



**HAL**  
open science

# Modalités de surveillance, cinétique et efficacité de l'héparine non fractionnée au cours des procédures d'embolisation d'anévrismes intracrâniens

Matthieu Miclo

► **To cite this version:**

Matthieu Miclo. Modalités de surveillance, cinétique et efficacité de l'héparine non fractionnée au cours des procédures d'embolisation d'anévrismes intracrâniens. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01320701

**HAL Id: dumas-01320701**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01320701>**

Submitted on 24 May 2016

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

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

**UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS**

ANNEE 2016

N° 2016 - 3

**MODALITES DE SURVEILLANCE, CINETIQUE ET EFFICACITE DE  
L'HEPARINE NON FRACTIONNEE AU COURS DES PROCEDURES  
D'EMBOUSATION D'ANEVRYSMES INTRACRANIENS**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)  
SPECIALITE ANESTHESIE – REANIMATION

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT  
LE 26 JANVIER 2016

PAR

**MONSIEUR MATTHIEU MICLO**

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND  
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB  
Monsieur le Docteur Bertrand ROUSSEL

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE







## **REMERCIEMENTS**

A mon Maître et Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef du service « Anesthésie-Réanimation »

Co-chef du Pôle « Anesthésie-Réanimation, médecine d'urgence »

*Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.*

*Je vous remercie pour la qualité de l'enseignement en Anesthésie et Réanimation dont j'ai pu bénéficier tout au long de mon cursus.*

*Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*



A mon maître,

**Monsieur le Professeur Hervé DERAMOND**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Chef du Pôle Imagerie au CHU d'AMIENS

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour votre disponibilité et pour votre gentillesse.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*





A mon Maître et Directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
(Anesthésie-Réanimation)

*Vous m'avez fait l'honneur de m'encadrer pour ce travail.*

*Merci pour votre encadrement, vos conseils et votre disponibilité tout au long de la réalisation de ce travail. Merci pour la qualité de formation en Anesthésie-Réanimation que vous m'avez prodigué tout au long de mon cursus.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*



A mon Maître,

**Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB**

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier  
Anesthésiologie Réanimation, Médecine d'Urgence

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour votre savoir et pour votre enseignement clinique que j'ai pu recevoir durant mes gardes dans le service.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance*



A mon Maître,

**Monsieur le Docteur Bertrand ROUSSEL**

Praticien Hospitalier

Hématologie Biologique

Chef du Pôle « Biologie, Pharmacie et Santé des Populations »

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour votre disponibilité et pour vos connaissances dont j'ai pu profiter dans le cadre de ce travail.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance*



A Virginie, *nous nous sommes rencontrés au travail puis avons appris à nous connaître et nous ne sommes plus quittés, merci d'être à mes côtés et de croire en moi. Je t'aime profondément même si je ne te le dis pas assez. A ce que l'avenir nous réserve.*

A mes parents, *merci de votre soutien au long de toutes ces années, sans vous je n'en serai pas arrivé là. Ce travail marque enfin le point final de mes études. Merci d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.*

A mon frère, Julien, *avec qui j'ai partagé tant de joies et de bagarres fraternelles... Tu crois enfin en toi, ne doute plus, nous sommes tous fiers de toi.*

A ma famille, ma tante, mon oncle, mes grandes mères, mes grands-pères partis trop tôt, *j'espère vous avoir rendus fiers de moi.*

A Cindia, *tu as été un binôme incroyable durant toutes ces années, merci pour ton amitié indéfectible. Tu seras un médecin sans pareil. Ne doutes jamais de cela.*

A mes amis de la fac, Damien, Bastien, Antoine, Arnaud, *merci d'avoir rendu ces longues années studieuses plus agréables.*

A Emmanuelle et Jérémie, *c'est avec vous que j'ai passé le plus de temps à apprendre au lit du malade, merci de m'avoir supporté durant tout ce temps, merci pour votre compagnonnage, merci de votre amitié. J'espère que nous garderons ce lien qui nous unis pendant de longues années.*

A mes co-internes, Amandine, Thomas, Stéphane, Julien, Abdel, Cécile, Diane et Kahina, *nous avons passé ensemble presque 5 années à nous former à la meilleure des spécialités médicales, merci pour tous ces moments passés ensemble.*

Aux internes d'anesthésie-réanimation que j'ai rencontré durant mon internat, Simon, Arianna, Xavier, Julie, Jérôme, Camille, Léonie, Marie, Pierre, *j'ai passé d'excellents moments en stage avec vous.*

A Louise, Mathieu G, Mathieu D, Julien, *vous avez été de merveilleux internes, c'est grâce à vous que j'ai choisi cette spécialité, merci de m'avoir donné l'envie de suivre votre voie.*

A tous les chefs qui ont participé à ma formation, Monsieur Lepetit, Madame Barjon, Viorika, Dimitar, Anitha, Madame Guérin, Monsieur Marianne, Ola, Younes, Elie, Mona, Christophe, Volker, Alexandre, Vincent, et tous les autres, *merci de votre enseignement et de votre patience, soyez assuré de mon profond respect à votre égard. J'espère un jour vous égaler.*

A Antonia et Nicolas, *merci de m'avoir permis de travailler sur votre recueil de données pour réaliser ce travail, merci du travail que vous avez pu fournir en amont.*

Aux infirmières et infirmiers, aux IADES, aux aides-soignantes, aux secrétaires, *merci de votre patience, merci pour votre travail sans lequel le nôtre ne serait rien.*

A tous ceux que j'oublie et qui ont contribué à faire de moi le médecin que je deviens.





# TABLE DES MATIERES

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>18</b>
<b>1 INTRODUCTION .....</b>	<b>19</b>
<b>2 MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>26</b>
2.1 CRITERES D'ELIGIBILITE .....	26
2.2 PROTOCOLE D'ANTICOAGULATION .....	27
2.3 SURVEILLANCE DE L'ANTICOAGULATION .....	27
2.4 RECUEIL DES DONNEES .....	31
2.5 OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	32
2.6 CRITERES D'EVALUATION.....	32
2.7 ASPECTS STATISTIQUES .....	33
<b>3 RESULTATS .....</b>	<b>34</b>
3.1 INCLUSIONS .....	34
3.2 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION INCLUSE.....	35
3.3 COMPARABILITE DES RESULTATS DES TESTS D'HEMOSTASE .....	38
3.4 CINETIQUE D'ANTICOAGULATION ET DEMI-VIE PLASMATIQUE.....	40
3.5 COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES PER PROCEDURES .....	43
<b>4 DISCUSSION.....</b>	<b>50</b>
<b>5 CONCLUSIONS.....</b>	<b>59</b>
<b>6 BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>
<b>7 ANNEXES.....</b>	<b>64</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>66</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>66</b>

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

ACT : Activated Clotting Time

ACT-LR : Activated Clotting Time – Low Range

AIT : Accident Ischémique Transitoire

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, 2<sup>ème</sup> version

aPTT : activated Partial Thromboplastin Time

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CCAM : Classification Commune des Actes Médicaux

CTEPP : Complications thromboemboliques per procédure

DS : Déviation Standard

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygenation

FAV : Fistule artério-veineuse

FT : Facteur tissulaire

FvW : Facteur von Willebrand

HTA : Hypertension artérielle

HNF : Héparine Non Fractionnée

IGS II : Indice de gravité simplifié, 2<sup>ème</sup> version

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MAV : Malformation artério-veineuse

MED : Médiane

MOY : Moyenne

MTEV : Maladie Thromboembolique Veineuse

P25-75 : 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles

TCA : Temps de Céphaline Activée

TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor

TP : Temps de Prothrombine

UI : Unité Internationale

WFITN : World Federation of Interventional and Therapeutic Neuroradiology

WFNS : World Federation of Neurosurgery

# **1 Introduction**

La pathologie anévrysmale intracrânienne est une pathologie vasculaire acquise responsable de 80 à 85% des hémorragies sous-arachnoïdiennes non traumatiques et dont la prévalence mondiale est de 3,2%<sup>1</sup>. En Europe, une étude de population rapporte une prévalence de 1,8% chez des adultes participant à un dépistage systématique par imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>2</sup>. La physiopathologie conduisant à la formation des anévrysmes intracrâniens est encore incomplètement élucidée. Des modifications de structure de la paroi vasculaire surviennent, se traduisant par un amincissement de la limitante élastique interne et remplacement de fibres élastiques par des fibres de collagène. Ces modifications provoquent, combinées à des facteurs hémodynamiques, des zones d'évagination de la paroi au niveau des zones de faiblesse que constituent les bifurcations vasculaires<sup>3</sup>. De nombreux facteurs génétiques semblent prédisposer à ces modifications morphologiques ainsi que de multiples facteurs de risque<sup>1,3</sup> : sexe féminin, âge, tabagisme<sup>4-6</sup>, hypertension artérielle<sup>5-7</sup>, éthylisme<sup>4</sup>, consommation de cocaïne, médicaments à forte concentration en œstrogènes<sup>8</sup>. L'évolution naturelle des anévrysmes intracrâniens se fait vers la majoration de la taille de l'anévrysme et sa rupture. Le risque de rupture annuel est calculé entre 0,7 et 0,95%<sup>3</sup>. L'incidence des hémorragies méningées anévrysmales est d'environ 7 pour 100 000 habitants dans les populations occidentales<sup>9</sup>.

Historiquement, le traitement des anévrysmes intracrâniens rompus ou non repose sur une prise en charge chirurgicale par mise en place d'un clip, pour prévenir la rupture ou la récurrence du saignement. Cependant, le traitement chirurgical d'un anévrysme intracrânien expose le patient à un certain nombre de risques. Dans les années 1960, Mc Kisson démontre dans une série d'études prospectives randomisées<sup>10-12</sup> que le bénéfice surpasse le risque encouru par le patient. Depuis lors, de multiples évolutions technologiques ont permis de faire diminuer le risque chirurgical encouru par les patients (introduction des microscopes opératoires, développement des instruments et des techniques microchirurgicales, amélioration de la prise en charge anesthésique péri-opératoire). Néanmoins, très peu de patients retrouvent une qualité de vie normale après la survenue d'une hémorragie méningée anévrysmale traitée par neurochirurgie comme le montre une méta-analyse publiée en 2005<sup>13</sup>.

Depuis le début des années 1990 et l'apparition d'un coil détachable<sup>14</sup> (*Guglielmi detachable coil, Boston Scientific/Target therapeutics, Fremont, CA, USA*), autorisé sur le marché européen en 1992 et aux Etats-Unis en 1995, une alternative thérapeutique, constituée par le traitement endovasculaire s'est progressivement développée puis s'est améliorée tant au plan

matériel que technique. La technique endovasculaire a permis de considérablement réduire le risque de récurrence de saignement et le recours au traitement neurochirurgical. Le protocole d'évaluation ISAT (*International Subarachnoid Aneurysm Trial*), étude multicentrique prospective randomisée publiée en 2002<sup>15</sup>, a comparé le traitement neurochirurgical par clip et le traitement endovasculaire après hémorragie méningée anévrysmale chez près de 2200 patients. Chez les patients victimes d'une hémorragie méningée anévrysmale nécessitant un traitement par clip neurochirurgical ou un traitement endovasculaire, le traitement endovasculaire était associé à une meilleure survie sans handicap à un an. Depuis cet essai, le traitement endovasculaire est devenu la méthode de référence dans le traitement des hémorragies méningées par rupture d'anévrysme intracrânien.

La technique endovasculaire nécessite l'utilisation de cathéters introduits au sein de la lumière des vaisseaux sanguins pour parvenir au niveau du collet du sac anévrysmal. Durant son cheminement au sein des vaisseaux, le cathéter, lorsqu'il entre en contact avec la paroi vasculaire, va éroder cette dernière et ainsi exposer le sous endothélium vasculaire. Ce dernier est riche en facteur tissulaire (FT) et en facteur Von Willebrand (FvW) qui vont initier les cascades de la coagulation et de l'hémostase primaire<sup>16,17</sup>. Par ailleurs, l'introduction de matériels étrangers (cathéters, guides, etc.) va activer la cascade de la coagulation et il a été formellement démontré que les plaquettes s'accumulent rapidement à la surface des matériels étrangers introduits au sein de la lumière vasculaire<sup>17</sup>.

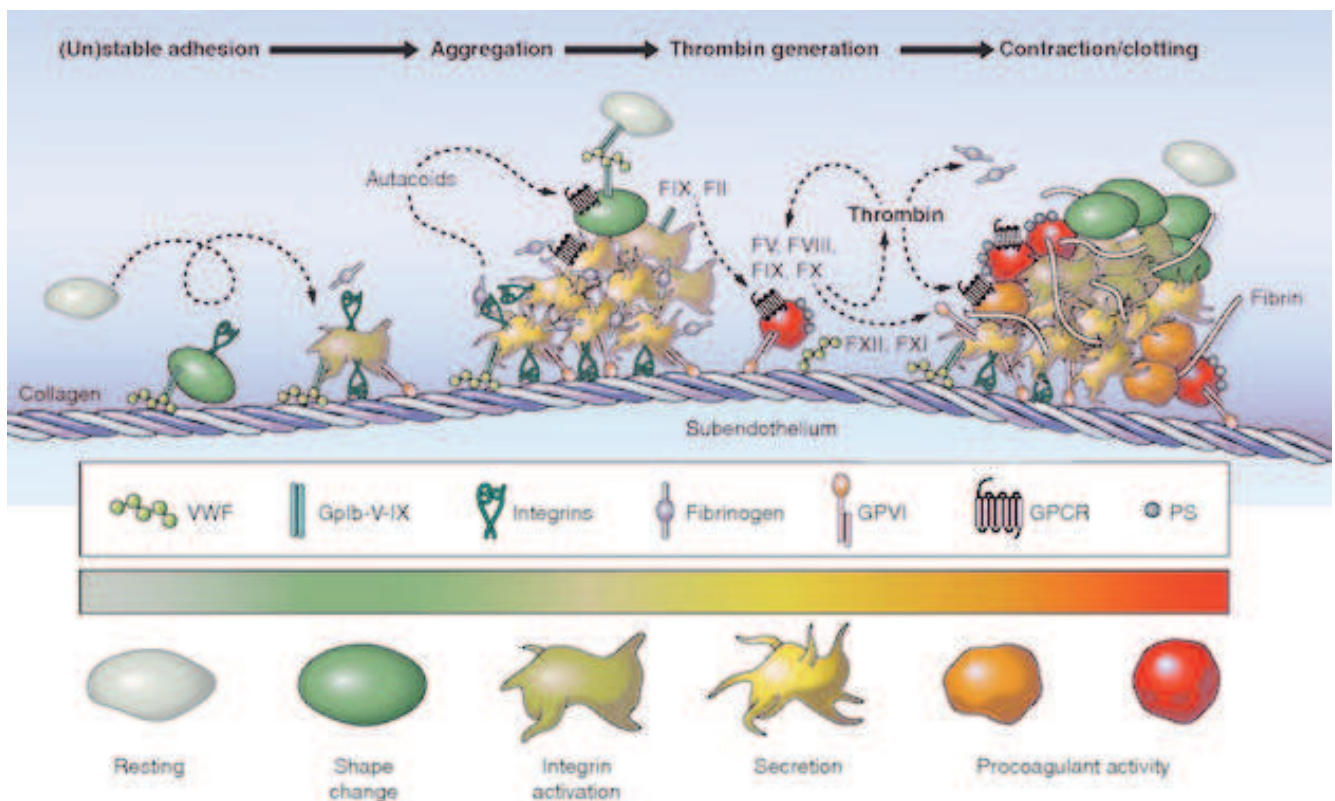
Lorsque le facteur Von Willebrand du sous endothélium est lié à une plaquette circulante, il va activer cette dernière. La plaquette ainsi activée va changer de forme et relarguer le contenu des granules qu'elle contient, procéder à des modifications structurelles de sa membrane qui vont participer à l'amplification de l'activation plaquettaire et à l'activation de la coagulation<sup>18</sup>.

Lorsque le facteur tissulaire (FT) contenu dans le sous endothélium est exposé au flux sanguin, il se lie au facteur VII circulant (proconvertine). Cela engendre son activation en facteur VIIa par protéolyse. Le dimère FT-VIIa active le facteur IX (facteur anti-hémophilique B) et le facteur X (facteur Stuart). Le facteur X activé se lie à son cofacteur, le facteur V, pour former le complexe prothrombinase qui va cliver la prothrombine (facteur II) en thrombine<sup>18</sup>.

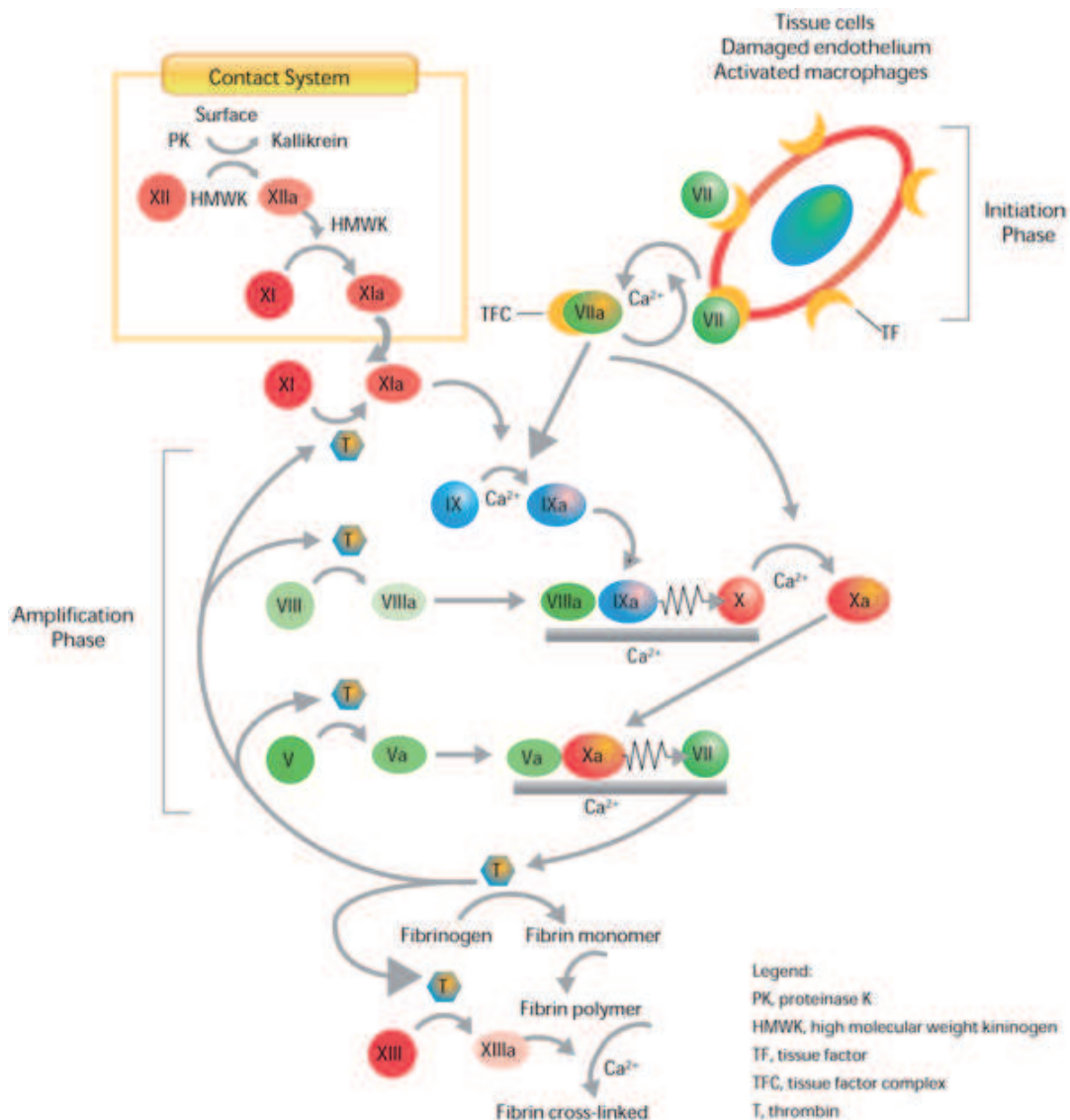
La thrombine ainsi formée va amplifier immédiatement sa propre génération<sup>18</sup> par :

1. Activation plaquettaire et amplification de l'hémostase primaire,
2. Activation du facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) en facteur VIIIa qui va agir avec son cofacteur, le facteur IXa, pour former le complexe ténase qui va amplifier l'activation du facteur X (facteur Stuart) en facteur Xa,
3. Activation du facteur V (proaccéléline) et amplification de la formation du complexe prothrombinase qui va amplifier l'activation de la prothrombine en thrombine,
4. Activation du facteur XI (facteur Rosenthal).

Lorsque la concentration de thrombine atteint un certain seuil, elle converti le fibrinogène en fibrine qui va créer des liaisons stables entre les plaquettes permettant de stabiliser le clou plaquettaire formé par le processus de l'hémostase primaire<sup>18</sup>. L'ensemble de ces phénomènes sont représentés dans les Figures 1 et 2 ci-dessous.



**Figure 1 : Etapes de l'activation plaquettaire et de la formation du thrombus<sup>18</sup>**



**Figure 2 : Cascade de la coagulation**

Les phénomènes de coagulation sont limités dans le temps et dans l'espace d'une part, par le flux sanguin, responsable de la dilution des facteurs de la coagulation, et d'autre part par les systèmes inhibiteurs physiologiques de la coagulation. Ces derniers sont constitués par l'antithrombine, le couple protéine C et protéine S et le TFPI (*Tissue Factor Pathway Inhibitor*). La protéine C activée, associée avec la protéine S va inactiver l'activité protéolytique des facteurs VIIIa et Va, aboutissant à une inhibition de l'activité des complexes ténase et prothrombinase<sup>18</sup>. Le TFPI inhibe la coagulation par deux voies distinctes : inhibition directe du facteur Xa, et par inactivation du complexe FT-FVIIa-FXa, formé lors de la phase d'initiation de la coagulation<sup>18</sup>.

Les phénomènes d'activation de la coagulation décrits ci-dessus, vont pouvoir aboutir à la formation de thrombi qui, en cas de migration dans le flux sanguin, vont pouvoir engendrer des complications thromboemboliques.

Le taux de complications thromboemboliques varie selon la définition utilisée de 2,5 à 10,5% dans les différentes études de bonne qualité méthodologique publiées à ce jour dans la littérature médicale (cf. Tableau 1). Il existe plusieurs définitions<sup>19</sup> du risque thromboembolique en neuroradiologie interventionnelle :

1. Clinique : apparition d'un nouveau déficit neurologique dans la période post-procédure immédiate,
2. Angiographique : constatation per procédure d'une complication thromboembolique (disparition d'une branche vasculaire normale présente auparavant),
3. Radiologique : complication thromboembolique silencieuse diagnostiquée sur l'imagerie cérébrale de contrôle.

**Tableau 1 : Risque thromboembolique dans la littérature**

<b>Etude</b>	<b>Définition utilisée</b>	<b>Taux de complication thromboembolique</b>
<b>Vanninen et al. 1999<sup>20</sup></b>	Angiographique	<b>5,7%</b>
<b>Brilstra et al. 1999<sup>21</sup></b>	Toutes définitions confondues	8,5%
<b>Qureshi et al. 2000<sup>17</sup></b>	Toutes définitions confondues	<b>8,2%</b>
<b>Alexander et al. 2002<sup>22</sup></b>	Angiographique	<b>2,5%</b>
<b>Henkes et al. 2004<sup>23</sup></b>	Clinique	<b>9,1%</b>
<b>Park et al. 2005<sup>24</sup></b>	Clinique	<b>10,5%</b>
<b>Gallas et al. 2005<sup>25</sup></b>	Clinique	<b>5,2%</b>
<b>Pierot et al. 2006<sup>26</sup></b>	Clinique	<b>4,2%</b>

La revue de la littérature publiée par Brillstra et al.<sup>21</sup> en 1999, retrouvait un taux de complications thromboemboliques global de 8,5% sur un collectif réunissant plus de 1200 patients. L'étude CLARITY<sup>27</sup> qui apporte les données les plus récentes disponibles rapporte un risque thromboembolique global de 12,5%. Leur analyse multivariée met en évidence que ce risque est majoré chez les patients fumeurs, en cas d'anévrisme supérieur à 10mm ou de collet supérieur à 4mm. De nombreuses études montrent également l'existence d'un sur-risque de complication thromboembolique dans le traitement des anévrismes rompus comparativement au traitement des anévrismes non rompus<sup>28,29</sup>. Ce sur-risque étant expliqué par l'existence d'un état d'hypercoagulabilité lié à l'hémorragie méningée. Celui-ci a été mis en évidence par une augmentation des produits de dégradation de la cascade de la coagulation dans le plasma des patients atteints d'une hémorragie méningée<sup>30</sup>.

Pour prévenir le risque thromboembolique, l'administration d'une molécule anticoagulante est nécessaire, mais elle s'inscrit dans une balance bénéfice-risque. Cette balance oppose le



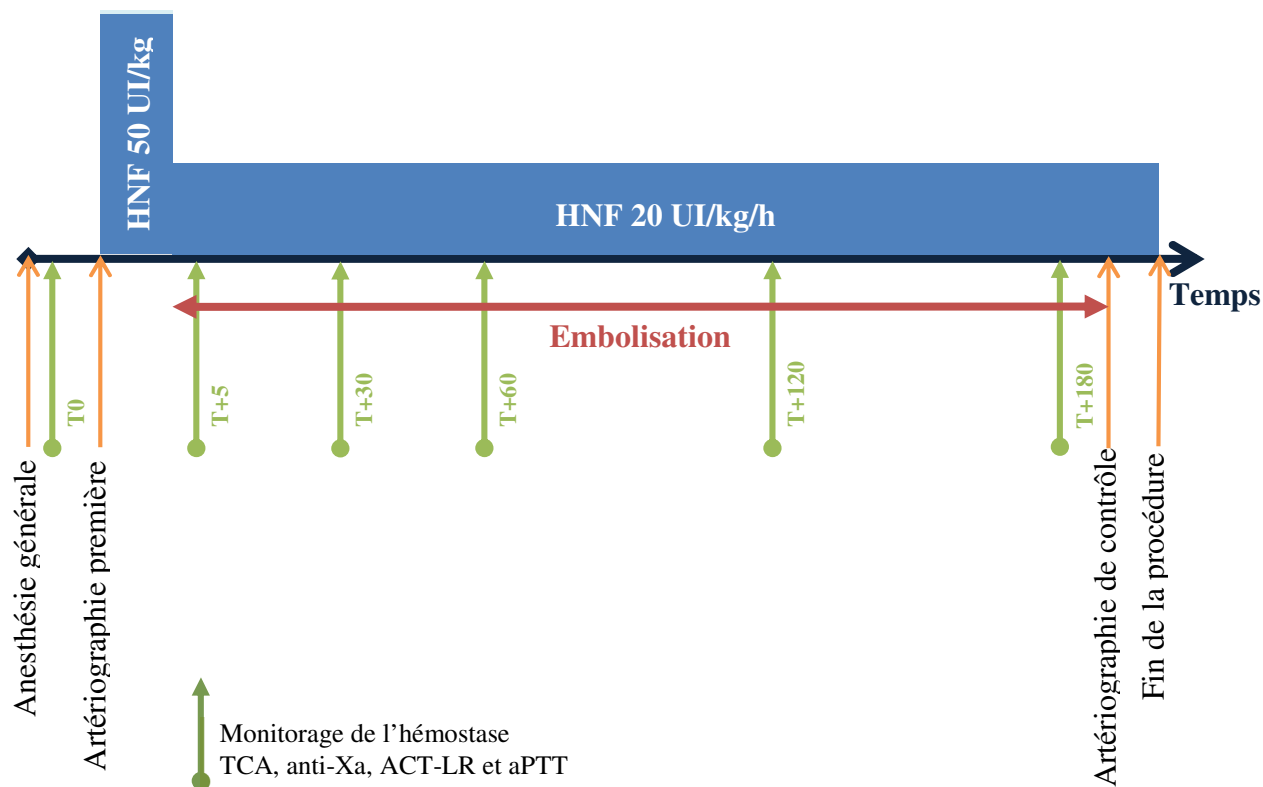
risque thromboembolique et la majoration du saignement par les anticoagulants en cas de complication hémorragique. En effet, l'administration d'anticoagulants ou d'antiagrégants va, en cas de rupture anévrysmale per procédure, augmenter l'importance du resaignement<sup>31</sup>. Le risque hémorragique par resaignement ou rupture de l'anévrysme per procédure est une complication plus rare dans le traitement endovasculaire de l'hémorragie méningée anévrysmale. Elle est le plus souvent secondaire à une rupture du sac anévrysmal par le cathéter ou les coïls, ou bien par sur-distension lors du compactage des coïls au sein du sac anévrysmal. La survenue d'une rupture anévrysmale per procédure est estimée à 4,1% dans une méta-analyse de 2002 pour le traitement des anévrysmes rompus<sup>32</sup>, et de 0,5% pour le traitement préventif d'anévrysmes non rompus.

L'agent anticoagulant de choix dans cette indication est donc une molécule dont les propriétés pharmacocinétiques sont bien connues et dont l'effet peut être antagonisé en cas de complication hémorragique. La molécule répondant à ces impératifs est l'héparine non fractionnée. Aux doses recommandées en neuroradiologie interventionnelle, l'héparine non fractionnée ne semble pas augmenter le risque de saignement per procédure ou du resaignement précoce<sup>32,33</sup>.

Le CHU d'Amiens a été l'un des premiers centres français à réaliser des embolisations d'anévrysmes intracrâniens dès la commercialisation du GDC (*Guglielmi Detachable Coil*) au début des années 1990. La problématique rencontrée à l'époque était que la prise en charge de l'anticoagulation n'était pas du tout formalisée. Ainsi les centres pionniers avaient décidé de réaliser leur anticoagulation selon un protocole sur lequel ils avaient un recul suffisant et qui fournissait une anticoagulation efficace. Ils se sont dès lors basés sur le protocole d'anticoagulation par héparine non fractionnée utilisé dans le traitement de l'embolie pulmonaire. L'expérience acquise au fil du temps a confirmé par une impression clinique le bien-fondé de ce protocole qui est toujours utilisé en neuroradiologie interventionnelle au CHU d'Amiens selon les modalités suivantes :

1. Bolus initial de 50UI/kg d'héparine non fractionnée réalisé après l'artériographie première,
2. Puis entretien avec une posologie de 20UI/kg/h d'héparine non fractionnée,
3. Surveillance de l'efficacité de l'anticoagulation par des tests de laboratoire et des tests d'hémostase délocalisés au lit du malade jusqu'au retrait du cathéter d'embolisation.

Le contrôle d'efficacité est justifié par une importante variabilité interindividuelle après administration d'un bolus intraveineux d'héparine non fractionnée. Cette variabilité est bien connue, elle est liée à la liaison de l'héparine à des protéines ne participant pas aux réactions protéiques de la cascade de la coagulation. Ceci a pour conséquence de diminuer la quantité d'héparine disponible pour exercer son activité anticoagulante.



**Figure 3 : Protocole d'anticoagulation utilisé**

Des recommandations internationales ont été émises au sujet de l'anticoagulation en neuroradiologie interventionnelle au début des années 2000<sup>34,35</sup> mais elles sont relativement peu connues. Ces recommandations préconisent l'administration d'un bolus initial de 5000UI d'héparine non fractionnée suivi d'un entretien à la seringue électrique à la dose de 1000UI/h.

Le but de notre étude était :

1. Evaluer la fiabilité de la surveillance de l'anticoagulation par Hémochron comparativement aux résultats de laboratoire,
2. Evaluer l'efficacité et la stabilité de l'anticoagulation obtenue avec le protocole utilisé au CHU d'Amiens,
3. Evaluer l'incidence et les facteurs de risque de survenue de complications thromboemboliques per procédure avec ce protocole d'anticoagulation

## **2 Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective, mono centrique. Tout patient ayant bénéficié d'une procédure de neuroradiologie interventionnelle pour le traitement endovasculaire d'un anévrisme intracrânien entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2014 a été inclus dans cette étude. Les patients ont été identifiés avec l'aide du département d'information médicale du CHU d'Amiens par recherche exhaustive à partir des cotations CCAM (acte EASF011).

Cette étude a obtenu un avis favorable de la sous-commission d'évaluation des recherches non interventionnelles du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II (Avis favorable numéro 2015-66 du 06/10/2015). Un formulaire d'information a été envoyé par voie postale à chaque patient identifié pour participer à l'étude. En l'absence d'opposition formulée par retour de courrier dans un délai d'un mois après envoi de la note d'information, le patient était considéré comme non opposé à l'utilisation de ses données.

### ***2.1 Critères d'éligibilité***

#### **2.1.1 Critères d'inclusion**

Etaient inclus tous les patients :

1. Ayant bénéficié d'une procédure de neuroradiologie interventionnelle pour embolisation programmée d'anévrisme intracrânien non rompu ou pour embolisation en urgence d'anévrisme intracrânien rompu,
2. Âge supérieur ou égal à 18 ans,
3. Bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale,
4. N'ayant pas formulé d'opposition à l'utilisation de leurs données.

#### **2.1.2 Critères de non inclusion**

N'étaient pas inclus les patients :

1. Mineurs,
2. Présentant une contre-indication à l'administration d'héparine non fractionnée,
3. N'ayant pas bénéficié de l'ensemble des modalités de surveillance de l'efficacité de l'anticoagulation (tests de laboratoire ET mesures délocalisées),
4. Ayant un dossier médical incomplet ou introuvable,
5. Ayant formulé une opposition à l'utilisation de leurs données.

## **2.2 Protocole d'anticoagulation**

Le protocole d'anticoagulation a consisté en l'administration d'un bolus d'héparine non fractionnée par voie intraveineuse à la dose de 50UI/kg, suivie d'une dose d'entretien de 20UI/kg/h d'héparine non fractionnée administrée par voie intraveineuse à l'aide d'un pousse seringue électrique. L'administration d'héparine se faisait sur une voie veineuse périphérique dédiée. L'administration de l'héparine débutait immédiatement après la réalisation de l'angiographie cérébrale première et avant le début du processus d'embolisation.

## **2.3 Surveillance de l'anticoagulation**

Le protocole de surveillance de l'efficacité de l'anticoagulation utilisait deux méthodes :

1. Les résultats des méthodes délocalisées au lit du malade : ACT-LR et aPTT obtenus par l'appareil Hémochron Junior™,
2. Les résultats des tests de laboratoire : TCA, TP, activité anti-Xa.

Les prélèvements sanguins étaient réalisés au même moment pour les deux méthodes : à l'aide d'une voie veineuse dédiée aux prélèvements ou sur le cathéter artériel radial, l'un comme l'autre mis en place immédiatement après induction de l'anesthésie générale. Après réalisation d'une purge rétrograde de 10mL, une seringue de 2mL de sang total est prélevée pour réalisation des tests délocalisés puis un tube de prélèvement citraté était prélevé pour la réalisation des tests d'hémostase au laboratoire. Après réalisation des prélèvements, la ligne de prélèvement était purgée avec 10mL de NaCl 0,9%.

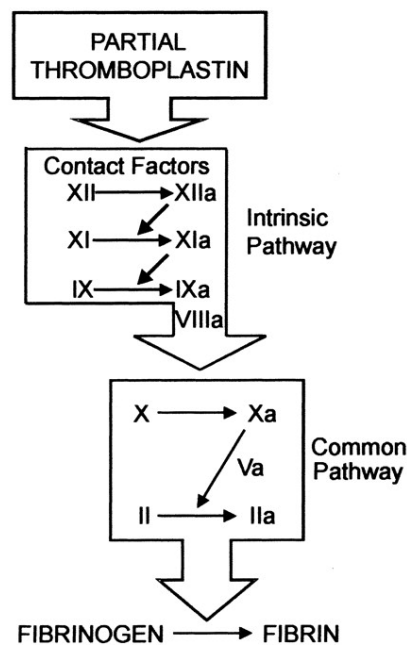
Le tube d'analyse était immédiatement acheminé au laboratoire de biologie médicale (par coursier ou système pneumatique dédié) pour analyse immédiate.

Le prélèvement réalisé pour les tests délocalisés était immédiatement analysé au lit du malade à l'aide de l'appareil Hémochron Junior.

Les analyses étaient réalisées avant administration de l'héparine non fractionnée pour obtenir une valeur de base (T0), puis aux temps T+ 5, 30, 60, 120 et 180 minutes après administration de l'héparine non fractionnée.

La surveillance de l'activité de l'héparine en laboratoire repose sur le TCA (temps de céphaline avec activateur, en anglais activated partial thromboplastin time : aPTT) et le dosage de l'activité anti-Xa. La phase analytique de chaque test nécessite un délai non négligeable d'environ 40 à 45 minutes.

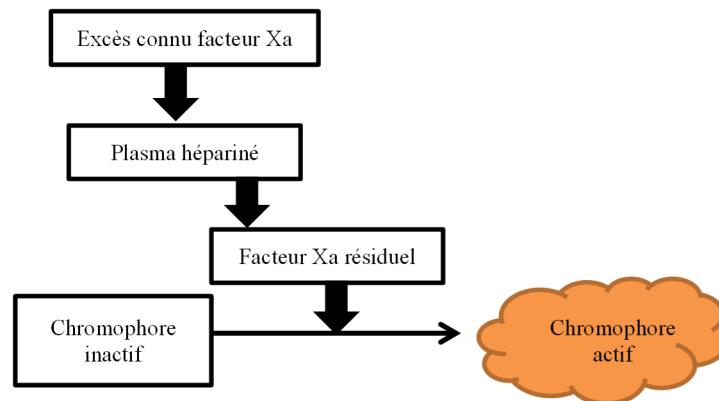
Le temps de céphaline activée explore les facteurs de la voie intrinsèque (Prékallitréine, kininogène de haut poids moléculaire, facteurs XII, XI, IX et VIII) et les facteurs de la « voie commune » (facteurs X, V, II et fibrinogène). Le prélèvement sanguin était réalisé sur un tube contenant du citrate ce qui avait pour but de rendre le sang incoagulable jusqu'au moment de la phase analytique au laboratoire. Au laboratoire, le tube de prélèvement était centrifugé pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes. Après centrifugation, à 37°C, le plasma du malade était mis en contact avec un activateur de la phase contact de la coagulation, puis il était recalcifié (ajout de calcium en quantité suffisante pour antagoniser l'activité anticoagulante du citrate) en présence d'un aimant en rotation. Le TCA mesure le temps de formation d'un caillot de fibrine après exposition à un activateur de la voie intrinsèque. Le caillot formé, il stoppe la rotation de l'aimant signant la fin du test<sup>36</sup>.



**Figure 4 : Cascade hémostatique explorée par le TCA<sup>37</sup>**

La détermination de l'activité anti-Xa reflète la fraction active d'héparine non fractionnée circulante. Le prélèvement sanguin était réalisé sur un tube de prélèvement citraté. Au laboratoire, le tube de prélèvement était centrifugé pour obtenir un plasma pauvre en plaquettes. La mesure de l'activité anti-Xa était effectuée par méthode chromogénique. Elle consiste à mettre en contact le plasma du patient avec un plasma contenant un excès connu de facteur Xa et de mesurer l'activité du facteur Xa résiduelle. L'excès de facteur Xa est quantifié à l'aide de substrats peptidiques spécifiques couplés à un chromophore. L'hydrolyse du substrat par le facteur Xa entraîne la libération de chromophore de couleur jaune (absorbant à 405 nm). La

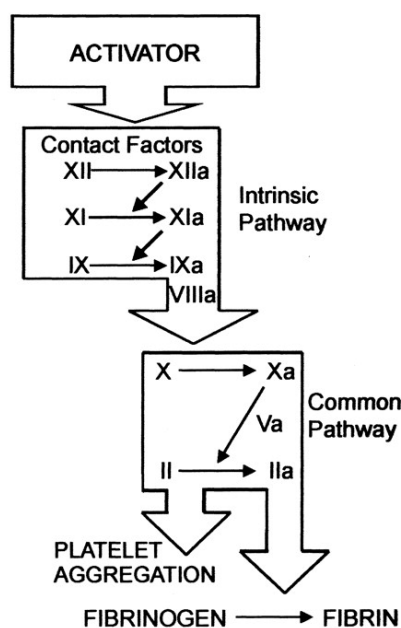
quantité de chromophore mesurée est donc inversement proportionnelle à la quantité d'héparine présente dans le plasma<sup>38</sup>.



**Figure 5 : Méthode de dosage de l'activité anti-Xa**

Les recommandations internationales de la WFITN<sup>34</sup> et de la société nord-américaine de radiologie interventionnelle<sup>35</sup> imposent un monitoring de l'efficacité de l'anticoagulation par méthode délocalisée, avec en premier lieu utilisation de l'ACT (*Activated Clotting Time*). Cette recommandation est aisément compréhensible au vu de la grande variabilité du niveau d'anticoagulation généré après administration d'héparine non fractionnée<sup>39</sup>.

L'activated Clotting Time (ACT) est une méthode de monitoring de l'efficacité de l'anticoagulation après administration d'héparine. Cette technique a été développée et décrite dans les années 1960<sup>40</sup> pour le monitoring du degré d'anticoagulation après administration de fortes doses d'héparine avant circulation extracorporelle. L'ACT, tel que décrit dans la méthodologie initiale, consiste à prélever 2mL de sang total d'un patient et à le mettre en présence d'un activateur de la phase contact de la coagulation (cérite). Un aimant situé au fond du tube d'analyse va générer un mouvement rotatif qui va cesser lorsqu'un caillot sanguin sera formé. L'appareil d'analyse va déterminer le temps (mesuré en secondes) de formation du caillot en détectant l'arrêt de la rotation de l'aimant.



**Figure 6 : Cascade hémostatique explorée par l'ACT<sup>37</sup>**

L'appareil Hémochron Junior™ (ITCmed™, International Technidyne Corporation, Edison, NJ, USA, commercialisé en France par Gamida™, Eaubonne, France) permet, par l'intermédiaire de plusieurs plaquettes spécifiques, de réaliser plusieurs tests d'hémostase délocalisés. L'appareil détecte automatiquement le test à réaliser à l'aide d'une lecture optique d'un code barre intégré à la plaquette d'analyse. Aucune manipulation de réactif n'est nécessaire pour obtenir les résultats désirés. L'Activated Clotting Time - Low Range (ACT-LR) est l'un des tests disponibles. Il a été mis au point pour le monitoring de l'activité anticoagulante après administration de faibles doses d'héparine non fractionnée. La fiche technique fournie par le laboratoire décrit une relation linéaire entre l'ACT-LR et les concentrations d'héparine jusqu'à 2,5UI/mL d'activité anti-Xa. Après préchauffage de la cuvette contenant le réactif à 37°C, l'appareil invite l'opérateur à déposer une goutte de sang total frais dans la cuvette à échantillon. Après appui sur la touche « START », l'appareil va prélever un volume de 15µL de sang total et va l'acheminer automatiquement (par un processus d'aspiration) vers le canal d'analyse de l'appareil, où il est mis en contact avec les réactifs (mélange de silice, kaolin et de phospholipides). Une fois mis en contact avec le réactif, l'échantillon sanguin effectue des allers-retours au sein du canal d'analyse à un rythme prédéfini. L'analyse est effectuée par l'intermédiaire d'une série de capteurs optiques alignés le long du canal d'analyse. Dès que le sang commence à coaguler, la vitesse de mouvement de l'échantillon se ralentit. Cette diminution de vitesse est captée par les analyseurs optiques. En deçà d'une valeur seuil, l'échantillon est analysé comme coagulé. La durée nécessaire à obtenir la formation du caillot est mesurée et est affichée en fin d'analyse.

L'appareil Hémochron Junior™ permet également par l'intermédiaire d'une plaquette de réactif spécifique de mesurer l'aPTT (*activated Partial Thromboplastin Time*, nom anglophone du TCA, Temps de Céphaline activée). Selon la notice technique du laboratoire, le test aPTT est formulé pour offrir une sensibilité optimale à l'héparine, à des concentrations d'héparine jusqu'à 1,5UI/mL d'activité anti Xa. Le déroulement du test aPTT est identique à celui décrit précédemment.

Actuellement, les procédures de neuroradiologie interventionnelle réalisées au CHU d'Amiens bénéficient d'un monitoring de l'anticoagulation multimodal :

1. Monitoring au lit du malade par ACT-LR et aPTT (Hémochron Junior™),
2. Monitoring par tests de laboratoire

Ce double monitoring est réalisé pour plusieurs raisons :

1. Les tests de laboratoire restent la méthode de référence,
2. Durée de réalisation des résultats de laboratoires longue (les premiers résultats sont connus en fin de procédure d'embolisation),
3. Les tests de laboratoires obtenus après anticoagulation sont souvent hors limite (>140 secondes),
4. Traçabilité limitée des résultats des tests réalisés au lit du malade,

#### **2.4 Recueil des données**

Le recueil des données a porté sur :

1. Les caractéristiques de chaque patient : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle, scores de gravité IGS II et APACHE II, facteurs de risques cardio-vasculaires,
2. Les caractéristiques de la lésion anévrysmale traitée : nombre et localisations traitées, tailles des anévrysmes, rupture préalable au traitement, classification de l'hémorragie méningée le cas échéant, technique d'embolisation, nombre de coils, taille des cathéters porteurs,
3. Modalités d'anticoagulation : dose initiale, dose d'entretien, réalisation de bolus supplémentaires d'héparine non fractionnée,
4. Résultats des différentes techniques de surveillance de l'anticoagulation,
5. Complications de la procédure d'embolisation : échec d'embolisation, rupture per procédure, incident thromboembolique per procédure, déficit neurologique post procédure, complication au point de ponction (hématome, pseudo-anévrysmes, fistule), décès durant l'hospitalisation.



Le recueil des données a été effectué rétrospectivement :

1. A l'aide du logiciel informatique *DxCare*<sup>TM</sup> (version 7.5.18p016, Medasys<sup>TM</sup>) pour les caractéristiques du patient, les caractéristiques de l'anévrisme, les résultats biologiques réalisés au laboratoire d'hémostase, les complications de la procédure,
2. A l'aide du dossier anesthésique du patient pour les modalités d'anticoagulation et les résultats des tests d'hémostase réalisés au lit du patient.

## **2.5 Objectifs de l'étude**

### **2.5.1 Objectif principal**

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la comparabilité entre les résultats fournis par le laboratoire d'hémostase (TCA et activité anti-Xa) et les résultats des tests réalisés au lit du malade (ACT-LR et aPTT).

### **2.5.2 Objectifs secondaires**

Evaluer la cinétique d'action de l'héparine non fractionnée mesurée par l'activité anti-Xa au cours des procédures de neuroradiologie interventionnelle pour définir le temps de demi-vie de l'héparine dans ce contexte clinique.

Evaluer le taux de complication thromboembolique per procédure sur notre cohorte.

Evaluer les facteurs liés à la survenue d'une complication thromboembolique per procédure au sein de notre cohorte.

## **2.6 Critères d'évaluation**

### **2.6.1 Critère d'évaluation principal**

Le critère d'évaluation principal repose sur l'évaluation de la comparabilité entre les tests d'hémostase réalisés en laboratoire et les tests d'hémostase délocalisés.

### **2.6.2 Critères d'évaluation secondaires**

Déterminer par un modèle mathématique la demi-vie plasmatique de l'héparine non fractionnée dans ce contexte.

Déterminer le taux de complications thromboemboliques dans notre cohorte.

Déterminer les facteurs liés à la survenue d'une complication thromboembolique per procédure (CTEPP) dans notre cohorte.

## 2.7 Aspects statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel MedCalc Statistical Software™ version 15.8 (*MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium ; <https://www.medcalc.org> ; 2015*).

Les variables continues sont exprimées en moyenne  $\pm$  écart type et médiane (25-75<sup>ème</sup> percentile) selon la distribution normale ou non des valeurs mesurées. Les variables qualitatives sont exprimées en nombres absolus (proportion en pourcentage).

La normalité de la distribution des variables a été testée par le test d'Agostino-Pearson. La comparabilité des tests de laboratoire et des tests délocalisés a été analysée par un test de corrélation de Pearson ou un test de corrélation de Spearman selon la normalité de la distribution de l'échantillon et le coefficient de corrélation  $r$  associé a été calculé. Les résultats obtenus pour chaque temps pour chaque test d'hémostase ont été comparés avec un test de Mann et Whitney puis une analyse par modèle mixte a été réalisée pour analyser la variation des valeurs mesurées aux différents temps du protocole selon le facteur temps.

Pour déterminer les facteurs liés à la survenue d'une complication thromboembolique per procédure, deux groupes de patients ont été formés et comparés :

1. Le groupe de patients ayant présenté une complication thromboembolique per procédure définie comme la disparition d'une branche vasculaire normale présente auparavant lors d'une angiographie en cours de procédure ou la visualisation d'un thrombus vasculaire lors de la procédure,
2. Le groupe de patients n'ayant pas présenté de complication thromboembolique.

La comparaison des deux groupes a été effectuée à l'aide d'un test  $t$  de Student ou un test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives continues selon le test adapté, et à l'aide d'un test exact de Fischer ou d'un test du Chi-2 pour les données qualitatives. La recherche de facteurs de risque a été effectuée à l'aide de modèles de régression logistique univariés. Un modèle multivarié de régression logistique a ensuite été construit avec l'ensemble des variables significatives à 10% en analyse univariée (méthode backward).

Les analyses ont été effectuées avec un risque de première espèce  $\alpha$  à 5% sauf pour les analyses univariées où il était fixé à 10%.

Le seuil de significativité retenu est  $p < 0,05$ .

### 3 Résultats

#### 3.1 Inclusions

Sur la période allant du 1<sup>er</sup> janvier 2008 au 31 décembre 2014, 475 actes ont été identifiés par le département d'information médicale. 80 procédures ont été exclues car n'étaient pas des procédures d'embolisation d'anévrisme intracrânien (47 embolisations de malformations artério-veineuse, 22 embolisations de fistules artério-veineuses, 2 embolisations d'angiomes, 6 embolisations préopératoires de tumeurs ORL ou cérébrales, 1 angiographie pour vasospasme cérébral, 1 thrombolyse intra artérielle, 1 test de clampage artériel).

Durant cette période, 397 procédures d'embolisation d'anévrisme intracrânien ont été réalisées. 95 procédures d'embolisation ont été exclues devant l'absence des résultats de toutes les méthodes de surveillance et 1 procédure a été exclue de l'étude car concernait un patient mineur.

301 procédures d'embolisations ont donc été incluses dans l'étude, concernant 275 patients.

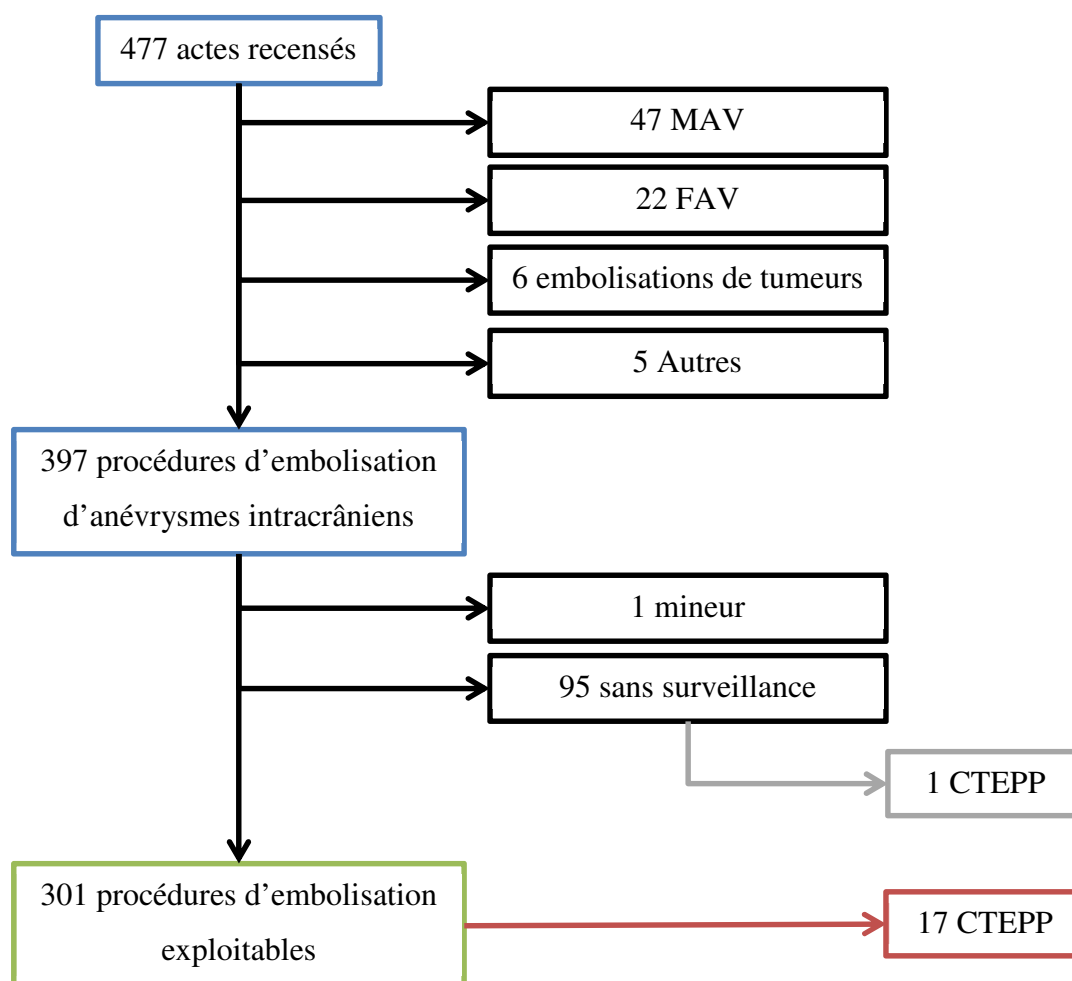


Figure 7 : Flowchart patients

## 3.2 Caractéristiques de la population incluse

### 3.2.1 Caractéristiques démographiques

Notre étude a porté sur 301 procédures d'embolisations d'anévrismes intracrâniens. Ces procédures concernaient en majorité des femmes (67%), dont l'âge moyen au moment de la procédure était de 51±13 ans. 35% des procédures étaient programmées et 65% des procédures étaient réalisées en urgence pour hémorragie méningée dont le score de Fisher médian était de 4, et dont le score de la WFNS médian était de 1. L'embolisation était réalisée au 2<sup>ème</sup> jour après la date supposée de la rupture anévrysmale (valeur médiane).

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont résumées dans le Tableau 2.

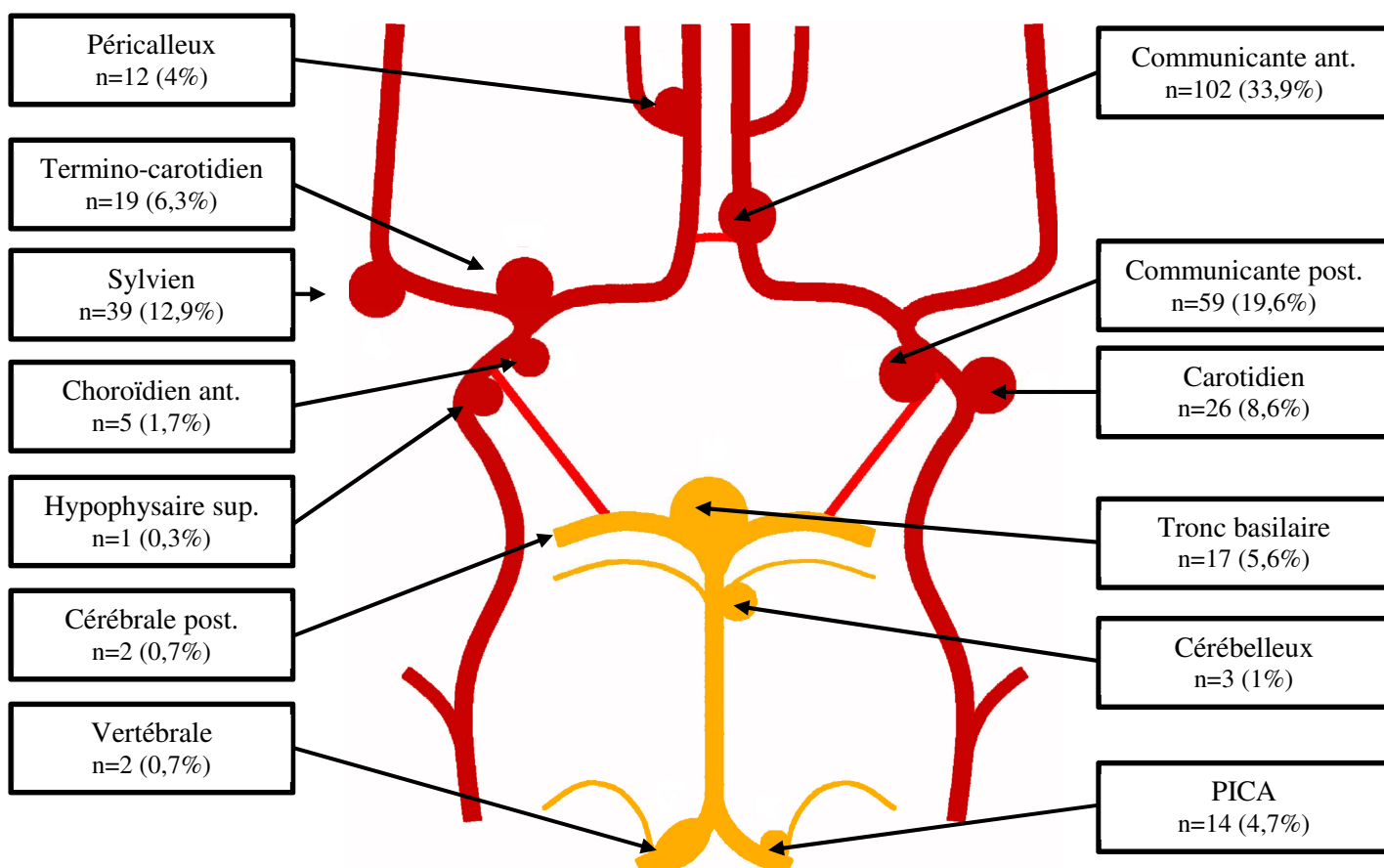
**Tableau 2 : Caractéristiques des patients**

<b>Variables</b>	<b>Population générale n=301</b>
<b>Age</b> , moy±DS	51±13
<b>Sexe féminin</b> , n(%)	203 (67%)
<b>IMC</b> , méd. (P25-75)	24,7 (21,2-27,7)
<b>IGS II</b> , méd. (P25-75)	18 (12-26)
<b>APACHE 2</b> , méd. (P25-75)	6 (4-10)
<b>GCS</b> , méd. (P25-75)	15 (14-15)
<b>Hémorragie méningée</b> , n(%)	197 (65%)
<b>Grade de Fisher</b> , méd. (P25-75)	4 (3-4)
<b>Grade WFNS</b> , méd. (P25-75)	1 (1-3)
<b>Délai post rupture (j)</b> , méd. (P25-75)	2 (1-3)
<b>Facteurs de risques de CTEPP</b>	
<b>Diabète</b> , n(%)	15 (5%)
<b>HTA</b> , n(%)	117 (39%)
<b>Tabac</b> , n(%)	123 (41%)
<b>Dyslipidémie</b> , n(%)	46 (15%)
<b>AVC/AIT</b> , n(%)	20 (7%)
<b>Antécédent MTEV</b> , n(%)	13 (4%)

### 3.2.2 Caractéristiques anévrysmales et d'embolisation

Les différentes localisations anévrysmales sont représentées dans la Figure 8.

46% des lésions anévrysmales étaient latéralisées à droites, 49% à gauche, 5% des lésions étaient situées sur la ligne médiane (anévrismes du tronc basilaire).



**Figure 8 : Répartition des localisations anévrysmales sur le polygone de Willis<sup>41</sup>**

Chaque procédure étudiée a permis de traiter en moyenne une lésion anévrysmale. Le plus grand diamètre anévrysmal médian était de 6mm. 116 (39%) anévrysmes étaient de petite taille (diamètre maximal <5mm), 164 (54%) étaient de taille moyenne (diamètre maximal compris entre 5 et 15mm), 16 (5%) étaient de grosse taille (diamètre maximal compris entre 15 et 25mm) et 5 (2%) étaient de anévrysmes géants (diamètre maximal >25mm).

Le diamètre de collet médian était de 3,2mm. 75% des anévrysmes avaient un collet étroit (diamètre du collet <4mm), 25% un collet large (>4mm). Le diamètre du collet anévrysmal n'était pas mentionné pour 6 procédures.

La grande majorité (96%) des procédures d'embolisation ont utilisé un cathéter porteur de calibre 6F.

La technique d'embolisation utilisée était dans 80% des cas une mise en place de coïls simple, utilisait l'aide d'un ballonnet de remodelage dans 12% des cas, était assistée par la mise en place d'un stent dans 4,5% des cas et 1 procédure a consisté en une embolisation par colle biologique (Glubran™). 10 procédures se sont soldées par un échec de la technique initialement envisagée et ont conduit, soit à la réalisation d'une nouvelle tentative d'embolisation ultérieure, soit à une prise en charge chirurgicale.

Le nombre médian de coïls mis en place au cours des procédures étudiées était de 4.

Les différentes techniques d'embolisation sont résumées dans le Tableau 3.

**Tableau 3 : Techniques d'embolisation**

Variables	Population générale n=301
<b>Technique d'embolisation</b>	
<b>Coïls seuls</b> , n(%)	240 (80%)
<b>Ballonnet + coïls</b> , n(%)	36 (12%)
<b>Stent + coïls</b> , n(%)	14 (4,5%)
<b>Glubran</b> , n(%)	1 (0,3%)
<b>Echec</b> , n(%)	10 (3,2%)
<b>Nombre de coïls</b> , méd. (P25-75)	4 (2-6)
<b>Taille cathéter porteur</b>	
<b>6F</b> , n(%)	288 (96%)
<b>5F</b> , n(%)	13 (4%)

Au total 106 des 301 procédures étudiées, soit 35% des procédures ont présenté une ou plusieurs complications. Au total 124 complications ont été dénombrées. Les complications des procédures d'embolisation sont décrites dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Complications**

<b>Variabes</b>	<b>n (%)</b>	<b>Incidence</b>
<b>Echec d'embolisation</b>	10 (8%)	3,32%
<b>Rupture per procédure</b>	4 (3%)	1,32%
<b>CTEPP</b>	17 (14%)	5,64%
<b>Vasospasme</b>	49 (40%)	16,27%
<b>Complications au point de ponction</b>	13 (10%)	4,31%
<b>Décès</b>	31 (25%)	10,29%

### 3.3 Comparabilité des résultats des tests d'hémostase

Le Tableau 5 récapitule le nombre de mesures obtenues pour chaque test à chaque temps prévu par le protocole. 301 procédures ont été étudiées à T0, 297 à T5, 289 à T30, 219 à T60, 72 à T120 et 18 à T180.

**Tableau 5 : Nombre de mesures obtenues par test pour chaque temps du protocole**

<b>T</b>	<b>TCA</b>	<b>Anti-Xa</b>	<b>ACT-LR</b>	<b>aPTT</b>
<b>T0, n=</b>	301	268	297	293
<b>T5, n=</b>	286	271	291	275
<b>T30, n=</b>	268	254	282	272
<b>T60, n=</b>	183	170	209	202
<b>T120, n=</b>	59	55	65	56
<b>T180, n=</b>	16	14	17	15
<b>Total, n=</b>	<b>1113</b>	<b>1032</b>	<b>1161</b>	<b>1113</b>

Concernant les résultats du TCA fournis par le laboratoire, après anticoagulation, 571 des 812 résultats obtenus (soit 70%) était exprimés par le laboratoire d'hémostase comme « >140s », c'est-à-dire en dehors des bornes de validité du test. Nous avons donc décidé de ne pas analyser la corrélation du TCA avec les autres méthodes.

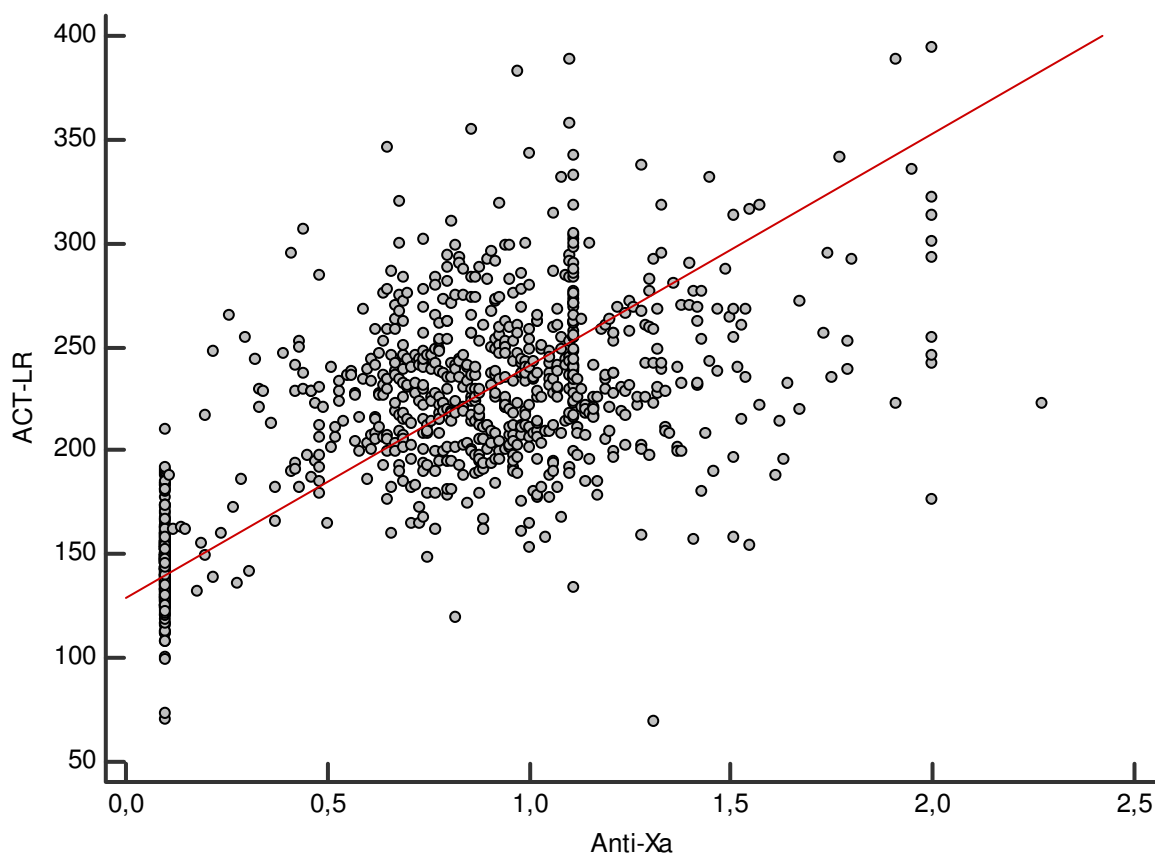
D'autres résultats étaient également rendus en échec par le laboratoire d'hémostase : 31 résultats d'activité anti-Xa et 15 résultats de TCA, principalement pour erreur de tube de prélèvement ou prélèvement coagulé à son arrivée au laboratoire.

Concernant les résultats obtenus par l'Hémochron, 21 mesure d'ACT-LR et 57 mesures d'aPTT étaient ininterprétables, rendues par l'appareil « OOR » (pour *Out Of Range*, en dehors de la zone de mesure, soit >400 secondes pour l'ACT-LR et l'aPTT).

Pour analyser la corrélation entre l'activité anti-Xa et l'ACT-LR, et la corrélation entre l'activité anti-Xa et l'aPTT, le coefficient de corrélation  $r$  de Spearman a été calculé pour chaque couple de variables à comparer. 914 mesures appariées d'activité anti-Xa et d'aPTT et 961 mesures appariées d'activité anti-Xa et d'ACT-LR ont été obtenues et utilisées pour calculer le coefficient  $r$  correspondant.

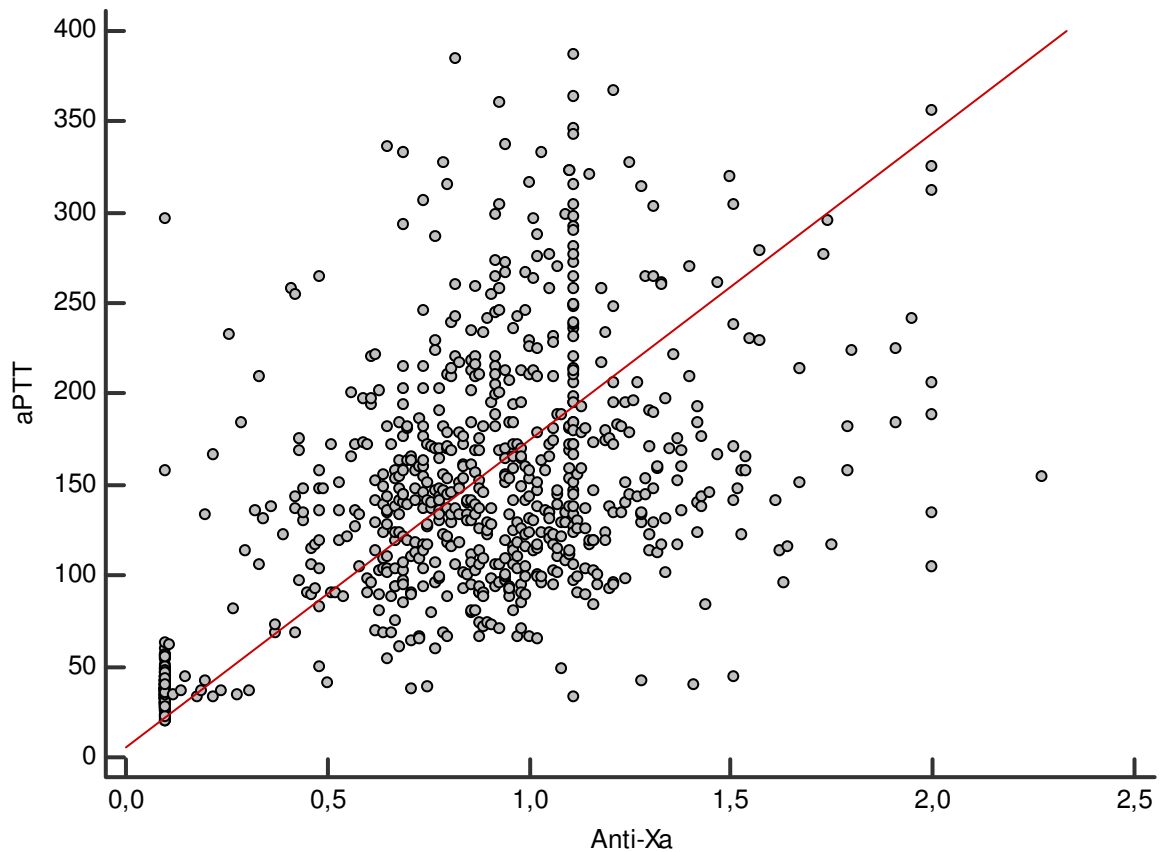
Le coefficient de corrélation  $r$  de Spearman calculé entre l'activité anti-Xa et l'ACT-LR est  $r=0,67$  [0,633 ; 0,703] ( $p<0,0001$ ). Le coefficient de corrélation  $r$  de Spearman calculé entre l'activité anti-Xa et l'aPTT est  $r=0,69$  [0,661 ; 0,728] ( $p<0,0001$ ).

Les diagrammes de dispersion correspondants sont représentés dans la Figure 9 pour la corrélation entre ACT-LR et activité anti-Xa et dans la Figure 10 pour la corrélation entre aPTT et activité anti-Xa.



**Figure 9 : Corrélation ACT-LR et activité Anti-Xa**





**Figure 10 : Corrélation aPTT et activité Anti-Xa**

### 3.4 Cinétique d'anticoagulation et demi-vie plasmatique

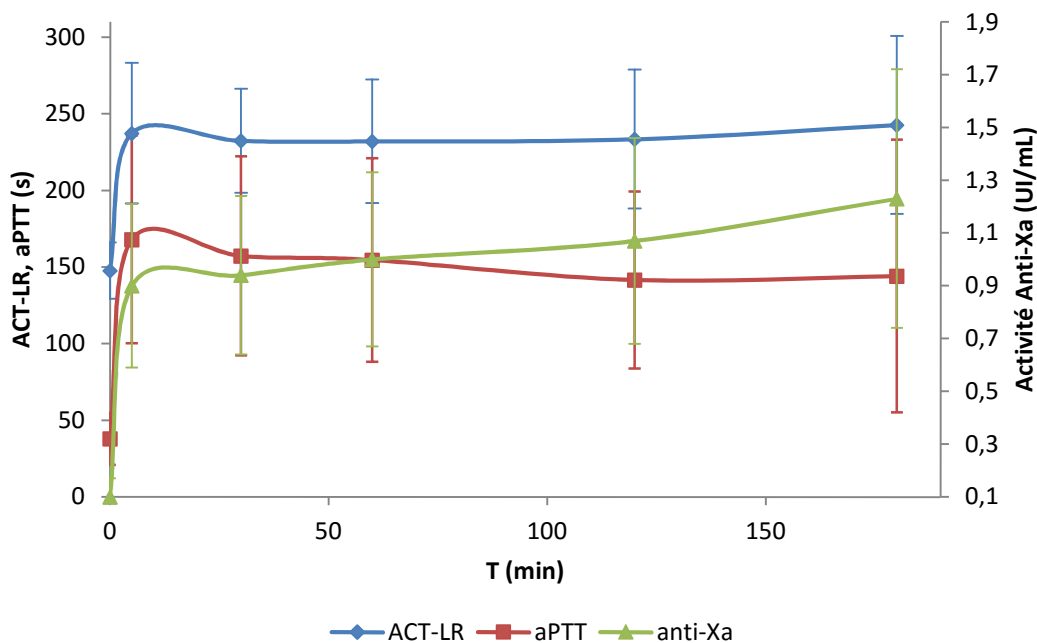
L'ensemble des patients inclus dans l'étude a bénéficié d'une anticoagulation par héparine non fractionnée conformément au protocole de service. Le bolus initial médian était de 3500 UI, soit 50,72 UI/kg et l'entretien à la seringue électrique médian était de 21,01 UI/kg/h.

Les résultats des différents tests d'anticoagulation sont répertoriés dans le Tableau 6 et la Figure 11.

**Tableau 6 : Résultats des différents tests d'anticoagulation selon le temps de prélèvement**

Tests	T0	T5	T30	T60	T120	T180
<b>ACT-LR (s)</b>	147,72±18,34 n=296	237,38±45,83 n=290	232,42±33,90 n=281	232,1±40,25 n=208	233,47±45,34 n=64	242,78±58,04 n=16
<b>aPTT (s)</b>	37,89±16,94 n=292	167,98±69,76 n=274	157,33±64,98 n=271	154,62±66,44 n=201	141,59±57,76 n=55	144,1±89,03 n=14
<b>Anti-Xa (UI/mL)</b>	0,1±0,07 n=267	0,90±0,31 n=265	0,94±0,30 n=248	1±0,33 n=164	1,07±0,39 n=53	1,23±0,49 n=13

Les résultats sont exprimés en moyenne ± Déviation Standard.



**Figure 11 : Cinétique d'anticoagulation**

Les résultats des différents tests sont significativement augmentés après anticoagulation (comparaison de T5 avec T0 pour chaque test :  $p < 0,0001$ ).

Après anticoagulation, il n'y a pas de variation significative des résultats de l'ACT-LR tout au long de la procédure (comparaison de T5-T30 :  $p = 0,3603$  ; T5-T60 :  $p = 0,4056$  ; T5-T120 :  $p = 0,6010$  ; T5-T180 :  $p = 0,6497$ ).

Il existe une diminution significative de l'aPTT aux temps T30, T60 et T120 comparativement au temps T5 pris comme référence après anticoagulation ( $p = 0,0372$  ;  $p = 0,0103$  ;  $p = 0,0063$  respectivement).

A l'inverse, il existe une augmentation significative de l'activité anti-Xa à partir de T60 et tout au long de la procédure (comparaison de T5-T30 :  $p = 0,1636$  ; T5-T60 :  $p = 0,0005$  ; T5-T120 :  $p = 0,0006$  ; T5-T180 :  $p = 0,0010$ ).

Les variations au cours du temps ont été analysées à l'aide d'un modèle mixte. Il existe un effet temps pour les variations de l'activité anti-Xa ( $p < 0,0001$ ), et pour les variations d'aPTT ( $p = 0,002$ ), mais pas pour les valeurs d'ACT-LR, en prenant le temps T5 comme référence. Le modèle mixte a été préféré à la réalisation d'une ANOVA devant l'absence de mesures à certains temps du protocole (fin de la procédure avant le dernier temps de mesure prévu dans le protocole).

Le protocole d'anticoagulation utilisé a permis d'obtenir des niveaux d'anticoagulation suffisants (ACT-LR >200 secondes) pour 256 des 301 procédures étudiées (soit 85%).

Dans 23 des 45 procédures au cours desquelles le niveau d'anticoagulation est jugé insuffisant, il y a eu une intervention médicale par augmentation du débit d'entretien ou nouveau bolus d'héparine non fractionnée (soit intervention dans 51% des cas).

Cette intervention a permis d'obtenir des niveaux d'anticoagulation suffisants dans 17 des 23 procédures (soit 74%).

Au total le niveau d'anticoagulation est jugé insuffisant dans 28 des 301 procédures à l'étude (soit 9% des procédures).

Pour réaliser la modélisation des caractéristiques pharmacocinétiques de l'héparine non fractionnée, nous nous sommes basés sur un modèle de distribution monocompartimentale et une élimination exponentielle (du premier ordre).

La concentration d'héparine en fonction du temps suit l'équation suivante :

$$C = C_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}$$

Avec la constante d'élimination définie selon l'équation :

$$\frac{t}{\tau} = \frac{T_2 - T_1}{\ln\left(\frac{V_d \times \text{Anti-Xa } T_1}{\text{Bolus HNF} + \text{Dose entretien} \times T_2}\right)}$$

Le volume de distribution de l'héparine non fractionnée a été calculé selon la formule :

$$V_d = \frac{\text{Bolus HNF}}{\text{Anti-Xa } T_{+5}}$$

Le volume de distribution moyen était de 4732,95mL ( $\pm 2760,55$ ) soit  $70,22 \pm 55,33$ mL/kg.

La demi-vie a donc été calculée à l'aide de ces formules tel que :

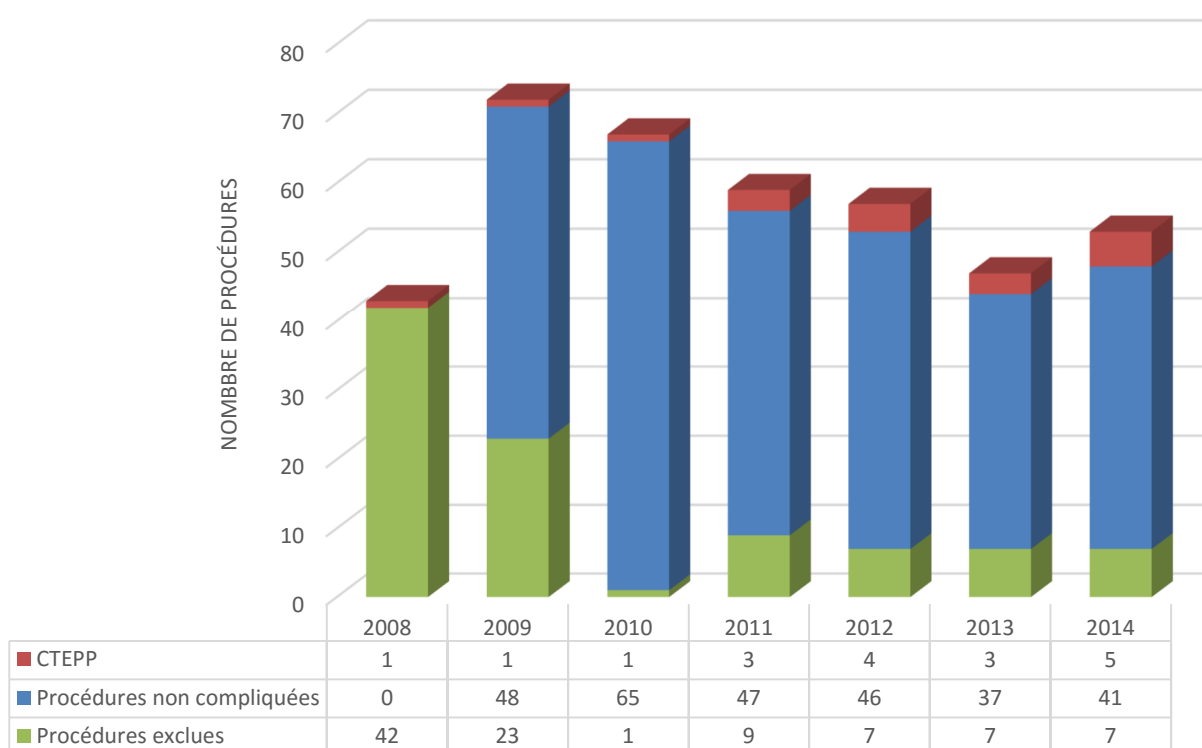
$$C_{t_{1/2}} = \frac{C_0}{2}$$

La demi-vie moyenne calculée selon ce procédé est de 72 minutes.

### 3.5 Complications thromboemboliques per procédures

17 complications thromboemboliques per procédure ont été recensées au cours de cette étude. L'incidence des complications thromboemboliques per procédure est donc de 5,64% dans notre étude.

La répartition des complications thromboemboliques per procédure au cours de la période d'étude est représentée dans la Figure 12.



**Figure 12 : Répartition des CTEPP au cours de la durée de l'étude**

Pour rechercher les facteurs prédictifs de complications thromboemboliques per procédure (CTEPP) dans notre cohorte, nous l'avons séparée en deux groupes : le groupe CTEPP+ dans lequel sont regroupées l'ensemble des procédures au cours desquelles une complication thromboembolique est survenue, et le groupe CTEPP- qui regroupe les procédures non compliquées.

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour l'ensemble des données démographiques étudiées (Tableau 7).

Les données concernant l'âge ont été comparées avec un test *t* de Student, les autres variables quantitatives ont été comparées avec un test de Mann-Whitney (échantillons ne suivant pas la loi normale), les variables qualitatives ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-2 ou avec un test exact de Fisher selon le test adapté.

**Tableau 7 : Comparaison des données démographiques**

<b>Variabiles</b>	<b>Groupe CTEPP+ n=17</b>	<b>Groupe CTEPP- n=284</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Age</b> , moy±DS	47±15	51±13	0,81
<b>Sexe féminin</b> , n(%)	10 (58%)	193 (67%)	0,94
<b>IMC</b> , méd. (P25-75)	27,4 (22,8-30)	24,46 (20,9-27,3)	0,11
<b>IGS II</b> , méd. (P25-75)	15 (7-20)	18 (12-26)	0,07
<b>APACHE 2</b> , méd. (P25-75)	8 (3-9)	6 (4-10)	0,93
<b>GCS</b> , méd. (P25-75)	15 (14-15)	15 (14-15)	0,66
<b>Hémorragie méningée</b> , n(%)	8 (58%)	189 (67%)	0,10
<b>Grade de Fisher</b> , méd. (P25-75)	4 (2-4)	4 (3-4)	0,93
<b>Grade WFNS</b> , méd. (P25-75)	1,5 (1-4)	1 (1-3)	0,66
<b>Délai post rupture (j)</b> , méd. (P25-75)	2 (1-2,5)	2 (1-3)	0,9
<b>Facteurs de risques de CTEPP</b>			
<b>Diabète</b> , n(%)	0	15 (5%)	0,33
<b>HTA</b> , n(%)	7 (41%)	110 (39%)	0,75
<b>Tabac</b> , n(%)	10 (59%)	113 (40%)	0,13
<b>Dyslipidémie</b> , n(%)	3 (17%)	43 (15%)	0,73
<b>AVC/AIT</b> , n(%)	2 (12%)	18 (6%)	0,31
<b>Antécédent MTEV</b> , n(%)	0	13 (4%)	0,61

Il n'y a pas de différence significative sur le nombre de lésions traitées au cours de la procédure ou sur le rapport Dôme/collet de l'anévrysme traité dans les deux groupes.

Le diamètre anévrysmal maximal est significativement plus élevé dans le groupe CTEPP+ (9mm vs. 6mm ;  $p=0,019$ ). La taille du collet anévrysmal est également significativement plus élevée dans le groupe CTEPP+ (4,3mm vs. 3,2mm ;  $p=0,021$ ). Il y avait significativement plus de collets larges (>4mm) dans le groupe CTEPP+ (OR=2,12 [1,30 - 3,46] ;  $p=0,0028$ ).

Les variables quantitatives ont été comparées avec un test de Mann-Whitney (échantillons ne suivant pas la loi normale), la répartition des différentes catégories de diamètre anévrysmal ont été comparées à l'aide d'un test du Chi-2, les catégories de collet ont été comparées à l'aide d'un test exact de Fisher.

**Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques anévrysmales**

Variables	Groupe CTEPP+ n=17	Groupe CTEPP- n=284	<i>p</i>
<b>Nombre lésions traitées</b> , méd. (P25-75)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,98
<b>Diamètre max. (mm)</b> , méd. (P25-75)	9 (6,15-11,35)	6 (4,45-8)	<b>0,019</b>
<b>Petit (&lt;5mm)</b> , n(%)	3 (18%)	113 (40%)	
<b>Moyen (5-15mm)</b> , n(%)	12 (70%)	152 (53%)	
<b>Gros (15-25mm)</b> , n(%)	2 (12%)	14 (5%)	0,20
<b>Géant (&gt;25mm)</b> , n(%)	0	5 (2%)	
<b>Collet anévrysmal (mm)</b> , méd. (P25-75)	4,3 (3,5-5)	3,2 (2,5-4)	<b>0,021</b>
<b>Collet étroit (&lt;4mm)</b> , n(%)	8 (47%)	213 (75%)	
<b>Collet large (&gt;4mm)</b> , n(%)	9 (53%)	71 (25%)	<b>0,020</b>
<b>Rapport Dôme/Collet</b> , méd. (P25-75)	2,13 (1,49-2,57)	1,77 (1,43-2,29)	0,24

Les localisations anévrysmales ne sont pas différentes dans les deux groupes. Les comparaisons ont été réalisées à l'aide d'un test du Chi-2 avec correction de Yates.

Ces résultats sont représentés dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Comparaison des localisations anévrysmales**

Variables	Groupe CTEPP+ n=17	Groupe CTEPP- n=284	<i>p</i>
<b>Circulation antérieure, n(%)</b>	16 (94%)	247 (87%)	0,7
<b>Circulation postérieure, n(%)</b>	1 (6%)	37 (13%)	
<b>Carotidien, n(%)</b>	1 (6%)	25 (9%)	0,84
<b>Termino-carotidien, n(%)</b>	2 (12%)	17 (6%)	
<b>Sylvien, n(%)</b>	5 (29%)	34 (12%)	
<b>Choroïdien antérieur, n(%)</b>	0	5 (1,7%)	
<b>Communicante ant., n(%)</b>	5 (29%)	97 (34%)	
<b>Communicante post., n(%)</b>	2 (12%)	57 (20%)	
<b>Péricalleux, n(%)</b>	1 (6%)	11 (4%)	
<b>Hypophysaire sup., n(%)</b>	0	1 (0,3%)	
<b>Tronc basilaire, n(%)</b>	1 (6%)	16 (5,6%)	
<b>PICA, n(%)</b>	0	14 (5%)	
<b>Vertébrale, n(%)</b>	0	2 (0,7%)	
<b>Cérébelleux, n(%)</b>	0	3 (1%)	
<b>Cérébrale postérieure, n(%)</b>	0	2 (0,7%)	

Les techniques d'embolisations ne différaient pas d'un groupe à l'autre. La taille du cathéter porteur n'était pas significativement différente dans les deux groupes (variables comparées à l'aide d'un test du Chi-2 et d'un test exact de Fisher respectivement).

Le nombre de coils mis en place n'était pas significativement différent dans les deux groupes (variable comparée à l'aide d'un test de Mann-Whitney).

Ces résultats sont représentés dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Comparaison des techniques d'embolisation**

Variables	Groupe CTEPP+ n=17	Groupe CTEPP- n=284	<i>p</i>
<b>Technique d'embolisation</b>			0,47
<b>Coils seuls, n(%)</b>	13 (76%)	227 (80%)	
<b>Ballonnet + coils, n(%)</b>	4 (24%)	32 (11%)	
<b>Stent + coils, n(%)</b>	0	14 (5%)	
<b>Glubran, n(%)</b>	0	1 (0,3%)	
<b>Echec, n(%)</b>	0	10 (3,7%)	
<b>Nombre de coils, méd. (P25-75)</b>	5 (3-8)	4 (2-6)	0,13
<b>Taille cathéter porteur</b>			0,77
<b>6F, n(%)</b>	17 (100%)	271 (96%)	
<b>5F, n(%)</b>	0	13 (4%)	

La proportion d'actes pour lesquels l'anticoagulation est insuffisante est la même dans les deux groupes.

Les modalités d'anticoagulation sont identiques dans les deux groupes, tant sur le bolus initial que sur la dose d'entretien administrée tout au long de la procédure d'embolisation (cf. Tableau 11).

Les résultats des tests d'hémostase réalisés aux différents temps prévus par le protocole ne sont pas différents dans les deux groupes, sauf pour l'ACT-LR au temps T180 qui est significativement plus élevé dans le groupe CTEPP+ (318s vs. 221,5s ;  $p=0,014$ ).



**Tableau 11 : Comparaison des modalités d'anticoagulation et des résultats obtenus**

Variables	Groupe CTEPP+	Groupe CTEPP-	<i>p</i>
<b>Bolus initial (UI/kg)</b> , méd. (P25-75)	46,9 (40,9-50,3) n=17	51,2 (41,1-63,7) n=284	0,17
<b>Dose entretien (UI/kg/h)</b> , méd. (P25-75)	19,3 (17,8-21,8) n=17	21,1 (17,1-26,6) n=284	0,27
<b>Anticoagulation insuffisante</b> , n(%)	3 (17%)	25 (9%)	0,22
<b>ACT-LR (s)</b>			
<b>T0</b> , méd. (P25-75)	147 (143,2-157,5) n=17	148 (138-156) n=278	0,79
<b>T5</b> , méd. (P25-75)	240 (199,8-269,3) n=17	234 (208-258) n=270	0,66
<b>T30</b> , méd. (P25-75)	236 (214,3-253,5) n=17	231 (208-253,8) n=263	0,56
<b>T60</b> , méd. (P25-75)	246,5 (195,5-254,5) n=16	229 (208,3-254) n=191	0,80
<b>T120</b> , méd. (P25-75)	268,5 (223-293) n=10	225 (201-257,3) n=53	0,06
<b>T180</b> , méd. (P25-75)	318 (306-329) n=3	221,5 (188-272) n=12	<b>0,014</b>
<b>aPTT (s)</b>			
<b>T0</b> , méd. (P25-75)	36,6 (35,15-38) n=17	36,6 (32,7-40,1) n=274	0,90
<b>T5</b> , méd. (P25-75)	142,8 (136,5-190,1) n=15	153,2 (120,7-209,9) n=257	0,71
<b>T30</b> , méd. (P25-75)	151,9 (117,8-173,9) n=17	144 (108-183,7) n=252	0,94
<b>T60</b> , méd. (P25-75)	131,7 (100,4-161,3) n=14	140,9 (109,2-182,3) n=186	0,35
<b>T120</b> , méd. (P25-75)	163,9 (127,9-280,6) n=6	132,8 (102,6-166,5) n=48	0,23
<b>T180</b> , méd. (P25-75)	264 n=1	129,3 (88,5-182,5) n=12	
<b>Anti-Xa (UI/mL)</b>			
<b>T0</b> , méd. (P25-75)	0,1 (0,1-0,1) n=17	0,10 (0,1-0,1) n=249	0,53
<b>T5</b> , méd. (P25-75)	0,81 (0,64-0,97) n=17	0,9 (0,71-1,09) n=247	0,15
<b>T30</b> , méd. (P25-75)	0,69 (0,63-1,02) n=16	0,94 (0,75-1,11) n=231	0,053
<b>T60</b> , méd. (P25-75)	0,86 (0,70-1,06) n=15	1 (0,8-1,21) n=148	0,07
<b>T120</b> , méd. (P25-75)	1,11 (1,08-1,6) n=11	1 (0,83-1,17) n=41	0,19
<b>T180</b> , méd. (P25-75)	1,11 (1,11-2) n=6	1,05 (0,98-1,61) n=6	0,21

L'ensemble des variables biologiques comparées (cf. Tableau 12) ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes (les données concernant l'hémoglobine ont été comparées avec un test *t* de Student, les autres variables ont été comparées avec un test de Mann-Whitney).

**Tableau 12 : Comparaison des variables biologiques**

<b>Variabiles</b>	<b>Groupe CTEPP+ n=17</b>	<b>Groupe CTEPP- n=284</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Hémoglobine (g/dL), moy±DS</b>	13,16±1,63	12,9±1,55	0,51
<b>Hématocrite (%), méd. (P25-75)</b>	39,1 (36,42-43)	38,5 (35,3-40,85)	0,33
<b>Leucocytes (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), méd. (P25-75)</b>	10,15 (7,65-12,1)	10,2 (7,4-13,35)	0,86
<b>Plaquettes (x10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>), méd. (P25-75)</b>	226 (202,25-264,5)	228 (198,5-277)	0,94
<b>Fibrinogène (g/L), méd. (P25-75)</b>	3,3 (2,7-3,7)	3,2 (2,6-3,7)	0,73
<b>Clairance MDRD (mL/min), méd. (P25-75)</b>	122,7 (84,9-142,1)	100,7 (81,3-134,3)	0,42

## 4 Discussion

Notre étude retrouve une corrélation assez moyenne entre l'activité anti-Xa et l'ACT-LR ( $r=0,67$ ) ainsi qu'entre l'activité anti-Xa et l'aPTT ( $r=0,69$ ). L'anticoagulation obtenue avec notre protocole (50UI/kg en bolus suivi d'un entretien à 20UI/kg/h) est efficace et durable. Le taux de complications thromboembolique est de 5,64%.

Par ailleurs, nous avons calculé la demi-vie d'activité de l'héparine non fractionnée dans ce contexte en utilisant une modélisation mathématique simple. La valeur de demi-vie retrouvée dans notre étude est de 72 minutes, avec un volume de distribution de 70,22ml/kg.

Les coefficients de corrélation retrouvés dans la littérature sont très disparates et sont compris entre  $r=0,18$  et  $r=0,91$ <sup>42-45</sup>. L'ACT a été initialement conçu pour évaluer les niveaux d'anticoagulation obtenus avec de fortes doses d'héparine non fractionnée pour la surveillance de l'anticoagulation à fortes doses utilisée au cours des chirurgies cardiaques sous circulation extracorporelle. A l'inverse, la cuvette de réactif ACT-LR disponible avec l'appareil Hémochron Junior™ est décrite par le laboratoire comme spécifique des faibles doses d'héparine. Elle fournit une relation linéaire entre l'ACT-LR et les concentrations d'héparine jusqu'à 2,5UI/mL d'activité anti-Xa. Une seule étude est disponible dans la littérature concernant la relation entre l'ACT-LR et l'activité anti-Xa en milieu chirurgical : Tremey et al.<sup>46</sup> retrouvaient une corrélation forte entre l'activité anti-Xa et l'ACT-LR ( $r^2=0,87$ ,  $p<0,0001$ ). Cette étude portait sur des patients de chirurgie vasculaire périphérique ayant bénéficié d'un bolus d'héparine non fractionnée à la dose de 50UI/kg sans entretien. Dans cette étude il ressortait également que la précision de l'ACT-LR était meilleure pour des valeurs d'activité anti-Xa en dessous de 1UI/mL. La relation entre ACT-LR et activité anti-Xa a été étudiée par ailleurs pour les patients bénéficiant d'une circulation extracorporelle de type ECMO (*Extracorporeal Membrane Oxygenation*)<sup>47</sup>. Cette étude retrouvait des résultats discordants puisque la corrélation retrouvée était très mauvaise avec un coefficient  $r=0,28$  ( $p<0,0001$ )<sup>47</sup>. Cette différence de résultats pourrait être expliquée par des phénomènes physiopathologiques différents au sein des deux populations de patients étudiés (phénomènes pro-inflammatoires, hémodilution, hypothermie). Nos résultats se situent entre ces deux études. Pour autant, les phénomènes physiopathologiques sous-jacents se rapprochent plus des patients de l'étude de Tremey et al. que des patients sous ECMO, mais nos résultats ne sont pas aussi convaincants avec un effectif étudié bien plus important.

De nombreux facteurs sont connus depuis longtemps pour influencer l'ACT parmi lesquels l'hémodilution, l'hypothermie, le réactif utilisé, la numération et la fonction plaquettaire, l'existence de déficits en facteurs de coagulation et l'utilisation d'aprotinine<sup>48,49</sup>. La prise en

charge anesthésique permet d'éliminer le facteur hypothermie des facteurs limitants la mesure de l'ACT, puisque tous les patients sous anesthésie générale bénéficiaient d'un réchauffement externe. L'hémodilution pourrait quant à elle, être présente puisqu'elle fait partie intégrante de la « *Triple H therapy* » utilisée dans la prévention du vasospasme après hémorragie méningée. Certaines études retrouvent en effet un allongement de l'ACT proportionnel à la baisse de l'hématocrite<sup>50</sup>. Pour autant, dans notre étude l'hématocrite médian était de 38,6% témoignant d'une hémodilution modérée.

Le réactif utilisé dans la plaquette d'analyse est un mélange de silice, de kaolin et de phospholipides. Le réactif est resté identique tout au long de la durée de l'étude permettant de s'affranchir d'une variation liée à des réactifs différents.

Aucune thrombopathie innée n'est retrouvée dans notre étude, les thrombopathies médicamenteuses n'ont, quant à elles, pas été recensées dans cette étude rétrospective. L'allongement de l'ACT a été décrit dans des cas de thrombopénies pour des numérations plaquettaires inférieures à  $50.10^3/\text{mm}^3$ , et aucun patient de notre cohorte ne présentait de thrombopénie aussi importante. Pour des valeurs de numération plaquettaire témoignant d'une thrombopénie modérée (de l'ordre de  $55.10^3/\text{mm}^3$ ), Ammar T et al.<sup>51</sup> avaient déjà démontré que les valeurs d'ACT n'étaient pas modifiées.

Nous avons volontairement décidé d'exclure de l'étude tous les patients présentant un déficit connu en facteur de coagulation pour s'affranchir de ce facteur confondant, et il s'avère qu'aucun patient n'a été exclu pour ce motif sur l'ensemble de la durée de l'étude.

Par ailleurs, dans notre étude, il n'y avait pas d'indication à l'administration d'aprotinine, connu pour allonger l'ACT.

La relation entre le TCA (nom français de l'aPTT) et l'activité anti-Xa a fait l'objet de nombreuses publications dans la littérature. En effet, la mesure de l'activité anti-Xa est préférée à la mesure du TCA en pratique courante puisqu'elle présente l'avantage de ne pas être dépendante des réactifs utilisés. Les facteurs limitants de l'aPTT obtenu par l'appareil Hémochron Junior seront les mêmes que ceux que nous avons précédemment cité pour l'ACT-LR. Par ailleurs la mesure de l'activité anti-Xa s'affranchit des problèmes de déficits en facteurs de coagulation qui vont perturber la mesure du TCA puisqu'elle repose sur une méthode chromogénique. Néanmoins, cette mesure chromogénique pourra tout de même être perturbée par deux facteurs principaux : la présence de substrats de couleur jaune dans le plasma du patient (principalement dans en cas d'hyperbilirubinémie), et un mauvais remplissage du tube de prélèvement. La comparabilité inter-opérateur est ainsi bien meilleure. La corrélation entre le TCA et l'activité anti-Xa est variable dans la littérature : les coefficients de corrélation

retrouvés varient dans la littérature de  $r=0,19$  à  $r=0,83$ <sup>52-56</sup> avec une variabilité extrêmement importante y compris pour des échantillons identiques analysés par des laboratoires différents<sup>53</sup>. Le TCA obtenu par l'appareil Hémochron Junior est réalisé sur sang total, ce qui représente une différence fondamentale comparativement au TCA réalisé au laboratoire qui est réalisé sur plasma pauvre en plaquettes. Cependant Douglas et al.<sup>57</sup> ont démontré que le TCA obtenu par l'appareil Hémochron présentait une excellente corrélation avec le TCA obtenu au laboratoire ( $r=0,929$ ). Les résultats de notre étude peuvent donc être raisonnablement comparés aux données de la littérature, même si ces dernières utilisent le TCA obtenu au laboratoire comme référence. Le manque de corrélation stricte entre les tests peut s'expliquer sur le plan biologique par le fait que l'ACT-LR ou le TCA mesurent des temps de coagulation, dans notre cas sur sang total, alors que l'activité anti-Xa mesure, par une méthode chromogénique, une quantité d'héparine présente dans le sang, sans présager de son efficacité anticoagulante.

L'administration d'un bolus de 50UI/kg suivi d'un entretien à la seringue électrique à la posologie à la posologie de 20UI/kg/h permet d'obtenir des niveaux d'anticoagulation efficaces et conformes aux recommandations de la WFITN (ACT  $\approx$  200 secondes). Après administration d'un bolus de 50UI/kg l'ACT-LR moyen obtenu est d'environ 240 secondes, ce qui est légèrement inférieur aux résultats obtenus par Tremey et al.<sup>46</sup> qui obtenaient un ACT-LR moyen de 275 secondes mesuré 5 minutes après anticoagulation pour la même dose d'héparine non fractionnée. Notre protocole d'anticoagulation par héparine non fractionnée, privilégie une posologie selon le poids du patient contrairement aux recommandations de la WFITN qui privilégient l'administration de 5000UI en bolus puis 1000UI/h<sup>58</sup>. Or des études disponibles dans la littérature ont déjà montré que les objectifs d'anticoagulation n'étaient pas atteints lors de l'utilisation de protocoles basés sur l'administration de doses fixes d'héparine<sup>59,60</sup>.

Selon le paramètre considéré, on peut remarquer que la cinétique des tests d'hémostase varie considérablement. En effet, considérant l'ACT-LR, l'anticoagulation obtenue est très stable au cours du temps, tandis que considérant le TCA, l'anticoagulation obtenue a tendance à décroître au cours du temps, alors que l'activité anti-Xa augmente progressivement au fil du temps. Cette inadéquation des différents tests d'hémostase est assez surprenante et inattendue.

En se fiant aux recommandations internationales de la WFITN, le monitoring recommandé est le monitoring par ACT qui montre une bonne efficacité de notre protocole d'anticoagulation avec une excellente stabilité de l'anticoagulation obtenue tout au long de la procédure d'anticoagulation. Ce résultat laisse à penser que les posologies utilisées sont adéquates et ne nécessitent pas de changement fondamental dans notre pratique.

La surveillance de l'anticoagulation obtenue par administration d'héparine non fractionnée repose en pratique courante sur l'utilisation du TCA et/ou de l'activité anti-Xa. La discordance la plus habituellement connue entre ces deux tests est l'absence d'augmentation significative du TCA pour des activités anti-Xa connues pour avoir des propriétés anticoagulantes. La principale explication de cette discordance est la présence d'une activation de la cascade de la coagulation (qui survient notamment chez les patients présentant un syndrome inflammatoire important, un sepsis, etc.) qui aboutit à l'activation des facteurs XI, IX et VIII qui vont entraîner la formation de grandes quantités de facteur Xa qui va parvenir à surpasser in vitro l'activité anticoagulante de l'héparine non fractionnée.

L'activation de la cascade de la coagulation est un phénomène maintenant bien démontré chez les patients présentant une hémorragie méningée. En effet, l'activation locale de la cascade hémostatique observée au niveau de l'hématome sous arachnoïdien va pouvoir s'étendre et se retrouver au niveau plasmatique. Le travail de Fujii et al.<sup>30</sup> en atteste par la mise en évidence d'une augmentation plasmatique des monomères de fibrine et des complexes thrombine-antithrombine, témoins de l'activation systémique de la cascade de la coagulation chez des patients atteints d'hémorragie méningée.

De plus les cathéters utilisés pour le traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens sont connus, comme bon nombre de matériels utilisés par voie endovasculaire, pour entraîner une activation de la cascade de la coagulation par plusieurs mécanismes<sup>61</sup>. Après introduction de matériaux artificiels dans la lumière vasculaire, ces derniers vont rapidement être recouverts de diverses protéines parmi lesquelles le fibrinogène et le facteur Von Willebrand qui vont activer la phase contact de la cascade de la coagulation<sup>62</sup>. Le facteur Von Willebrand va activer le facteur XII qui va aboutir in fine à la formation de thrombine. La thrombine ainsi formée va non seulement transformer le fibrinogène en fibrine, mais constitue également un puissant activateur de l'agrégation plaquettaire. Le fibrinogène et le facteur Von Willebrand adsorbés à la surface des matériaux et la thrombine ainsi formée vont donc provoquer l'adhésion des cellules sanguines, principalement les plaquettes, et dans une moindre mesure les hématies et les leucocytes, à la surface du matériau étranger<sup>62</sup>. L'activation plaquettaire ainsi déclenchée va à son tour venir entretenir et amplifier les phénomènes d'agrégation cellulaire et d'activation de la coagulation à la surface du matériau. En conclusion, la formation de thrombus est induite par les cathéters endovasculaires et les lésions endothéliales liées à leur progression au sein de la lumière vasculaire. Elle résulte à la fois de l'agrégation plaquettaire et de la formation de fibrine faisant suite à l'activation de la phase contact de la cascade de la coagulation. La composition du matériau utilisé semble influencer directement l'adsorption de protéines à sa surface : les matériaux hydrophobes semblent provoquer moins d'adsorption protéique à leur

surface et ainsi provoquer une moindre adhésion cellulaire<sup>62</sup>. La littérature fournit donc de nombreux arguments pour l'existence d'une activation de la coagulation dans le contexte du traitement endovasculaire des anévrismes intracrâniens.

Cependant, dans le cadre de cette hypothèse, nous devrions observer la formation de quantités croissantes de facteur X activé, qui devrait par conséquence se manifester, à quantité d'héparine administrée constante, par une diminution de l'activité anti-Xa. Or dans notre étude, nous mettons en évidence une augmentation progressive de l'activité anti-Xa au fil du temps. Deux phénomènes peuvent être à l'origine de l'augmentation progressive de l'activité anti-Xa : soit une diminution du facteur X activé endogène, soit un phénomène d'accumulation de l'héparine. Au vu des données exposées ci-dessus, il semble improbable que la quantité de facteur Xa ne diminue au fil du temps. L'autre hypothèse est donc une accumulation d'héparine non fractionnée. La pharmacocinétique de l'héparine est complexe. Dans un premier temps, les interactions de l'héparine avec d'autres protéines que son cofacteur, l'antithrombine, est bien connue et constitue l'une des hypothèses pour expliquer la grande variabilité interindividuelle dans l'action anticoagulante de l'héparine non fractionnée. Ainsi plus de 50% de l'héparine administrée va se lier à des protéines plasmatiques (notamment facteur plaquettaire 4, glycoprotéines diverses, vitronectine, facteur Von Willebrand) réduisant ainsi sa biodisponibilité et son activité anticoagulante<sup>63</sup>. L'augmentation de ces protéines plasmatiques au cours des processus inflammatoires pourrait expliquer la résistance relative à l'héparine dans divers contextes. Pour arriver à un plateau d'efficacité il faut donc d'abord saturer l'ensemble de ce système protéique. L'administration d'un bolus initial d'héparine semble cependant répondre à cet objectif puisque nous observons un premier plateau d'activité anti-Xa entre le premier temps de surveillance et le temps 30 minutes. L'accumulation semble se produire après la 30ème minute, probablement en rapport avec les processus à l'origine de l'élimination de l'héparine.

Nous avons modélisé la pharmacocinétique de l'héparine non fractionnée dans ce contexte et calculé sa demi-vie en utilisant un modèle mathématique simple. Nous nous sommes basés sur les résultats de l'activité anti-Xa. A priori nous nous étions basés sur une distribution monocompartimentale avec élimination selon un mécanisme du premier ordre. La demi-vie retrouvée dans notre étude est de 72 minutes. Le volume de distribution de l'héparine non fractionnée que nous retrouvons dans notre étude est de 70,22mL/kg. Ce volume correspond à un volume de distribution moyen de 4732,95mL, ce qui correspond au volume sanguin circulant. Ce résultat corroborant la distribution monocompartimentale de l'héparine non fractionnée.

La pharmacocinétique de l'héparine est connue depuis longtemps : Hirsh et al.<sup>64</sup> ont montré en 1975 que la demi-vie de l'héparine non fractionnée calculée à partir de l'activité anti-Xa était de  $63 \pm 15$  minutes après administration d'un bolus unique de 75UI/kg, les données retrouvées par la suite dans la littérature confirmant cette valeur<sup>65,66</sup>. Les données de la littérature retrouvent des volumes de distribution concordants avec nos résultats, d'environ 70mL/kg<sup>65,66</sup>. Même si notre modélisation utilise un modèle extrêmement simplifié basé sur la cinétique de variation de l'activité anti-Xa lors d'une administration continue d'héparine non fractionnée à dose fixe, nos résultats sont comparables avec les données de la littérature disponibles à ce jour.

Cependant, notre modèle ne tient pas compte de la pharmacocinétique complexe de l'héparine non fractionnée. En effet, bien que l'héparine réponde à une distribution initiale monocompartimentale, son élimination est bien plus complexe. Ce mécanisme complexe a été découvert dans les années 1980 chez l'animal et confirmé ensuite chez l'homme. Bjornsson et al. ont tout d'abord montré en 1979 un allongement de la demi-vie de l'héparine non fractionnée en relation avec la quantité d'héparine administrée en bolus chez le rat<sup>67</sup>. Dans un second article, ils montrent qu'il existe également un allongement de la demi-vie de l'héparine après administration continue à la seringue électrique<sup>68</sup>. Ces données seront confirmées chez l'homme par la même équipe en 1982<sup>65</sup>. Ce dernier travail met en évidence la cinétique d'élimination non linéaire de l'héparine. Cette cinétique complexe explique la variabilité de la demi-vie de l'héparine selon la dose administrée (de 30 minutes pour une dose unique de 25UI/kg à 60 minutes pour une dose de 100UI/kg)<sup>65,69,70</sup>. Au total, plusieurs travaux de pharmacocinétique suggèrent que l'élimination de l'héparine non fractionnée se fait selon un système complexe suivant une cinétique dose-dépendante et temps-dépendante. Des travaux de modélisation mathématique<sup>71</sup> réalisés en 2000 ont confirmé une cinétique d'élimination triphasique de l'héparine : une phase initiale d'élimination exponentielle est suivie d'une phase d'élimination linéaire puis d'une phase finale exponentielle. Ce modèle, validé sur 5 volontaires sains, doit être considéré avec toutes les précautions qu'imposent sa méthodologie, mais il a l'avantage de présenter des données relativement récentes. En effet, depuis la fin des années 1980, la littérature médicale est extrêmement pauvre dans ce domaine. L'explication fournie par les auteurs de ces études est que l'élimination est liée à la fixation sur un nombre déterminé de récepteurs. Ceux-ci sont présents sur les cellules endothéliales et les macrophages. Ils vont être internalisés au sein des cellules du système réticulo-endothélial pour permettre la dépolymérisation de l'héparine et seront ainsi indisponibles pour la durée que constitue leur temps de régénération. Lorsque la quantité d'héparine à métaboliser dépasse le nombre de récepteurs disponibles, l'élimination suit une cinétique mixte correspondant à la régénération



du pool de récepteurs et à l'élimination urinaire d'héparine sous forme non métabolisée (mécanisme non saturable). Cette étude a estimé le pool de récepteurs disponibles pour le métabolisme de l'héparine non fractionnée à environ 25UI/kg et son taux de régénération à environ 15UI/min. Par ailleurs des études anciennes avaient estimé les besoins en héparine non fractionnée entre 13 et 15UI/kg/h dans différents contextes<sup>72</sup>, ce qui semble concordant avec les données plus récentes rapportées par Bjornsson.

Notre protocole d'anticoagulation consiste en l'administration de doses d'héparine non fractionnée supérieures aux capacités d'élimination retrouvées dans cette étude de modélisation pouvant ainsi expliquer l'augmentation de l'activité anti-Xa observée dans notre étude.

Notre étude retrouve un taux de complication thromboembolique per procédure de 5,64%. Ce taux conforte l'impression clinique que ces complications sont relativement rares. Notre taux de complication thromboembolique per procédure est similaire aux taux de complications retrouvés dans la littérature. Les différentes études concernant ce type de complications rapportent des taux de complications compris, selon la définition retenue, entre 2,5% pour les études les plus optimistes<sup>22</sup> et 10,5% dans les études les plus pessimistes<sup>24</sup>. Notre étude rapporte dans le groupe ayant fait une complication thromboembolique per procédure des anévrysmes dont le diamètre maximal est significativement plus grand et dont le collet est significativement plus large en analyse univariée. Les facteurs de risque de complications thromboemboliques connus dans la littérature peuvent être séparés en deux catégories : d'un côté les facteurs liés au patient (âge supérieur à 65 ans<sup>73</sup>, dyslipidémie<sup>74</sup>, diabète<sup>75</sup>, tabagisme actif<sup>27</sup>), de l'autre, les caractéristiques anévrysmales (grande taille (>10mm)<sup>27</sup>, collet large (>4mm)<sup>27</sup>, hémorragie méningée par rupture anévrysmale<sup>28,29</sup>). Nous ne retrouvons pas l'ensemble de ces facteurs de risque au sein de notre cohorte, probablement par manque de puissance. L'utilisation d'une technique de remodelage vasculaire assisté par ballonnet est un facteur de risque de complication thromboembolique per procédure controversé dans la littérature : certaines études retrouvent une augmentation du taux de complications thromboemboliques lors de l'utilisation de cette technique<sup>74,76</sup>, d'autres données plus récentes vont à l'encontre de ces résultats et ne retrouvent pas de sur-risque<sup>77-79</sup>. Notre étude ne retrouve pas de sur-risque lié à l'utilisation de ballonnets. Une analyse multivariée était prévue a priori mais n'était finalement pas possible au vu du faible nombre de complications thromboemboliques per procédures et du faible nombre de facteurs identifiés retrouvés dans notre cohorte.

Les résultats des différents tests de coagulation réalisés aux différents temps prévus par le protocole ne sont pas significativement différents dans les deux groupes. La seule différence identifiable est le niveau d'ACT-LR mesuré au temps T180 qui est significativement plus élevé

dans le groupe CTEPP+. Cela témoigne probablement de l'effet des thérapeutiques mises en place lors de la constatation de la complication thromboembolique : administration d'inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire (tirofiban, Agrastat<sup>TM</sup>, agent anti GP IIb/IIIa) et d'un nouveau bolus d'héparine qui vont par voie de conséquence allonger l'ACT-LR et le TCA. Cependant, l'allongement de l'ACT-LR et du TCA ne semble pas être expliqué par la réalisation du bolus d'héparine non fractionnée, puisque l'activité anti-Xa n'est pas significativement différente entre les deux groupes, mais l'utilisation d'agents antiagrégants plaquettaires est connue pour allonger le temps de coagulation obtenus sur sang total. La proportion de procédures pour lesquelles les niveaux d'anticoagulation sont jugés insuffisants n'est pas significativement différente dans les deux groupes, bien que l'on ait l'impression d'une tendance à plus d'anticoagulation insuffisante dans le groupe CTEPP+.

La principale limite de cette étude est son caractère rétrospectif. En effet, sur les 396 procédures incluables dans l'étude, 95 ont dû être exclues pour une absence de toute méthode de surveillance de l'anticoagulation retrouvable dans le dossier médical. Sur la période de l'étude, nous avons inclus 301 procédures sur 397 éligible, soit 76% des procédures, et un seul évènement thromboembolique per procédure n'a pas pu être étudié, permettant donc d'obtenir un échantillon représentatif de la population concernée par l'étude. Par ailleurs, l'adhésion au protocole local de surveillance de l'anticoagulation à la fois par Hémochron Junior<sup>TM</sup> et par analyses au laboratoire est très inconstante comme en témoignent les 95 procédures exclues et le nombre conséquent de valeurs manquantes : sur 1196 mesures nécessaires pour l'ensemble des patients pour tous les temps de mesure de l'étude, on dénombre 179 valeurs manquantes d'activité anti-Xa (15%), 47 valeurs manquantes d'ACT-LR (4%) et 95 valeurs manquantes d'aPTT (8%). Toutefois, notre cohorte comporte un grand nombre de patients permettant d'obtenir une puissance suffisante, et par ailleurs le grand nombre de valeurs recueillies aux différents temps d'étude a permis d'établir une corrélation avec une puissance d'étude significative pour des niveaux d'anticoagulation variés.

Les différents tests réalisés montrent une cinétique différente dont l'analyse est délicate : d'un côté l'augmentation de l'activité anti-Xa plaide pour une accumulation d'héparine non fractionnée, nous amenant à nous demander s'il ne faut pas diminuer les doses d'héparine administrées, de l'autre la stabilité, voir la décroissance des tests de coagulation sur sang total nous encourage à ne pas à diminuer la posologie, voire même nous encourage à l'augmenter.

La formation d'un thrombus per procédure est un phénomène complexe qui implique non seulement l'activation de la cascade de coagulation, mais aussi des phénomènes d'agrégation

plaquettaire. L'héparine ne permet donc pas de faire face à l'ensemble des phénomènes à l'œuvre amenant à la formation du thrombus. L'adjonction d'agents pharmacologiques inhibant la fonction plaquettaire semble être une solution séduisante pour inhiber les phénomènes d'activation plaquettaire qui ne sont pas complètement inhibés par l'administration d'héparine non fractionnée, mais leur utilisation dans le cadre de l'hémorragie méningée semble risquée en cas de nouvelle rupture anévrysmale durant la procédure.

La mise en évidence d'une activation plus importante de la cascade de la coagulation au décours des procédures d'embolisations d'anévrysmes intracrâniens n'a pas formellement été démontrée dans la littérature médicale à ce jour et demande donc à être explorée. Nous pourrions par exemple, lors d'un protocole de recherche prospective, doser le facteur Xa, ainsi que les dérivés issus de la cascade de la coagulation (D-dimères, monomères de fibrine, complexes thrombine-antithrombine, et plasmine-antiplasmine) à différents temps au cours de la procédure d'embolisation pour évaluer l'activation de la cascade de la coagulation. Par ailleurs, les résultats discordants des différents tests réalisés pour la surveillance de l'anticoagulation pourraient être confirmés ou infirmés dans le cadre de cette étude prospective au cours de laquelle nous nous assureront que les différents facteurs confondants pour les différents tests seront vérifiés.

## **5 Conclusions**

La corrélation entre l'activité anti-Xa et l'ACT-LR est relativement médiocre de même que la corrélation entre l'activité anti-Xa et le TCA obtenu par l'appareil Hémochron Junior. Cependant il faut certainement se remémorer que ces différents tests ne mesurent pas le même aspect de l'anticoagulation.

Le protocole d'anticoagulation utilisé au CHU d'Amiens lors des procédures d'embolisation d'anévrismes intracrâniens permet d'obtenir une anticoagulation efficace rapidement et de façon durable. Ce protocole utilisant des posologies différentes de celles recommandées par les sociétés internationales permet d'obtenir un taux de complications thromboemboliques semblable aux données disponibles dans la littérature.

Notre étude ne retrouve comme facteur lié à la survenue d'une complication thromboembolique que les dimensions anévrysmales : diamètre maximal de l'anévrisme et collet anévrysmal large.

Les différentes modalités de surveillance mises en place durant notre protocole montrent des cinétiques différentes selon le test évalué dont l'interprétation est délicate et complexe.

Ces résultats demandent à être confirmés dans un protocole de recherche prospectif.

## 6 Bibliographie

1. Brown RD, Jr., Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet neurology*. 2014;13(4):393-404.
2. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, et al. Incidental findings on brain MRI in the general population. *The New England journal of medicine*. 2007;357(18):1821-1828.
3. Etminan N, Buchholz BA, Dreier R, et al. Cerebral aneurysms: formation, progression, and developmental chronology. *Transl Stroke Res*. 2014;5(2):167-173.
4. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1993;24(5):639-646.
5. Shiue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS, Group A. Modifiable lifestyle behaviours account for most cases of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study in Australasia. *Journal of the neurological sciences*. 2012;313(1-2):92-94.
6. Longstreth WT, Jr., Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1992;23(9):1242-1249.
7. Knekt P, Reunanen A, Aho K, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(9):933-939.
8. Johnston SC, Colford JM, Jr., Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 1998;51(2):411-418.
9. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1996;27(4):625-629.
10. McKissock W, Richardson A, Walsh L. MIDDLE-CEREBRAL ANEURYSMS FURTHER RESULTS IN THE CONTROLLED TRIAL OF CONSERVATIVE AND SURGICAL TREATMENT OF RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS. *The Lancet*.280(7253):417-421.
11. McKissock W, Richardson A, Walsh L. " POSTERIOR-COMMUNICATING " ANEURYSMS. *The Lancet*.275(7136):1203-1206.
12. McKissock W, Richardson A, Walsh L. Anterior Communicating Aneurysms: A Trial of Conservative and Surgical Treatment. *Lancet*. 1965;1(7391):874-876.
13. van der Schaaf I, Algra A, Wermer M, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):Cd003085.
14. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *Journal of neurosurgery*. 1991;75(1):1-7.
15. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360(9342):1267-1274.
16. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I--Pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery*. 2000;46(6):1344-1359.
17. Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, Guterman LR, Hopkins LN. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II--Clinical aspects and recommendations. *Neurosurgery*. 2000;46(6):1360-1375; discussion 1375-1366.
18. Versteeg HH, Heemskerk JW, Levi M, Reitsma PH. New fundamentals in hemostasis. *Physiological reviews*. 2013;93(1):327-358.
19. Bracard S, Barbier C, Derelle AL, Anxionnat R. Endovascular treatment of aneurysms: pre, intra and post operative management. *European journal of radiology*. 2013;82(10):1633-1637.
20. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology*. 1999;211(2):325-336.
21. Brillstra EH, Rinkel GJ, van der Graaf Y, van Rooij WJ, Algra A. Treatment of intracranial aneurysms by embolization with coils: a systematic review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1999;30(2):470-476.
22. Alexander MJ, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinuela F. Management of intraprocedural arterial thrombus in cerebral aneurysm embolization with abciximab: technical case report. *Neurosurgery*. 2002;50(4):899-901; discussion 901-892.
23. Henkes H, Fischer S, Weber W, et al. Endovascular coil occlusion of 1811 intracranial aneurysms: early angiographic and clinical results. *Neurosurgery*. 2004;54(2):268-280; discussion 280-265.
24. Park HK, Horowitz M, Jungreis C, et al. Periprocedural morbidity and mortality associated with endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2005;26(3):506-514.
25. Gallas S, Pasco A, Cottier JP, et al. A multicenter study of 705 ruptured intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2005;26(7):1723-1731.

26. Pierot L, Bonafe A, Bracard S, Leclerc X, French Matrix Registry I. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with matrix detachable coils: immediate posttreatment results from a prospective multicenter registry. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2006;27(8):1693-1699.
27. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, Investigators C. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology*. 2010;256(3):916-923.
28. Cronqvist M, Wirestam R, Ramgren B, et al. Diffusion and perfusion MRI in patients with ruptured and unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular coiling: complications, procedural results, MR findings and clinical outcome. *Neuroradiology*. 2005;47(11):855-873.
29. Altay T, Kang HI, Woo HH, et al. Thromboembolic events associated with endovascular treatment of cerebral aneurysms. *Journal of neurointerventional surgery*. 2011;3(2):147-150.
30. Fujii Y, Takeuchi S, Harada A, Abe H, Sasaki O, Tanaka R. Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32(4):883-890.
31. Tumialan LM, Zhang YJ, Cawley CM, Dion JE, Tong FC, Barrow DL. Intracranial hemorrhage associated with stent-assisted coil embolization of cerebral aneurysms: a cautionary report. *Journal of neurosurgery*. 2008;108(6):1122-1129.
32. Cloft HJ, Kallmes DF. Cerebral aneurysm perforations complicating therapy with Guglielmi detachable coils: a meta-analysis. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2002;23(10):1706-1709.
33. Bernardini GL, Mayer SA, Kossoff SB, Hacein-Bey L, Solomon RA, Pile-Spellman J. Anticoagulation and induced hypertension after endovascular treatment for ruptured intracranial aneurysms. *Critical care medicine*. 2001;29(3):641-644.
34. Oxley TJ, Dowling RJ, Mitchell PJ, Davis S, Yan B. Antiplatelet resistance and thromboembolic complications in neurointerventional procedures. *Front Neurol*. 2011;2:83.
35. American Society of I, Therapeutic N. General considerations for endovascular surgical neuroradiologic procedures. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2001;22(8 Suppl):S1-3.
36. Boutiere B. Temps de céphaline plus activateur. *EMC - Biologie médicale*. Vol 1-0: Elsevier SAS; 2003:Article 90-20-0170.
37. Bates SM, Weitz JI. Coagulation assays. *Circulation*. 2005;112(4):e53-60.
38. Boutiere B. Mesure de l'héparinémie par activité anti-Xa. *EMC - Biologie médicale*. Vol 1-0: Elsevier SAS; 2003:Article 90-20-0100.
39. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM, American College of Chest P. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e24S-43S.
40. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1966;196(5):436-440.
41. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Reporting standards for endovascular repair of saccular intracranial cerebral aneurysms. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2010;31(1):E12-24.
42. Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, et al. Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1994;108(6):1076-1082.
43. Giavarina D, Carta M, Fabbri A, Manfredi J, Gasparotto E, Soffiati G. Monitoring high-dose heparin levels by ACT and HMT during extracorporeal circulation: diagnostic accuracy of three compact monitors. *Perfusion*. 2002;17(1):23-26.
44. Koerber JM, Smythe MA, Begle RL, Mattson JC, Kershaw BP, Westley SJ. Correlation of activated clotting time and activated partial thromboplastin time to plasma heparin concentration. *Pharmacotherapy*. 1999;19(8):922-931.
45. Ganter MT, Monn A, Tavakoli R, et al. Monitoring activated clotting time for combined heparin and aprotinin application: in vivo evaluation of a new aprotinin-insensitive test using Sonoclot. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*. 2006;30(2):278-284.
46. Tremey B, Szekely B, Schlumberger S, et al. Anticoagulation monitoring during vascular surgery: accuracy of the Hemochron low range activated clotting time (ACT-LR). *British journal of anaesthesia*. 2006;97(4):453-459.
47. Ambrose TM, Parvin CA, Mendeloff E, Luchtman-Jones L. Evaluation of the TAS analyzer and the low-range heparin management test in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical chemistry*. 2001;47(5):858-866.
48. Jaques LB, Ricker AG. The relationship between heparin dosage and clotting time. *Blood*. 1948;3(10):1197-1212.
49. Dalbert S, Ganter MT, Furrer L, Klaghofer R, Zollinger A, Hofer CK. Effects of heparin, haemodilution and aprotinin on kaolin-based activated clotting time: in vitro comparison of two different point of care devices. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2006;50(4):461-468.
50. Girardi L, Sudi K, Muntean W. Effect of heparin, platelets, activated platelets, platelet fragments, and hematocrit on activated clotting time. *Artif Organs*. 2000;24(7):507-513.

51. Ammar T, Fisher CF, Sarier K, Collier BS. The effects of thrombocytopenia on the activated coagulation time. *Anesthesia and analgesia*. 1996;83(6):1185-1188.
52. Takemoto CM, Streiff MB, Shermock KM, et al. Activated partial thromboplastin time and anti-Xa measurements in heparin monitoring: biochemical basis for discordance. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(4):450-456.
53. Cuker A, Ptashkin B, Konkle BA, et al. Interlaboratory agreement in the monitoring of unfractionated heparin using the anti-factor Xa-correlated activated partial thromboplastin time. *Journal of thrombosis and haemostasis* : *JTH*. 2009;7(1):80-86.
54. Thomas O, Lybeck E, Strandberg K, Tynngard N, Schott U. Monitoring low molecular weight heparins at therapeutic levels: dose-responses of, and correlations and differences between aPTT, anti-factor Xa and thrombin generation assays. *PLoS one*. 2015;10(1):e0116835.
55. Kuhle S, Eulmesekian P, Kavanagh B, et al. Lack of correlation between heparin dose and standard clinical monitoring tests in treatment with unfractionated heparin in critically ill children. *Haematologica*. 2007;92(4):554-557.
56. Schroeder AP, Knudsen LL, Husted SE, Knudsen L, Ingerslev J. Bedside coagulometry during intravenous heparin therapy after coronary angioplasty. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2001;12(2):157-163.
57. Douglas AD, Jefferis J, Sharma R, Parker R, Handa A, Chantler J. Evaluation of point-of-care activated partial thromboplastin time testing by comparison to laboratory-based assay for control of intravenous heparin. *Angiology*. 2009;60(3):358-361.
58. Ró B, Reul J. Guidelines for Peri- and Intra-Procedural Anticoagulation and Antiaggregation. 2007; <http://www.wfitn.org/Anticoagulation-Protocols/guidelines-for-peri-and-intra-procedural-anticoagulation-and-antiaggregation.html>. Accessed 01/02/2015.
59. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease. Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. *American heart journal*. 1999;137(1):59-71.
60. Raschke R, Hirsh J, Guidry JR. Suboptimal monitoring and dosing of unfractionated heparin in comparative studies with low-molecular-weight heparin. *Annals of internal medicine*. 2003;138(9):720-723.
61. Yau JW, Stafford AR, Liao P, Fredenburgh JC, Roberts R, Weitz JI. Mechanism of catheter thrombosis: comparison of the antithrombotic activities of fondaparinux, enoxaparin, and heparin in vitro and in vivo. *Blood*. 2011;118(25):6667-6674.
62. Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, Weitz JI. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? *Journal of thrombosis and haemostasis* : *JTH*. 2015;13 Suppl 1:S72-81.
63. Walker CP, Royston D. Thrombin generation and its inhibition: a review of the scientific basis and mechanism of action of anticoagulant therapies. *British journal of anaesthesia*. 2002;88(6):848-863.
64. Hirsh J, van Aken WG, Gallus AS, Dollery CT, Cade J. Proceedings: Heparin kinetics in venous thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34(2):598.
65. Bjornsson TD, Wolfram KM, Kitchell BB. Heparin kinetics determined by three assay methods. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1982;31(1):104-113.
66. Cipolle RJ, Seifert RD, Neilan BA, Zaske DE, Haus E. Heparin kinetics: variables related to disposition and dosage. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1981;29(3):387-393.
67. Bjornsson TD, Levy G. Pharmacokinetics of heparin. I. Studies of dose dependence in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1979;210(2):237-242.
68. Bjornsson TD, Levy G. Pharmacokinetics of heparin. II. Studies of time dependence in rats. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1979;210(2):243-246.
69. de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ. Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood*. 1982;60(6):1251-1258.
70. Olsson P, Lagergren H, Ek S. The elimination from plasma of intravenous heparin. An experimental study on dogs and humans. *Acta Med Scand*. 1963;173:619-630.
71. Wachsmann M, Mielke CH, Jr., Hayes JA, Baker D. The use of time step simulations and difference equations (TSSADEQ) in modeling heparin pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol*. 2000;40(10):1121-1128.
72. Jacob AS, Steingart RH, Schweger MJ. Heparin elimination following continuous infusion during intra-aortic balloon counterpulsation. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1985;11(4):389-392.
73. Cai Y, Spelle L, Wang H, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1096-1102; discussion 1096-1102.
74. Jo KI, Yeon JY, Kim KH, Jeon P, Kim JS, Hong SC. Predictors of thromboembolism during coil embolization in patients with unruptured intracranial aneurysm. *Acta neurochirurgica*. 2013;155(6):1101-1106.
75. Earnest Ft, Forbes G, Sandok BA, et al. Complications of cerebral angiography: prospective assessment of risk. *AJR. American journal of roentgenology*. 1984;142(2):247-253.
76. Soeda A, Sakai N, Sakai H, et al. Thromboembolic events associated with Guglielmi detachable coil embolization of asymptomatic cerebral aneurysms: evaluation of 66 consecutive cases with use of diffusion-weighted MR imaging. *AJNR. American journal of neuroradiology*. 2003;24(1):127-132.

77. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, Investigators C. Remodeling technique for endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms had a higher rate of adequate postoperative occlusion than did conventional coil embolization with comparable safety. *Radiology*. 2011;258(2):546-553.
78. Brooks NP, Turk AS, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Pulfer K, Cook T. Frequency of thromboembolic events associated with endovascular aneurysm treatment: retrospective case series. *Journal of neurosurgery*. 2008;108(6):1095-1100.
79. Santillan A, Gobin YP, Mazura JC, et al. Balloon-assisted coil embolization of intracranial aneurysms is not associated with increased periprocedural complications. *Journal of neurointerventional surgery*. 2013;5 Suppl 3:iii56-61.
80. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
81. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1988;51(11):1457.



## 7 Annexes

**Tableau 13 : Score de Fisher<sup>80</sup>**

<b>Grade</b>	<b>Aspect scannographique</b>
<b>I</b>	Absence de sang
<b>II</b>	Dépôts de moins de 1mm d'épaisseur
<b>III</b>	Dépôts de plus de 1mm d'épaisseur
<b>IV</b>	Hématome intra parenchymateux ou hémorragie intraventriculaire

**Tableau 14 : Classification de la WFNS<sup>81</sup>**

<b>Grade</b>	<b>Glasgow</b>	<b>Déficit neurologique</b>
<b>1</b>	15	Absent
<b>2</b>	13-14	Absent
<b>3</b>	13-14	Présent
<b>4</b>	7-12	Absent ou présent
<b>5</b>	3-6	Absent ou présent

# COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES NORD-OUEST II

Agréé par arrêté ministériel en date du 31/05/2012

Constitué selon l'arrêté du Directeur Général de l'Agence Régionale de Santé de la région de Picardie en date du 19/07/2012

C.H.U. - Place Victor Pauchet - Bât. Pharmacie - 1<sup>er</sup> étage - 80054 AMIENS Cedex 1

Secrétariat : ☎ 03 22 66 85 43 - 📠 03 22 66 86 26 - e-mail [cpp.nordouest2@chu-amiens.fr](mailto:cpp.nordouest2@chu-amiens.fr)

## SOUS - COMMISSION D'EVALUATION DES RECHERCHES NON-INTERVENTIONNELLES

Président : M. Thierry BOURGUEIL

Mme Isabelle DEPRET-ROHMER

M. le Docteur Leonardo ESPEJO-FLORES

M. le Docteur Alain HERMANT

M. le Docteur Gérard KRIM

M. le Professeur Francis PERDU

A votre demande et dans le cadre d'une possible publication dans une revue scientifique à comité de lecture, la sous-commission pluridisciplinaire d'évaluation des recherches non interventionnelles, constituée de membres disposant de toute l'expertise et l'indépendance voulues pour évaluer les projets soumis, a étudié votre protocole, le 1<sup>er</sup> octobre 2015, intitulé : «Evaluation du protocole d'anticoagulation en neuroradiologie interventionnelle au CHU d'Amiens» (Version 1 du 01/04/2015).

Ce protocole n'a pas posé de problème scientifique ou éthique.

Conformément à la réglementation française, la classification en recherche non interventionnelle reste de votre responsabilité. Cette classification n'implique aucun avis délibératif d'un Comité de Protection des Personnes.

Fait à Amiens, le - 6 OCT. 2015

Le Président de la sous-commission  
d'évaluation des recherches non interventionnelles,



Thierry BOURGUEIL.

## RESUME

### MODALITES DE SURVEILLANCE, CINETIQUE ET EFFICACITE DE L'HEPARINE NON FRACTIONNEE AU COURS DES PROCEDURES D'EMBOLISATION D'ANEVRYSMES INTRACRANIENS

#### Introduction

Le traitement endovasculaire des anévrysmes intracrâniens (AIC) nécessite l'administration d'héparine non fractionnée (HNF) pour prévenir les complications thromboemboliques per procédure (CTEPP). L'HNF présente une variabilité interindividuelle qui impose une surveillance de l'activité anticoagulante. Notre étude a porté sur la comparabilité des tests ACT-LR et aPTT par rapport à l'héparinémie (Hep), la cinétique de l'HNF et la survenue de CTEPP.

#### Matériel et méthodes

Etude de cohorte rétrospective. Tous les patients majeurs ayant bénéficié d'une embolisation d'AIC ont été inclus. Des prélèvements ont été réalisés avant, puis aux temps T5, 30, 60, 120 et 180 min après HNF. Les différents tests réalisés ont permis d'évaluer leur corrélation et la cinétique de l'HNF. Le taux de CTEPP a été évalué puis deux groupes ont été constitués pour déterminer les facteurs de risque.

#### Résultats

Entre 2008 et 2014, 301 procédures ont été incluses. 65% étaient réalisées pour rupture anévrysmale. L'HNF était administrée à la dose de 50,72UI/kg puis 21,01 UI/kg/h. La corrélation entre l'Hep et l'ACT-LR et l'aPTT est respectivement  $r=0,67$  ( $p<0,0001$ ), et  $r=0,69$  ( $p<0,0001$ ). Notre modèle retrouve une demi-vie de l'HNF de 72 min et un volume de distribution de 70,22mL/kg. L'incidence des CTEPP est de 5,64%. Le groupe CTEPP était associé avec des anévrysmes de plus grande taille (9 vs 6mm ;  $p=0,019$ ) avec un collet plus large (4,3 vs 3,2mm ;  $p=0,021$ ).

#### Conclusion

La corrélation entre Hep et ACT-LR et aPTT est moyenne. Le protocole utilisé permet d'obtenir une anticoagulation conforme aux recommandations et un taux de CTEPP comparable aux données de la littérature.

**Mots clé :** Anévrysme intracrânien, Thromboembolie, Embolisation thérapeutique, Hémorragie méningée, Héparine, Pharmacocinétique.

---

## ABSTRACT

### MONITORING MODALITIES, KINETICS AND EFFICIENCY OF UNFRACTIONATED HEPARIN DURING INTRACRANIAL ANEURYSMS EMBOLIZATION PROCEDURES

#### Introduction

Endovascular treatment of intracranial aneurysms (ICA) requires the administration of unfractionated heparin (UFH) to prevent per procedure thromboembolic complications (PPTEC). UFH presents inter-individual variability which imposes monitoring of anticoagulation activity. We evaluated the comparability of ACT-LR and aPTT with heparinemia (Hep), the kinetic of UFH and the occurrence of PPTEC.

#### Material and methods

This is a retrospective cohort study. We included all patients who underwent an embolization of ICA. Blood samples were analyzed before, and after 5, 30, 60, 120 and 180 min after UFH. The different tests results were used to assess their correlation and the kinetics of UFH. The PPTEC rate has been evaluated and then two groups were separated to determine risk factors of PPTEC.

#### Results

Between 2008 and 2014, 301 procedures have been included. 65% were done for aneurysmal rupture. UFH was administered at a dose of 50,72IU/kg then 21,01IU/kg/h. The correlation between the Hep and the ACT-LR and the aPTT is respectively  $r = 0,67$  ( $p < 0.0001$ ), and  $r = 0,69$  ( $p < 0.0001$ ). We found a UFH half-life of 72min and a distribution volume of 70,22mL/kg. The rate of the PPTEC is 5.64%. PPTEC group was associated with larger aneurysms sizes (9 vs 6mm;  $p = 0.019$ ) and wider collar (4.3 vs. 3.2 mm;  $p = 0.021$ ).

#### Conclusion

The correlation between Hep and ACT-LR and aPTT is average. The protocol used is able to obtain recommendations anticoagulation levels and a PPTEC rate is consistent with literature data.

**Key words:** Heparin, Intracranial Aneurysm, Pharmacokinetics, Subarachnoid Hemorrhage, Therapeutic Embolization, Thromboembolism.