrombotiques (antiagrégants plaquettaires et/ou anticoagulants) au moment de la sortie ou avant la survenue de l'évènement n'était pas prédictive de la survenue du critère de jugement principal, ni de la survenue d'évènements hémorragiques. En revanche, les patients chez lesquels les antiagrégants plaquettaires étaient repris présentaient une augmentation du risque de survenue d'évènements thromboemboliques durant le suivi. L'ajustement de l'analyse sur le centre d'inclusion des patients n'a pas modifié les résultats.

Tableau 19. Facteurs associés à la survenue des critères de jugement principal et secondaires : impact de la reprise des traitements antithrombotiques. Résultats de l'analyse bivariée (modèle à risques proportionnels de Cox) stratifiée sur le centre d'inclusion.

AAP : antiagrégants plaquettaires ; AVK : antagonistes de la vitamine K;

Variable entré dans le modèle	N de patients année (N évènements)	HR (IC95%)	p
Survenue du critère de jugement principal (N=90)			
<i>(Infarctus cérébral ou hémorragie cérébrale, AVC indéterminé, cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, évènement thromboembolique veineux symptomatique, saignement majeur, décès vasculaire)</i>			
<i>Reprise des traitements antithrombotiques</i>			
<i>Non</i>	323 (48)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	280 (42)	1,19 (0,75-1,90)	0,46
<i>Reprise des AAP</i>			
<i>Non</i>	419 (60)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	184 (30)	1,40 (0,87-2,26)	0,16
<i>Reprise des AVK</i>			
<i>Non</i>	493 (75)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	110 (15)	0,92 (0,52-1,62)	0,77
Survenue du premier évènement thromboembolique (N=60)			
<i>(Infarctus cérébral, cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante aux membres inférieurs, évènement thromboembolique veineux symptomatique)</i>			
<i>Reprise des traitements antithrombotiques</i>			
<i>Non</i>	336 (30)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	288 (30)	1,55 (0,87-2,77)	0,14
<i>Reprise des AAP</i>			
<i>Non</i>	434 (37)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	190 (23)	1,95 (1,09-3,50)	0,02
<i>Reprise des AVK</i>			
<i>Non</i>	511 (50)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	113 (10)	0,97 (0,48-1,96)	0,93
Survenue du premier évènement hémorragique (N= 24)			
<i>(hémorragie cérébrale, hémorragie intracrânienne, saignement majeur)</i>			
<i>Reprise des traitements antithrombotiques</i>			
<i>Non</i>	343 (12)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	393 (12)	1,01 (0,41-2,45)	0,98
<i>Reprise des AAP</i>			
<i>Non</i>	475 (19)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	261 (5)	0,56 (0,20-1,59)	0,28
<i>Reprise des AVK</i>			
<i>Non</i>	579 (17)	Variable de Référence	
<i>Oui</i>	157 (7)	1,50 (0,60-3,74)	0,39

Discussion

Les traitements antithrombotiques étaient recommencés à la sortie chez environ 26% des patients victimes d'HIP ayant une fibrillation atriale ou un antécédent thromboembolique, et cette proportion augmentait à 45% durant le suivi (avant survenue de tout évènement vasculaire). Les traitements antithrombotiques étaient repris en proportions différentes dans les 4 cohortes, à la sortie (Lille 18% ; Lothian 14% ; Utrecht 50%, Amsterdam 20% ; $p < 0.001$), tout comme durant le suivi (Lille 49% ; Lothian 16% ; Utrecht 76% ; Amsterdam 36% ; $p < 0.001$). Aucun antécédent ou facteurs de risque vasculaire n'était prédictif de la survenue d'évènements vasculaires majeurs (évènements ischémiques, hémorragiques ou décès vasculaire). La reprise des traitements antithrombotiques n'influçait pas la survenue d'évènements vasculaires majeurs, ni d'évènements hémorragiques. En revanche, les patients chez lesquels les antiagrégants plaquettaires étaient recommencés présentaient un risque de survenue d'évènement ischémique augmenté (HR : 1,95 ; IC 95% : 1,09-3,50 ; $p = 0,02$).

Les points forts de notre étude sont la large cohorte de 272 patients provenant de 4 cohortes européennes permettant d'explorer la pratique au sein de différents centres Européens, avec un suivi supérieur à deux ans. Selon les recommandations sur les études observationnelles, les caractéristiques de certaines cohortes les rendent représentatives de la population : la cohorte d'Edimbourg est un registre de population et la cohorte française a des caractéristiques similaires aux caractéristiques du registre de population dijonnais. Les patients inclus dans les différentes cohortes présentaient des différences, mais ces différences ne peuvent expliquer la différente décision concernant la reprise des traitements antithrombotiques. A cause du caractère observationnel de l'étude, il existe probablement un biais d'indication : bien que le risque thromboembolique était probablement similaire, comme montré par la comparaison entre les patients ayant repris ou pas les traitements antithrombotiques, on ne peut pas exclure que la reprise

des traitements antithrombotiques était plus fréquente chez les patients à plus faible risque hémorragique. L'utilisation du score HASBLED (55) dans ce cadre aurait pu être utile pour vérifier cette hypothèse, mais les variables nécessaires n'étaient pas disponibles dans toutes les cohortes.

La deuxième partie de cette étude multicentrique européenne confirme la variation dans la pratique au sein des différents centres. Cette différence, déjà observée à la sortie, se maintient au cours du suivi. La proportion de patients chez lesquels les traitements antithrombotiques sont recommencés augmente à distance de l'HIP, mais reste relativement faible (45%) malgré l'absence d'arguments pour une augmentation franche du risque de récurrence hémorragique (39-44, 46-48, 53). Des proportions similaires ont été récemment observées dans une étude de population Suédoise, qui a décrit une proportion de reprise d'antithrombotiques à un an de l'HIP d'environ 50% chez les patients ayant une fibrillation atriale, et de seulement 20% environ chez les patients n'ayant pas de fibrillation atriale (56).

Notre étude a montré l'absence d'impact de la reprise des traitements antithrombotiques sur le risque de survenue d'hémorragie cérébrale ou de saignements majeurs. Les mêmes résultats ont été obtenus quel que soit le traitement antithrombotique repris (anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire). Récemment, les études ayant porté sur la question de la reprise des AVK ou anticoagulants chez les victimes d'une HIP avec une fibrillation atriale ont également montré l'absence d'augmentation du risque hémorragique chez ces patients, et, dans certaines études, une réduction significative du risque de survenue d'évènement thromboembolique chez les patients ayant repris le traitement par anticoagulants (48). Notre étude n'a pas montré une réduction du risque thromboembolique chez les patients ayant repris les traitements antithrombotiques, probablement à cause du plus faible profil de risque de nos patients ou d'un manque de puissance statistique. Chez les patients ayant repris les antiagrégants plaquettaires, nous avons même observé une augmentation du risque d'évènement thromboembolique. Une possible explication serait une mauvaise utilisation des antithrombotiques avec une prescription d'antiagrégants plaquettaires chez

des patients qui auraient bénéficié plutôt de la reprise d'anticoagulants. Néanmoins, les résultats de la comparaison entre les patients ayant repris les antiagrégants plaquettaires vs les anticoagulants ou les deux traitements n'a pas montré de différences susceptibles d'appuyer cette hypothèse. Une étude Allemande avait aussi montré une augmentation du risque de survenue d'AVC de tout type (hémorragique ou ischémique) en cas de reprise des traitements antithrombotiques, mais uniquement chez les survivants d'une hémorragie profonde (42). Ces résultats pourraient être expliqués par la prescription des antiagrégants plaquettaires chez des patients à très haut risque, avec un possible biais de sélection.

Conclusion

Les résultats préliminaires de cette étude observationnelle montrent que la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP chez des patients ayant une fibrillation atriale ou un antécédent thromboembolique ne semble pas associée à une augmentation du risque hémorragique, ni à une réduction significative du risque d'évènement vasculaire majeure, et suggèrent qu'il existerait actuellement une sous-utilisation des traitements antithrombotiques après une HIP.

L'analyse sera complétée par la réalisation d'un modèle multivarié, afin d'ajuster les résultats sur d'éventuelles variables confondantes (notamment l'âge, et certains antécédents comme la fibrillation atriale).

CONCLUSIONS GENERALES ET

PERSPECTIVES

Nos résultats suggèrent que les hémorragies cérébrales ne doivent pas être considérées comme une seule entité. Les différentes vasculopathies sous-jacentes semblent avoir une sensibilité différente aux traitements antithrombotiques : nous avons montré un impact des AVK sur le volume chez les patients ayant une HIP non lobaire, alors que chez les patients avec une HIP lobaire le volume était similaire entre les deux groupes. De façon similaire, l'impact des traitements antithrombotiques et en particulier des antiagrégants plaquettaires sur l'apparition de nouvelles microhémorragies cérébrales est différent en fonction de la localisation de l'HIP, et semble être significatif uniquement chez les patients ayant une HIP non lobaire, ce qui suggère une sensibilité particulière de la maladie des artères perforantes profondes aux traitements antithrombotiques.

Les microhémorragies cérébrales pourraient aider les cliniciens à gérer la prévention secondaire chez les survivants d'une HIP, et devraient donc être prises en compte comme marqueurs secondaires dans les essais randomisés en cours concernant la reprise des traitements antithrombotiques après une HIP, décision qui reste à ce jour encore un dilemme. Nous avons montré un faible taux de reprise des traitements antithrombotiques au sein de 5 cohortes européennes d'HIP, et surtout une large variabilité dans la pratique entre les différentes cohortes. Notre étude observationnelle, comme par ailleurs d'autres études observationnelles dédiées aux patients ayant une fibrillation atriale, ont pour autant montré l'absence d'arguments pour une majoration du risque hémorragique conséquent à la reprise des traitements antithrombotiques chez ces patients.

Nos résultats, uniquement issus de cohortes observationnelles, soulignent la nécessité de réaliser des essais randomisés visant à répondre à ce dilemme fréquemment rencontré par le

clinicien. Une étude randomisée est actuellement en cours en Grande-Bretagne et est coordonnée par le Prof. Rustam Al-Shahi Salman de l'université d'Edimbourg (the Restart of Stop Antithrombotics Randomized Trial [RESTART]; <http://www.RESTARTtrial.org>; ISRCTN71907627). Le volet français de cette étude (RESTART-Fr, PHRC Interrégional 2014) démarrera en France en janvier 2016. Un projet similaire est également en cours en Norvège. L'étude RESTART est une étude prospective, randomisée, multicentrique, en ouvert avec évaluation du critère de jugement principal en aveugle du groupe de randomisation. Son objectif de comparer l'effet de deux stratégies de prise en charge : prescription versus non prescription d'antiagrégants plaquettaires sur le risque de récurrence hémorragique cérébrale chez les patients ayant un antécédent d'hémorragie cérébrale spontanée (HIP) survenue sous antithrombotiques (anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires) prescrits pour la prévention d'un événement thromboembolique, sur une période de suivi de 2 ans.

Mon implication personnelle dans ce projet sera de réaliser les inclusions des patients pris en charge dans mon hôpital de rattachement, l'Hôpital Saint Philibert au sein du Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille.

REFERENCES

- (1) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van dT, I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010 Feb;9:167-176.
- (2) Hemphill JC, III, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001 Apr;32:891-897.
- (3) Thompson BB, Bejot Y, Caso V, et al. Prior antiplatelet therapy and outcome following intracerebral hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 2010 Oct 12;75:1333-1342.
- (4) Bejot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboule C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain* 2013 Feb;136:658-664.
- (5) Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006 Apr 25;66:1182-1186.
- (6) Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology* 2008 Sep 30;71:1084-1089.
- (7) Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004 Sep 28;63:1059-1064.
- (8) Steiner T, Al-Shahi SR, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014 Oct;9:840-855.
- (9) 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 Apr 21;72:1397-1402.
- (10) Toyoda K, Okada Y, Minematsu K, et al. Antiplatelet therapy contributes to acute deterioration of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2005 Oct 11;65:1000-1004.
- (11) Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol* 2007 Jun;6:487-493.
- (12) Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009 Feb;8:165-174.
- (13) Cordonnier C, Al-Shahi SR, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007 Aug;130:1988-2003.
- (14) Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004 Jun;35:1415-1420.

- (15) Jeon SB, Kang DW, Cho AH, et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *J Neurol* 2007 Apr;254:508-512.
- (16) Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003 Oct;34:2459-2462.
- (17) Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke* 2010 Jun;41:1222-1228.
- (18) Brown MM. Identification and management of difficult stroke and TIA syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Apr;70 Suppl 1:I17-I22.
- (19) Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, et al. Intra-cerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neurol* 2009 Feb;256:198-202.
- (20) Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol* 1996;36:268-272.
- (21) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987 Aug;149:351-356.
- (22) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013 Aug;12:822-838.
- (23) Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009 Jan;40:94-99.
- (24) von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007 Oct 20;370:1453-1457.
- (25) Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Higher ambulatory blood pressure relates to new cerebral microbleeds: 2-year follow-up study in lacunar stroke patients. *Stroke* 2013 Apr;44:978-983.
- (26) Akoudad S, Darweesh SK, Leening MJ, et al. Use of coumarin anticoagulants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014 Nov;45:3436-3439.
- (27) Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011 Mar;42:656-661.
- (28) Goos JD, Henneman WJ, Sluimer JD, et al. Incidence of cerebral microbleeds: a longitudinal study in a memory clinic population. *Neurology* 2010 Jun 15;74:1954-1960.

- (29) Mackey J, Wing JJ, Norato G, et al. High rate of microbleed formation following primary intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2015 Aug 26.
- (30) Chen YW, Gurol ME, Rosand J, et al. Progression of white matter lesions and hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2006 Jul 11;67:83-87.
- (31) Gregoire SM, Brown MM, Kallis C, Jager HR, Yousry TA, Werring DJ. MRI detection of new microbleeds in patients with ischemic stroke: five-year cohort follow-up study. *Stroke* 2010 Jan;41:184-186.
- (32) van Dooren M, Staals J, de Leeuw PW, Kroon AA, Henskens LH, van Oostenbrugge RJ. Progression of brain microbleeds in essential hypertensive patients: a 2-year follow-up study. *Am J Hypertens* 2014 Aug;27:1045-1051.
- (33) Dequatre-Ponchelle N, Henon H, Pasquini M, et al. Vitamin K antagonists-associated cerebral hemorrhages: what are their characteristics? *Stroke* 2013 Feb;44:350-355.
- (34) Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1995 Dec 14;333:1581-1587.
- (35) Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke* 1996 Aug;27:1304-1305.
- (36) Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med* 2004 Apr 26;164:880-884.
- (37) Kase CS, Robinson RK, Stein RW, et al. Anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 1985 Jul;35:943-948.
- (38) Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, et al. Location and outcome of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care* 2006;5:197-201.
- (39) Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, MacWalter RS, Doney AS. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2010 Nov;41:2606-2611.
- (40) Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006 Jan 24;66:206-209.
- (41) Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010 Aug 24;75:693-698.
- (42) Weimar C, Benemann J, Terborg C, Walter U, Weber R, Diener HC. Recurrent stroke after lobar and deep intracerebral hemorrhage: a hospital-based cohort study. *Cerebrovasc Dis* 2011;32:283-288.
- (43) Chong BH, Chan KH, Pong V, et al. Use of aspirin in Chinese after recovery from primary intracranial haemorrhage. *Thromb Haemost* 2012 Feb;107:241-247.

- (44) Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008 Oct;65:1313-1318.
- (45) Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol* 2012 Jan;28:33-39.
- (46) Gathier CS, Algra A, Rinkel GJ, van der Worp HB. Long-term outcome after anticoagulation-associated intracerebral haemorrhage with or without restarting antithrombotic therapy. *Cerebrovasc Dis* 2013;36:33-37.
- (47) Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJ. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002 Jul 23;59:205-209.
- (48) Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GY. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2015 Aug 11;132:517-525.
- (49) van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015;16:393.
- (50) Morgenstern LB, Hemphill JC, III, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2010 Sep;41:2108-2129.
- (51) Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJ, et al. Variation in restarting antithrombotic drugs at hospital discharge after intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2014 Sep;45:2643-2648.
- (52) Charidimou A, Wilson D, Shakeshaft C, et al. The Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke study (CROMIS-2): rationale, design, and methods. *Int J Stroke* 2015 Oct;10 Suppl A100:155-161.
- (53) Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009 May 30;373:1849-1860.
- (54) Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001 Jun 13;285:2864-2870.
- (55) Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006 Nov;130:1390-1396.
- (56) Pennlert J, Asplund K, Carlberg B, et al. Antithrombotic Treatment Following Intracerebral Hemorrhage in Patients With and Without Atrial Fibrillation. *Stroke* 2015 Aug;46:2094-2099.

Annexe 1

Résumés des communications orales ou affichées issues la thèse

PRospective Evaluation for the REstart or SToP Antithrombotics Randomised Trial (PRE-RESTART).

M. Pasquini (1,2), C.J.J. van Asch (3), N. Samarasekera (4), C. Cordonnier (1), C.J.M. Klijn (3), R. Al-Shahi Salman (4).

European Stroke conference. Londres, May 28 - 31, 2013.

(1) EA 1046, Univ Lille Nord de France, Department of Neurology, France

(2) Université Catholique de Lille, Department of Neurology, France

(3) Department of Neurology and Neurosurgery, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

(4) Division of Clinical Neurosciences, School of Clinical Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom

Background: The proportion of patients taking antithrombotic drugs at the time of spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH) seems to be increasing over time, but whether to restart these drugs after ICH is unknown.

Objective: To compare the proportions of patients who took antithrombotic drugs when admitted with ICH and when discharged in three European countries.

Methods: We compared the proportions and characteristics of patients taking antithrombotic drugs in two hospital-based cohorts (Lille, France, n=542; Utrecht, The Netherlands, n=390) and one community-based study (Lothian, Scotland, n=137).

Results: Overall, at the time of ICH 298 (28%) patients took antiplatelet agents (APA), 155 (14%) took vitamin K antagonists (VKA) and 25 (2%) took both APA and VKA. Patients taking antithrombotic drugs were significantly older (median age 77 [IQR 15] vs 64 [IQR 24] years; $p<0.001$) and were more likely to be hypertensive (78% vs 47%; $p<0.001$). The anatomical distribution of ICH differed among the two groups ($p<0.05$) with a slight increase of cerebellar ICH in patients with antithrombotic drugs (13% vs 8%; $p=0.004$). The proportion of patients taking antithrombotic drugs was similar in the three countries (Lille 43%, Lothian 46%, Utrecht 46%; $p=0.74$), but the proportion of patients taking VKA differed (Lille 12%, Utrecht 19%, Lothian 11%; $p=0.01$). Among the patients who survived and had a pre-ICH indication for antithrombotic drugs, the proportions restarting antithrombotic drugs differed between the three countries (Lille 19%, Utrecht 45%, Lothian 15%; $p<0.001$).

Conclusion: Almost half of patients had been taking antithrombotic drugs until their ICH, but the proportion of survivors who restart these drugs differs between three European countries. This variation suggests clinical equipoise about what to do in this situation, which will be addressed in the REstart or SToP Antithrombotics Randomised Trial (www.RESTARTtrial.org).

Characteristics associated with antithrombotic drugs prescription after ICH

M. Pasquini (1,2), N. Samarasekera (3), C. van Asch (4), C.J.M. Klijn (4), R. Al-Shahi Salman (3), C. Cordonnier (1).

European Stroke conference. Londres, May 28 - 31, 2013.

(1) EA 1046, Univ Lille Nord de France, Department of Neurology, France

(2) Université Catholique de Lille, Department of Neurology, France

(3) Division of Clinical Neurosciences, School of Clinical Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom

(4) Department of Neurology and Neurosurgery, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

Background: Almost half of the patients with spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH) are on antithrombotic (AT) drugs when they present. Characteristics of survivors and of the sub-group who restart AT drugs are uncertain.

Objective: To describe frequencies and characteristics of patients taking AT drugs who survived 1 month after ICH, and identify factors associated with restarting AT drugs.

Methods: In 2 hospital-based cohorts (Lille, France, n=542; Utrecht, The Netherlands, n=390) and 1 community-based study (Lothian, Scotland, n=137), we analysed (a) characteristics of 1-month survivors of ICH who had been on AT drugs at the time of ICH and (b) characteristics of survivors associated with restarting AT drugs.

Results: 478 patients experienced ICH while on AT drugs. The main reasons for prescribing AT drugs were atrial fibrillation (n=145), previous ischaemic stroke/TIA (IS/TIA; n=154) or ischaemic heart disease (n=113), but 81 patients (17%) had taken AT drugs for primary prevention. Two-hundred and fifty (52%) patients survived 1 month. Survivors were younger (median age: 75 [IQR 65-82] vs 79 [IQR 70-84] years; p=0.001) and their ICH locations were more frequently cerebellar (18% vs 8%; p=0.002) and less frequently deep (38% vs 48%; p=0.03). AT drugs were restarted in 61 (31%) of the 199 survivors at discharge who had a pre-ICH indication, but ICH location did not influence this decision (p=0.25). In logistic regression, restarting AT drugs was more likely in patients with a history of hypertension (relative risk [RR] 3.2, 95% confidence interval [CI] 1.3 to 8.3) and less likely in patients with previous IS/TIA (RR 0.5, 95% CI 0.2 to 0.9).

Conclusion: AT drugs were restarted in one third of ICH survivors and appeared to be influenced by some patient characteristics. Whether restarting AT drugs is beneficial or not is unknown, and will be addressed in the REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial (www.RESTARTtrial.org).

Reprise d'un traitement antithrombotique après une hémorragie cérébrale spontanée : résultat d'une étude européenne observationnelle.

M. Pasquini (1,2), C.J.J. van Asch (3), N. Samarasekera (4), C.J.M. Klijn (3), R. Al-Shahi Salman (4), C. Cordonnier (1).

Société Française Neuro-Vasculaire. Paris, 20-22 Novembre 2013

(1) EA 1046, Univ Lille Nord de France, Service de Neurologie, France

(2) Université Catholique de Lille, Service de Neurologie, France

(3) Department of Neurology and Neurosurgery, Rudolf Magnus Institute of Neuroscience, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

(4) Division of Clinical Neurosciences, School of Clinical Sciences, University of Edinburgh, United Kingdom

Introduction : Chez les survivants d'une hémorragie cérébrale intra-parenchymateuse (HIP) qui avaient un traitement antithrombotique (TA) préalable, les facteurs influençant la reprise du TA sont inconnus. Au sein de 3 cohortes européennes, l'objectif était de comparer les proportions et les profils des patients présentant une HIP spontanée sous TA pour lesquelles le TA était repris à la sortie.

Méthodes : nous avons comparé les caractéristiques et les proportions de patients sous TA, lors de la survenue de l'HIP, et à la sortie chez les survivants ayant une indication formelle (prévention secondaire ou fibrillation atriale), au sein de 2 cohortes hospitalières (France, n=542; Pays Bas, n=390) et d'un registre de population (Ecosse, n=137). Nous avons ensuite identifié les caractéristiques associées à la reprise du TA par régression logistique.

Résultats : 478 (44%) patients avaient un TA lors de l'HIP: comparés à ceux sans TA, ils étaient plus âgés (âge médian [IQR]: 77 [68-83] vs 64 [53-77] ans; $p<0.001$), plus souvent hypertendus (78% vs 47%; $p<0.001$), ils avaient une hémorragie plus souvent cérébelleuse (13% vs 8%; $p=0.008$) et moins souvent profonde (43% vs 49%; $p=0.04$), et une mortalité plus élevée (47% vs 32%; $p<0.001$). La proportion de patients sous TA était similaire dans les 3 pays ($p=0.74$). Le TA était recommencé chez 61(31%) des 199 survivants ayant une indication, mais en proportions différentes dans les 3 pays (France 19%, Pays Bas 45%, Ecosse 15%; $p<0.001$). Les patients sortant sous TA étaient plus souvent hypertendus (RR 3,2; 95%IC 1.3-8.3) et avaient moins souvent un antécédent ischémique cérébral (RR 0,5; 95%IC 0.2-0.9).

Conclusion : Le TA était recommencé chez un tiers des survivants d'une HIP spontanée ayant une indication formelle, mais la proportion de patients chez qui le TA était recommencé était différente dans les 3 pays européens. La décision de recommencer est influencée par certaines caractéristiques

des patients, mais le rapport bénéfice/risque de la reprise d'un TA après une HIP reste inconnu. Ceci indique la nécessité d'un essai randomisé (www.RESTARTtrial.org).

Antithrombotic Drugs Use After Spontaneous Intracerebral Haemorrhage And Appearance Of New Microbleeds: Results From An Observational Cohort Study

Marta Pasquini MD (1, 2), Marije R. Benedictus MSc (3), Gregoire Boulouis MD (1), Costanza Rossi MD PhD (1), Nelly Dequatre-Ponchelle MD (1), Charlotte Cordonnier MD PhD (1)

European Stroke Organisation Conference. Glasgow 17-19 Avril 2014.

- (1) University of Lille, INSERM U 1171, Department of neurology, CHU Lille, France ;
- (2) Université Catholique de Lille, Department of Neurology (France).
- (3) Alzheimer centre and Department of Neurology and Department of Epidemiology and biostatistics, Neuroscience Campus Amsterdam, VU University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Background: In patients with intracerebral haemorrhage (ICH), brain microbleeds (BMB) may interact with antithrombotic drugs and increase the risk of future ICH recurrence. We aimed to identify predictors of new BMB in ICH patients.

Methods: Observational prospective cohort of 168 ICH survivors who underwent 1.5T MRI after admission and during follow-up [median delay between first and last MRIs 3.4 (IQR 1.4-4.7) years]. We used multivariable logistic regression in overall population, and then stratified by the index ICH location (58 lobar ICH vs 103 non lobar ICH, excluding patients with multiple ICH or unclassifiable ICH location).

Results: 89 (53%) patients had BMB at baseline, and 80 (48%) exhibited new BMB during follow-up. The use of antiplatelet agents during follow-up was associated with the appearance of new BMB (OR 2.16; 95%CI 1.07-4.28). When stratifying by index ICH location, this association was only found in non-lobar ICH (OR 2.84; 95%CI 1.06-7.61). Radiological independent predictors of new BMB were: presence of old macro-haemorrhagic lesions (outside the index ICH) on the first MRI (OR 6.87; 95%CI 2.10-22.48), and progression of cortical atrophy (OR 2.36; 95%CI 1.04-5.35). In the subgroup of lobar ICH, new BMB were associated with the appearance of new macro-haemorrhagic lesions (OR 13.46; 95%CI 1.37-132.48).

Conclusions: New BMB frequently appeared during follow-up and antithrombotic drugs were especially relevant in non lobar ICH. Interestingly, new BMB were markers of an underlying evolving process (new macro-haemorrhagic lesions and progression of cortical atrophy) suggesting their impact on functional outcome including cognition.

Apparition des nouvelles microhémorragies au décours d'une hémorragie cérébrale :

influence de la vasculopathie sous-jacente.

M Pasquini (1, 2), MR. Benedictus (3), G Boulouis (1), C Rossi (1), N Dequatre-Ponchelle, MD, C Cordonnier (1)

Société Française Neuro-Vasculaire. Paris, 25-26 Novembre 2015

(1) Université de Lille, INSERM U 1171, Service de neurologie, CHU Lille, France ;

(2) Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille, Hôpital Saint Philibert
Service de Neurology.

(3) Alzheimer center and Department of Neurology, Neuroscience Campus Amsterdam, VU
University Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands

Introduction: Chez les victimes d'une hémorragie cérébrale (HC), les facteurs associés à l'apparition de nouvelles microhémorragies pourraient varier en fonction de la vasculopathie sous-jacente à l'origine de l'HC. Notre objectif était d'identifier les facteurs associés à l'apparition de nouvelles microhémorragies et d'étudier l'influence possible de la localisation de l'HC initiale.

Méthodes: Nous avons inclus 168 survivants à 6 mois d'une HC provenant d'une cohorte observationnelle prospective et consécutive, et ayant bénéficié d'une IRM cérébrale 1.5T lors de la survenue de l'HC et durant le suivi. Le délai médian (IQR) entre les deux IRM cérébrales était de 3,4 (1,4-4,7) ans. Nous avons réalisé une régression logistique ajustée secondairement sur l'âge, le sexe et le délai entre les deux IRM. Nous avons répété la même analyse en stratifiant les patients en fonction de la localisation de l'HC initiale (58 patients avec HC lobaire ; 103 avec HC non lobaire, après exclusion des patients ayant des HC multiples ou de localisation non classifiable).

Résultats: lors de l'HC, 89 (53%) patients présentaient des microhémorragies, et 80 (48%) ont développé des microhémorragies durant le suivi. La présence sur la première IRM de : au moins une microhémorragie (aOR 2,3; IC 95% 1,2-4,3), de microhémorragie en position mixte, lobaire et profonde (aOR 3,7; IC 95% 1,7-8,3) et de séquelles de macrohémorragies > 15mm (aOR 6,6; IC 95% 2,7-16,4), étaient associées à l'apparition de nouvelles microhémorragies. Chez les patients avec HC non lobaire, l'apparition de microhémorragies était associée à l'utilisation d'un traitement antithrombotique durant le suivi (aOR 2,9 ; IC 95% 1,1-7,3) et avec l'apparition de lacunes (aOR: 2,9; IC 95% 1,04-7,8). Chez les patients avec HC lobaire, l'apparition de microhémorragies était associées à l'apparition de macrohémorragie (aOR 9,8; IC 95% 1.1-88.8).

Discussion : Les facteurs associés à l'apparition de microhémorragies varient en fonction de la localisation de l'HC. L'impact différent des antithrombotiques en fonction de la localisation de l'HC suggère une sensibilité aux antithrombotiques différente en fonction de la vasculopathie sous-jacente.

Annexe II
Articles scientifiques issus la thèse