



Les articles de l'année en anesthésie-réanimation.

Thème : Urgence / traumatologie



Delphine Georges et Hugues de Courson

Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne du traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la craniectomie décompressive ?



Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne, traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la craniectomie décompressive ?
- AVC hémorragique :
 - Quel niveau de pression artérielle ?
 - Intérêt de la transfusion plaquettaire si traitement antiagrégant ?



Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne, traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la craniectomie décompressive ?
- AVC hémorragique :
 - Quel niveau de pression artérielle ?
 - Intérêt de la transfusion plaquettaire si traitement antiagrégant ?
- Réversion des Anticoagulants oraux directs (ACOD).



Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne du traumatisé crânien :
 - **Intérêt de l'hypothermie ?**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Hypothermia for Intracranial Hypertension after Traumatic Brain Injury

Peter J.D. Andrews, M.D., M.B., Ch.B., H. Louise Sinclair, R.G.N., M.Sc., Aryelly Rodriguez, M.Sc.,
Bridget A. Harris, R.G.N., Ph.D., Claire G. Battison, R.G.N., B.A., Jonathan K.J. Rhodes, Ph.D., M.B., Ch.B.,
and Gordon D. Murray, Ph.D., for the Eurotherm3235 Trial Collaborators*

EUROTHERM 3235

Décembre 2015

Contexte

- Traumatisme crânien: 1^{ère} cause d'incapacité chez le moins de 40 ans.
- Incidence : augmentation de 21% sur les 5 dernières années.
- 1^{ère} complication du TC : l'hypertension intracrânienne
 - pronostic effroyable
- L'hypothermie est souvent utilisée.
- Peu d'études sur les effets, avec des résultats contradictoires.

Contexte

- Traumatisme crânien: 1^{ère} cause d'incapacité chez le moins de 40 ans.
- Incidence : augmentation de 21% sur les 5 dernières années.
- 1^{ère} complication du TC : l'hypertension intracrânienne
 - pronostic effroyable
- L'hypothermie est souvent utilisée.
- Peu d'études sur les effets, avec des résultats contradictoires.

**EUTHERM 3235: essai multicentrique, contrôlé, randomisé
Résultats recueillis en aveugle**

Matériels et méthodes

- Inclusion si :

TC et pression intracrânienne (PIC) > 20 mmHg pendant 5 minutes malgré traitement de phase 1.

- Randomisation :

Groupe Hypothermie(32-35°C) vs groupe Standard.

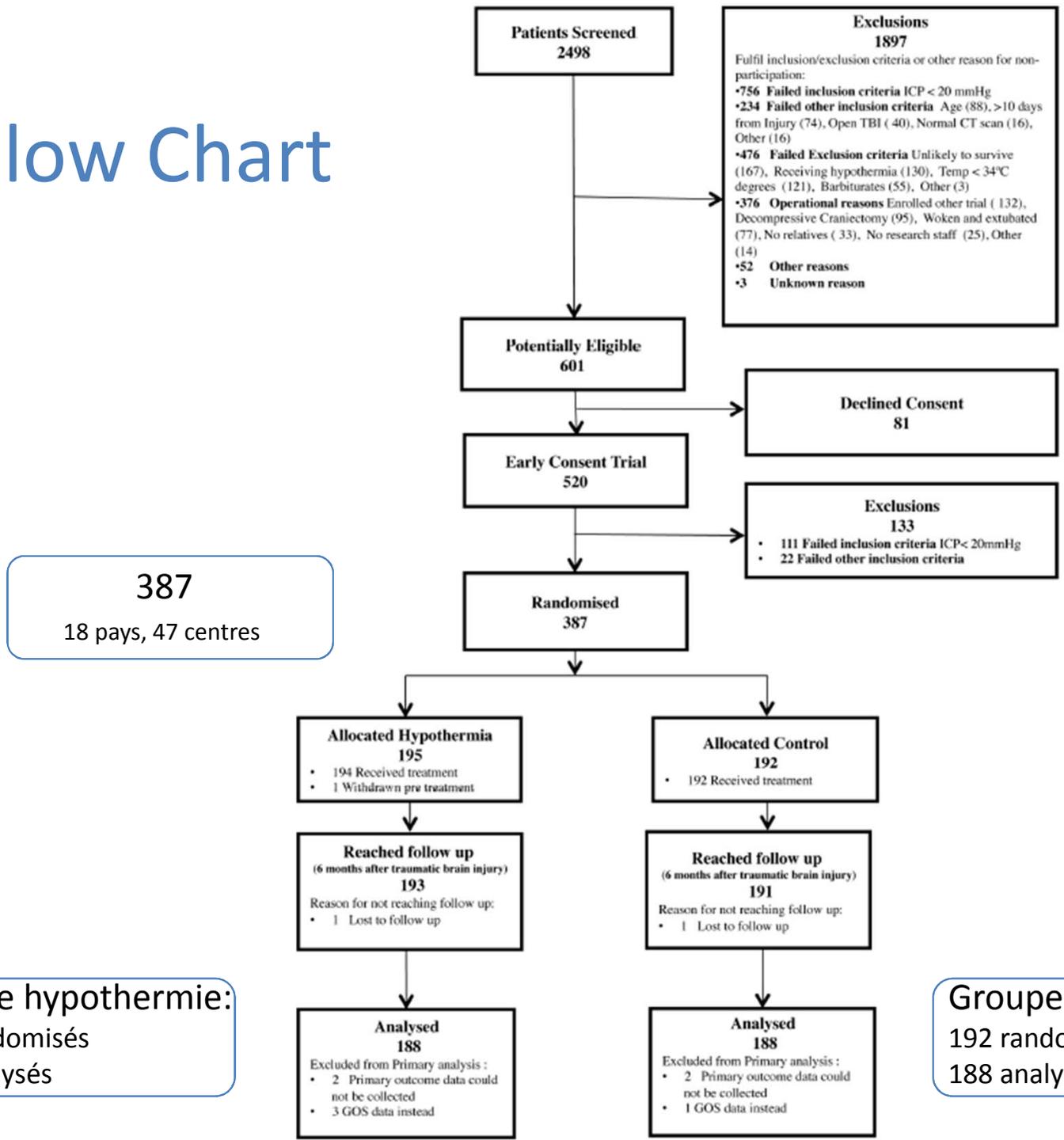
- Critères de jugement :

- **Principal : Exented Glasgow Oucome Scale (GOS-E) à 6 mois.**

- Secondaires :

Mortalité à 6 mois, HTIC réfractaire, Incidence des pneumopathies,
Durée de séjour en soins intensifs, Evènements indésirables,
Modified Oxford Handicap Scale (MOHS) à J28.

Flow Chart



387
18 pays, 47 centres

Groupe hypothermie:
195 randomisés
188 analysés

Groupe contrôle:
192 randomisés
188 analysés

Résultats

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Physiological measurements†		
Adjusted mean difference in ICP on days 1–7 — mm Hg	-0.48 (-2.04 to 1.08)	0.55
Adjusted mean difference in core temperature on days 1–7 — °C	-2.14 (-2.34 to -1.94)	<0.001
Adjusted mean difference in mean arterial pressure on days 1–7 — mm Hg	1.20 (-0.46 to 2.86)	0.16
Adjusted mean difference in cerebral perfusion pressure on days 1–7 — mm Hg	1.61 (-0.36 to 3.58)	0.11
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 mo‡§	1.53 (1.02 to 2.30)¶	0.04
Adjusted odds ratio for unfavorable outcome‡	1.69 (1.06 to 2.70)¶	0.03
Unadjusted hazard ratio for death at 6 mo	1.45 (1.01 to 2.10)	0.047
Adjusted mean difference in squared proportion of ICP measurements of ≤ 20 mm Hg on days 1–7‡	440 (-160 to 1000)	0.47
Adjusted odds ratio for presence of pneumonia on days 3–7‡	1.04 (0.69 to 1.58)¶	0.84
Adjusted mean difference in log-transformed length of ICU stay — log hours‡	0.05 (0.11 to 0.22)	0.54
Adjusted common odds ratio for MOHS grade at 28 days‡**	1.65 (0.91 to 3.02)¶	0.10

Résultats

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Physiological measurements †		
Adjusted mean difference in ICP on days 1–7 — mm Hg	-0.48 (-2.04 to 1.08)	0.55
Adjusted mean difference in core temperature on days 1–7 — °C	-2.14 (-2.34 to -1.94)	<0.001
Adjusted mean difference in mean arterial pressure on days 1–7 — mm Hg	1.20 (-0.46 to 2.86)	0.16
Adjusted mean difference in cerebral perfusion pressure on days 1–7 — mm Hg	1.61 (-0.36 to 3.58)	0.11
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 mo ‡§	1.53 (1.02 to 2.30) ¶	0.04
Adjusted odds ratio for unfavorable outcome ‡	1.69 (1.06 to 2.70) ¶	0.03
Unadjusted hazard ratio for death at 6 mo	1.45 (1.01 to 2.10)	0.047
Adjusted mean difference in squared proportion of ICP measurements of ≤20 mm Hg on days 1–7 ‡	440 (-160 to 1000)	0.47
Adjusted odds ratio for presence of pneumonia on days 3–7 ‡	1.04 (0.69 to 1.58) ¶	0.84
Adjusted mean difference in log-transformed length of ICU stay — log hours ‡	0.05 (0.11 to 0.22)	0.54
Adjusted common odds ratio for MOHS grade at 28 days ‡**	1.65 (0.91 to 3.02) ¶	0.10

Parameter	Category	Hypothermia (N=195)	Control (N=192)
GOS-E défavorable (1-4)	Dead	74,3%	63,5%
	Vegetative State		
GOS-E favorable (5-8)	Lower Severe Disability	25,7%	36,5%
	Upper Severe Disability		
	Lower Moderate Disability		
	Upper Moderate Disability		
	Lower Good Recovery		
Upper Good Recovery			

P = 0,03

Résultats

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Physiological measurements†		
Adjusted mean difference in ICP on days 1–7 — mm Hg	-0.48 (-2.04 to 1.08)	0.55
Adjusted mean difference in core temperature on days 1–7 — °C	-2.14 (-2.34 to -1.94)	<0.001
Adjusted mean difference in mean arterial pressure on days 1–7 — mm Hg	1.20 (-0.46 to 2.86)	0.16
Adjusted mean difference in cerebral perfusion pressure on days 1–7 — mm Hg	1.61 (-0.36 to 3.58)	0.11
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 mo‡§	1.53 (1.02 to 2.30)¶	0.04
Adjusted odds ratio for unfavorable outcome‡	1.69 (1.06 to 2.70)¶	0.03
Unadjusted hazard ratio for death at 6 mo	1.45 (1.01 to 2.10)	0.047
Adjusted mean difference in squared proportion of ICP measurements of ≤ 20 mm Hg on days 1–7‡	440 (-160 to 1000)	0.47
Adjusted odds ratio for presence of pneumonia on days 3–7‡	1.04 (0.69 to 1.58)¶	0.84
Adjusted mean difference in log-transformed length of ICU stay — log hours‡	0.05 (0.11 to 0.22)	0.54
Adjusted common odds ratio for MOHS grade at 28 days‡**	1.65 (0.91 to 3.02)¶	0.10

Résultats

Variable	Estimate (95% CI)	P Value
Physiological measurements†		
Adjusted mean difference in ICP on days 1–7 — mm Hg	-0.48 (-2.04 to 1.08)	0.55
Adjusted mean difference in core temperature on days 1–7 — °C	-2.14 (-2.34 to -1.94)	<0.001
Adjusted mean difference in mean arterial pressure on days 1–7 — mm Hg	1.20 (-0.46 to 2.86)	0.16
Adjusted mean difference in cerebral perfusion pressure on days 1–7 — mm Hg	1.61 (-0.36 to 3.58)	0.11
Primary analysis: adjusted common odds ratio for GOS-E score at 6 mo‡§	1.53 (1.02 to 2.30)¶	0.04
Adjusted odds ratio for unfavorable outcome‡	1.69 (1.06 to 2.70)¶	0.03
Unadjusted hazard ratio for death at 6 mo	1.45 (1.01 to 2.10)	0.047
Adjusted mean difference in squared proportion of ICP measurements of ≤ 20 mm Hg on days 1–7‡	440 (-160 to 1000)	0.47
Adjusted odds ratio for presence of pneumonia on days 3–7‡	1.04 (0.69 to 1.58)¶	0.84
Adjusted mean difference in log-transformed length of ICU stay — log hours‡	0.05 (0.11 to 0.22)	0.54
Adjusted common odds ratio for MOHS grade at 28 days‡**	1.65 (0.91 to 3.02)¶	0.10

Résultats

Effet indésirable	Hypothermie	Contrôle	Total
PPC < 50 mmHg	11	6	17
Instabilité Hémodynamique	5	2	7
Saignement	3	0	3
Autres	14	2	16
TOTAL	33	10	43

Conclusion

- Etude arrêtée précocement.
- Hypothermie avec objectif de température 32-35°C dans les HTIC secondaires à un TC échappant à un traitement de stade I : défavorable.

R12.3 – Chez les patients traumatisés crâniens avec hypertension intracrânienne malgré un traitement médical bien conduit, il faut probablement pratiquer un CCT entre 34 et 35 °C dans le but de faire baisser la pression intracrânienne.

(GRADE 2+) Accord FORT

Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne du traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - **Place de la craniectomie décompressive ?**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension

P.J. Hutchinson, A.G. Koliakos, I.S. Timofeev, E.A. Corteen, M. Czosnyka, J. Timothy, I. Anderson, D.O. Bulters, A. Belli, C.A. Eynon, J. Wadley, A.D. Mendelow, P.M. Mitchell, M.H. Wilson, G. Critchley, J. Sahuquillo, A. Unterberg, F. Servadei, G.M. Teasdale, J.D. Pickard, D.K. Menon, G.D. Murray, and P.J. Kirkpatrick,
for the RESCUEIcp Trial Collaborators*

RESCUE Icp

Septembre 2016

Contexte

- L'hypertension intracrânienne (HTIC) sur traumatisme crânien entraîne une augmentation de la mortalité.
- DECRA Trial (Cooper-NEJM avril 2011) incluant les patients avec PIC > 20 mmHg pendant plus de 15 minutes : score GOS-E défavorable.
- **Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intracranial Pressure : RESCUE Icp.**

Contexte

- L'hypertension intracrânienne (HTIC) sur traumatisme crânien entraîne une augmentation de la mortalité.
- DECRA Trial (Cooper-NEJM avril 2011) incluant les patients avec PIC > 20 mmHg pendant plus de 15 minutes : score GOS-E défavorable.
- **Randomised Evaluation of Surgery with Craniectomy for Uncontrollable Elevation of Intracranial Pressure : RESCUE Icp.**

**RESCUE Icp: essai multicentrique, randomisé en groupes parallèles, de supériorité
Résultats recueillis en aveugle**

Matériels et méthodes

- Inclusion si :

Traumatisé crânien grave avec PIC > 25 mmHg pendant 1 à 12 heures malgré traitement de phase 1 et 2.

- Randomisation :

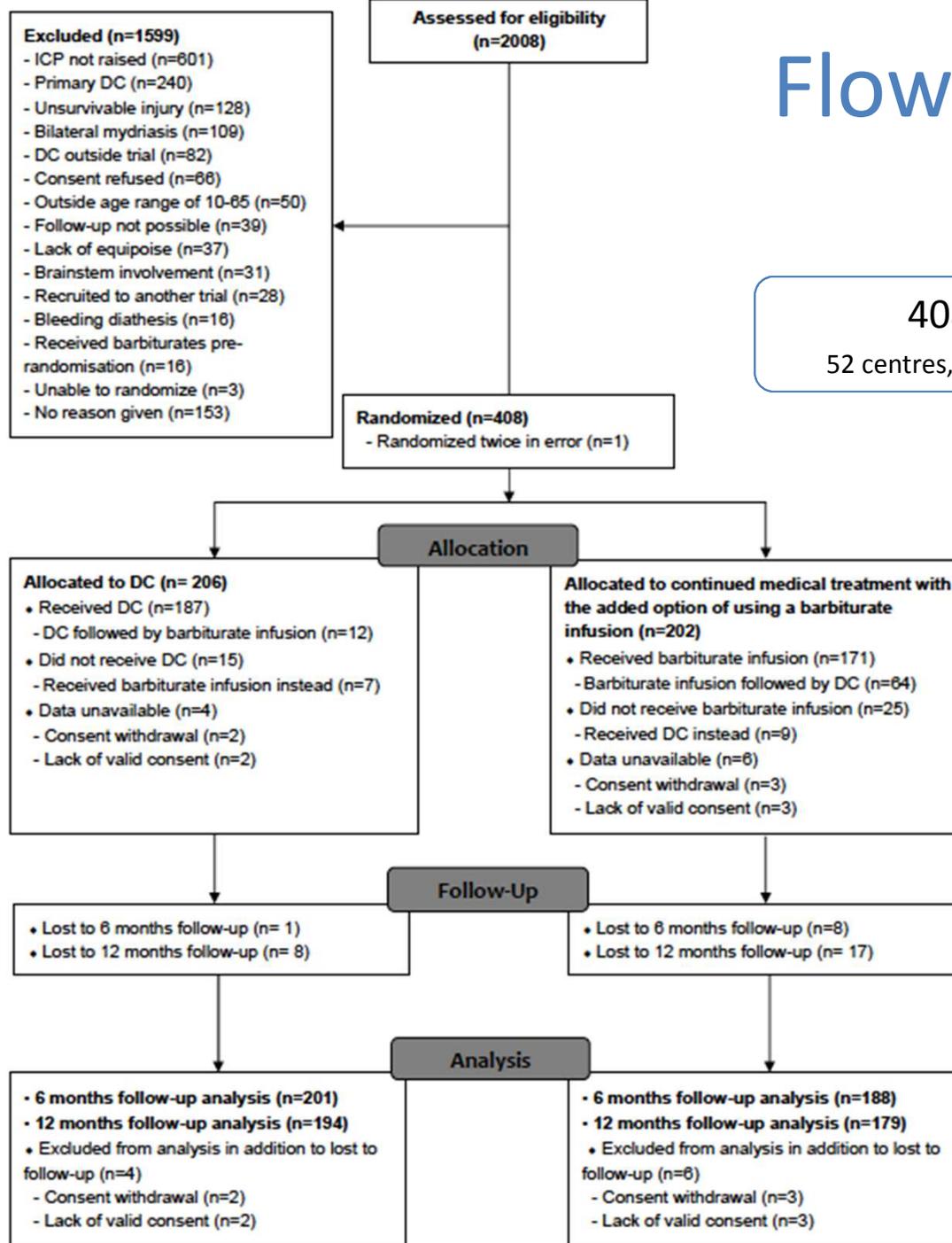
- Groupe chirurgical : craniectomie (hémicraniectomie ou bi-frontale)
- Groupe médical : utilisation possible barbituriques.

- Critères de jugement :

- **Principal : score GOS-E à 6 mois.**
- Secondaires : score GOS-E, mortalité et qualité de vie à 6, 12 et 24 mois.

Flow Chart

2. Trial flowchart



408
52 centres, 20 pays

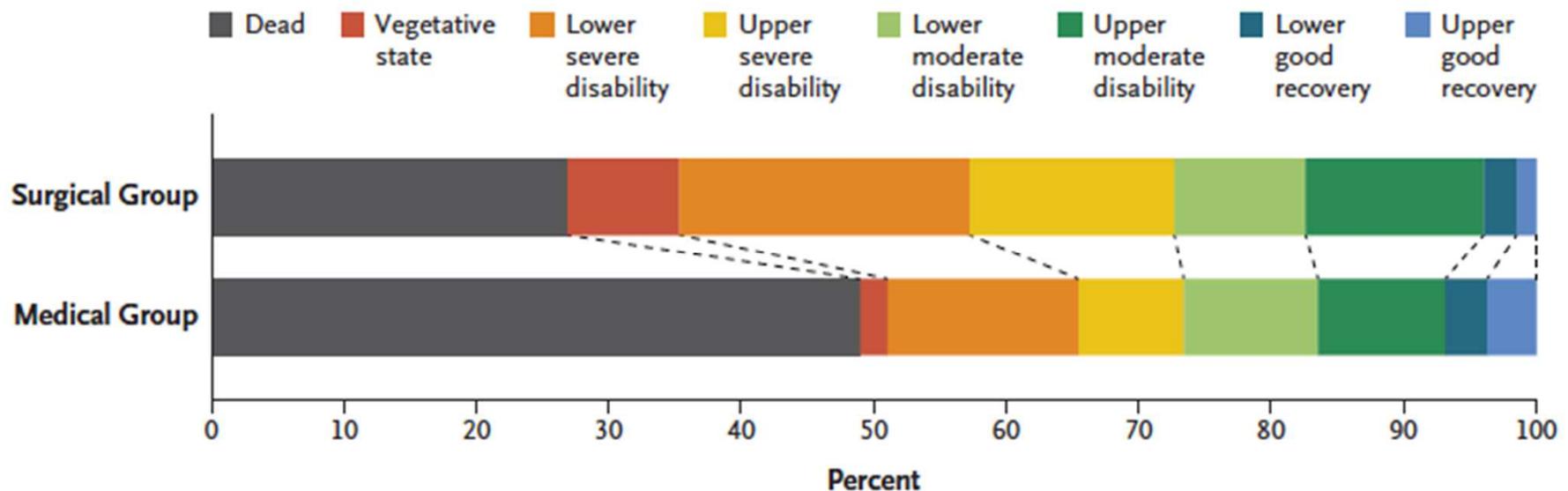
Randomisés: n=206
Analyse 6 mois : n = 201
Analyse 12 mois : n= 194

Randomisés: n=202
Analyse 6 mois : n = 188
Analyse 12 mois : n= 179

Résultats

Variable	Surgical Group (N = 202)	Medical Group (N = 196)	Absolute Difference (95% CI) [†] <i>percentage points</i>	P Value
GOS-E result — no./total no. (%) [‡]				<0.001
At 6 mo				
Death	54/201 (26.9)	92/188 (48.9)	-22.1 (-31.5 to -12.7)	
Vegetative state	17/201 (8.5)	4/188 (2.1)	6.3 (2.0 to 10.7)	
Lower severe disability	44/201 (21.9)	27/188 (14.4)	7.5 (-0.1 to 15.1)	
Upper severe disability	31/201 (15.4)	15/188 (8.0)	7.4 (1.1 to 13.8)	
Lower moderate disability	20/201 (10.0)	19/188 (10.1)	-0.1 (-6.1 to 5.8)	
Upper moderate disability	27/201 (13.4)	18/188 (9.6)	3.9 (-2.5 to 10.2)	
Lower good recovery	5/201 (2.5)	6/188 (3.2)	-0.7 (-4.0 to 2.6)	
Upper good recovery	3/201 (1.5)	7/188 (3.7)	-2.2 (-5.4 to 1.0)	

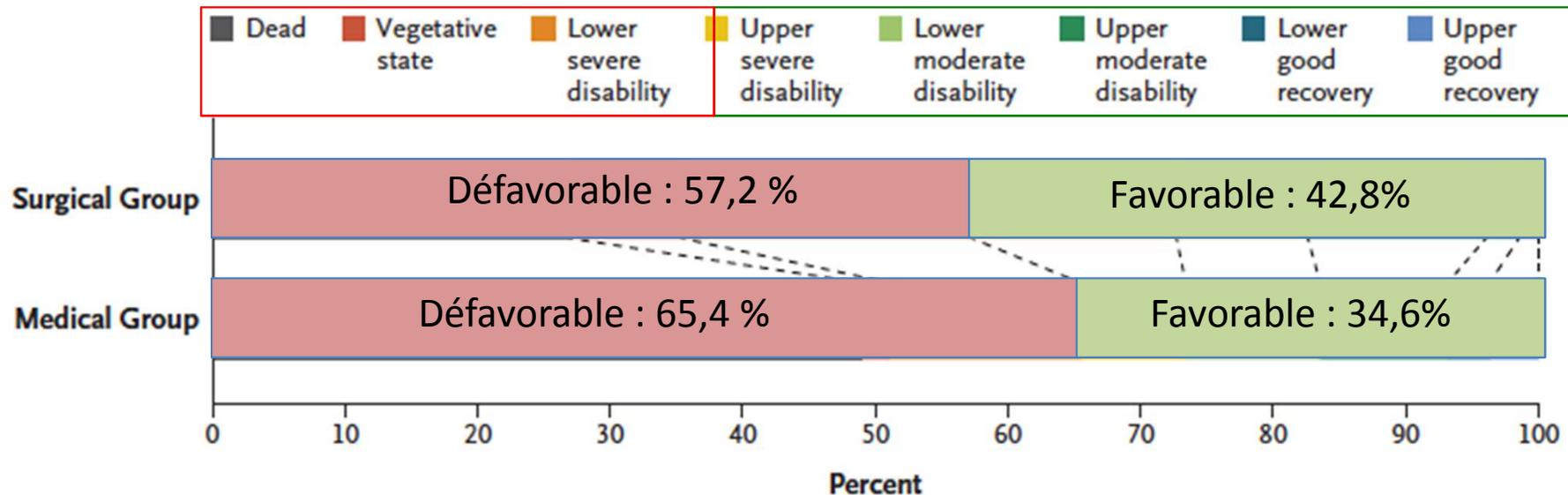
A GOS-E Results at 6 Mo (primary end point)



Résultats

Variable	Surgical Group (N = 202)	Medical Group (N = 196)	Absolute Difference (95% CI) [†] <i>percentage points</i>	P Value
GOS-E result — no./total no. (%) [‡]				<0.001
At 6 mo				
Death	54/201 (26.9)	92/188 (48.9)	-22.1 (-31.5 to -12.7)	
Vegetative state	17/201 (8.5)	4/188 (2.1)	6.3 (2.0 to 10.7)	
Lower severe disability	44/201 (21.9)	27/188 (14.4)	7.5 (-0.1 to 15.1)	
Upper severe disability	31/201 (15.4)	15/188 (8.0)	7.4 (1.1 to 13.8)	
Lower moderate disability	20/201 (10.0)	19/188 (10.1)	-0.1 (-6.1 to 5.8)	
Upper moderate disability	27/201 (13.4)	18/188 (9.6)	3.9 (-2.5 to 10.2)	
Lower good recovery	5/201 (2.5)	6/188 (3.2)	-0.7 (-4.0 to 2.6)	
Upper good recovery	3/201 (1.5)	7/188 (3.7)	-2.2 (-5.4 to 1.0)	

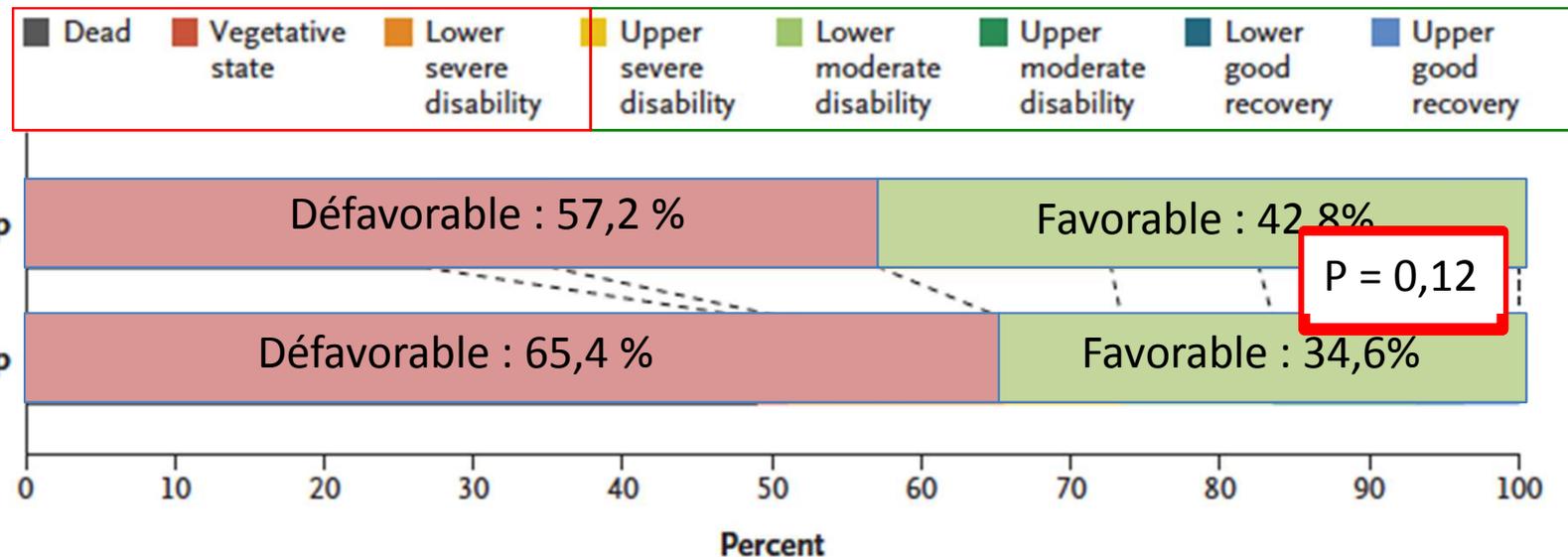
A GOS-E Results at 6 Mo (primary end point)



Résultats

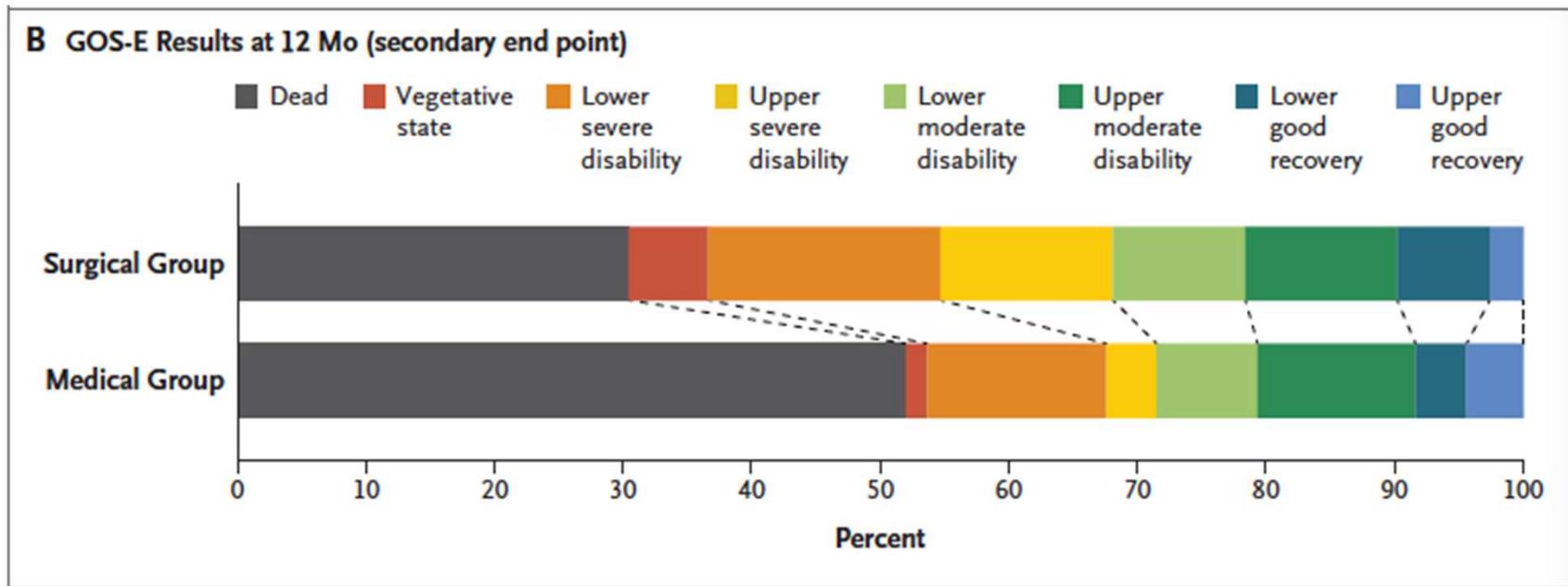
Variable	Surgical Group (N = 202)	Medical Group (N = 196)	Absolute Difference (95% CI) [†] <i>percentage points</i>	P Value
GOS-E result — no./total no. (%) [‡]				<0.001
At 6 mo				
Death	54/201 (26.9)	92/188 (48.9)	-22.1 (-31.5 to -12.7)	
Vegetative state	17/201 (8.5)	4/188 (2.1)	6.3 (2.0 to 10.7)	
Lower severe disability	44/201 (21.9)	27/188 (14.4)	7.5 (-0.1 to 15.1)	
Upper severe disability	31/201 (15.4)	15/188 (8.0)	7.4 (1.1 to 13.8)	
Lower moderate disability	20/201 (10.0)	19/188 (10.1)	-0.1 (-6.1 to 5.8)	
Upper moderate disability	27/201 (13.4)	18/188 (9.6)	3.9 (-2.5 to 10.2)	
Lower good recovery	5/201 (2.5)	6/188 (3.2)	-0.7 (-4.0 to 2.6)	
Upper good recovery	3/201 (1.5)	7/188 (3.7)	-2.2 (-5.4 to 1.0)	

A GOS-E Results at 6 Mo (primary end point)



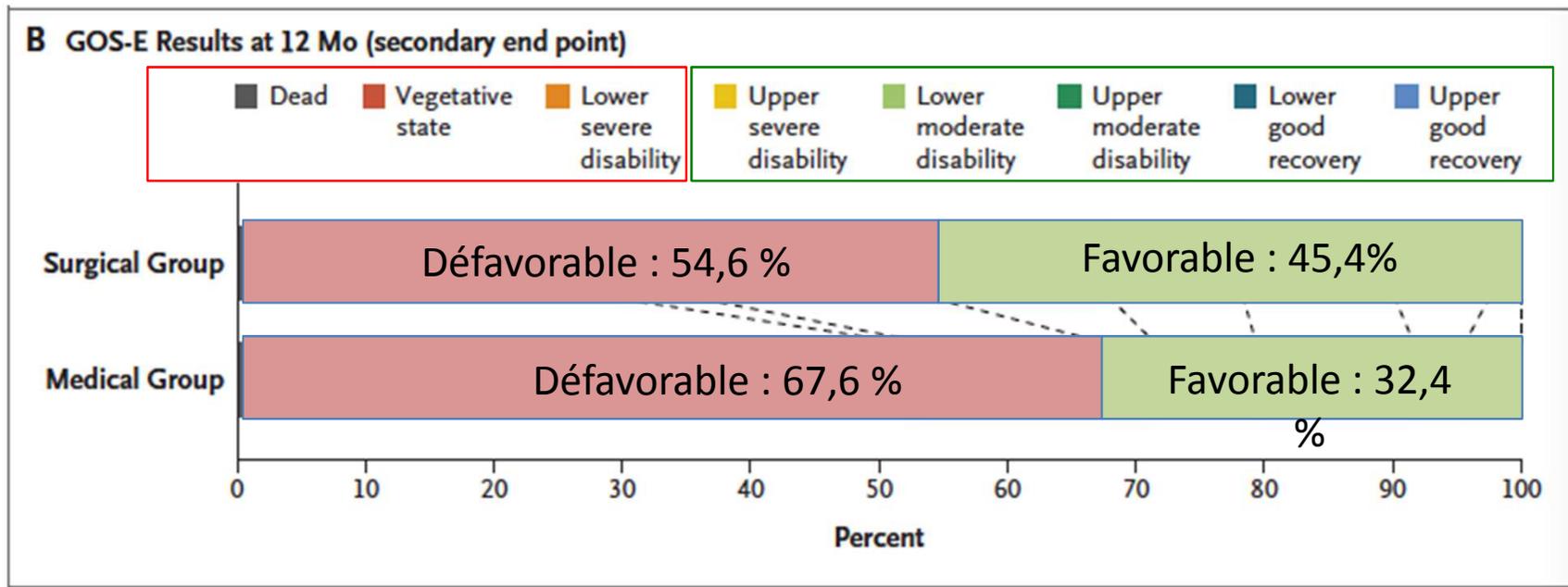
Résultats

At 12 mo				<0.001
Death	59/194 (30.4)	93/179 (52.0)	-21.5 (-31.3 to -11.8)	
Vegetative state	12/194 (6.2)	3/179 (1.7)	4.5 (0.6 to 8.4)	
Lower severe disability	35/194 (18.0)	25/179 (14.0)	4.1 (-3.3 to 11.5)	
Upper severe disability	26/194 (13.4)	7/179 (3.9)	9.5 (3.9 to 15.1)	
Lower moderate disability	20/194 (10.3)	14/179 (7.8)	2.5 (-3.3 to 8.3)	
Upper moderate disability	23/194 (11.9)	22/179 (12.3)	-0.4 (-7.1 to 6.2)	
Lower good recovery	14/194 (7.2)	7/179 (3.9)	3.3 (-1.3 to 7.9)	
Upper good recovery	5/194 (2.6)	8/179 (4.5)	-1.9 (-5.7 to 1.9)	



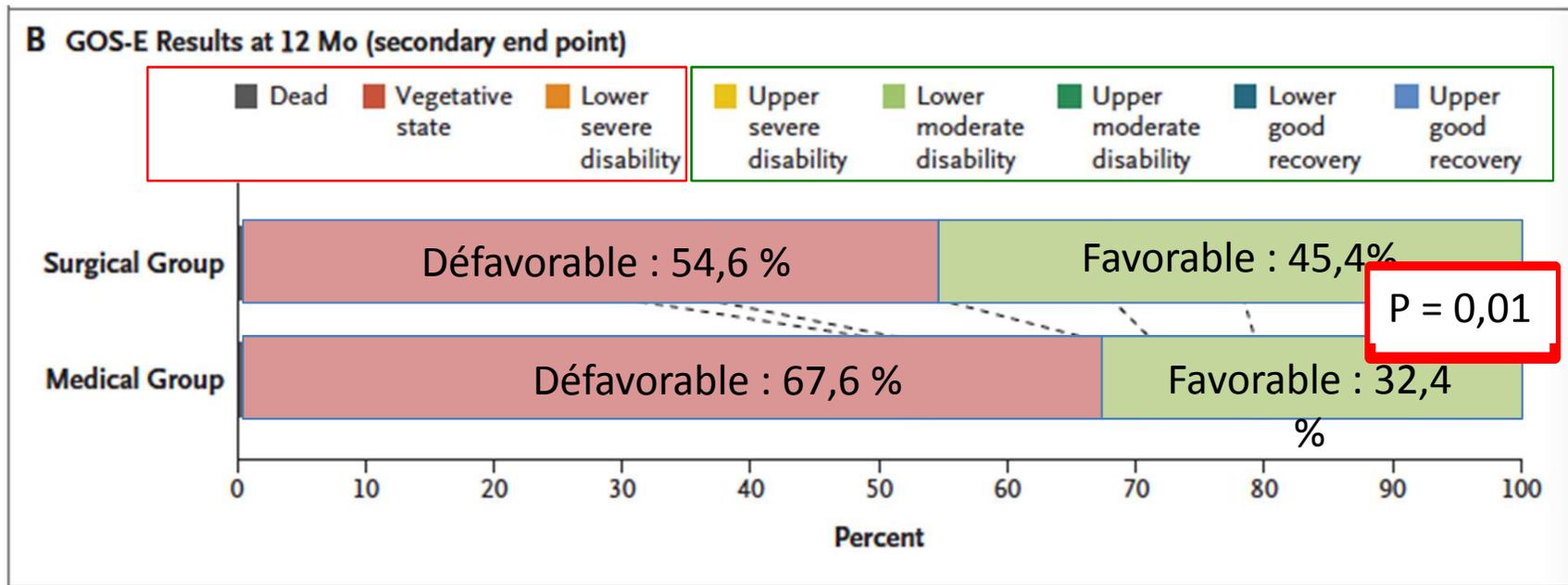
Résultats

At 12 mo				<0.001
Death	59/194 (30.4)	93/179 (52.0)	-21.5 (-31.3 to -11.8)	
Vegetative state	12/194 (6.2)	3/179 (1.7)	4.5 (0.6 to 8.4)	
Lower severe disability	35/194 (18.0)	25/179 (14.0)	4.1 (-3.3 to 11.5)	
Upper severe disability	26/194 (13.4)	7/179 (3.9)	9.5 (3.9 to 15.1)	
Lower moderate disability	20/194 (10.3)	14/179 (7.8)	2.5 (-3.3 to 8.3)	
Upper moderate disability	23/194 (11.9)	22/179 (12.3)	-0.4 (-7.1 to 6.2)	
Lower good recovery	14/194 (7.2)	7/179 (3.9)	3.3 (-1.3 to 7.9)	
Upper good recovery	5/194 (2.6)	8/179 (4.5)	-1.9 (-5.7 to 1.9)	



Résultats

At 12 mo				<0.001
Death	59/194 (30.4)	93/179 (52.0)	-21.5 (-31.3 to -11.8)	
Vegetative state	12/194 (6.2)	3/179 (1.7)	4.5 (0.6 to 8.4)	
Lower severe disability	35/194 (18.0)	25/179 (14.0)	4.1 (-3.3 to 11.5)	
Upper severe disability	26/194 (13.4)	7/179 (3.9)	9.5 (3.9 to 15.1)	
Lower moderate disability	20/194 (10.3)	14/179 (7.8)	2.5 (-3.3 to 8.3)	
Upper moderate disability	23/194 (11.9)	22/179 (12.3)	-0.4 (-7.1 to 6.2)	
Lower good recovery	14/194 (7.2)	7/179 (3.9)	3.3 (-1.3 to 7.9)	
Upper good recovery	5/194 (2.6)	8/179 (4.5)	-1.9 (-5.7 to 1.9)	



Conclusion

- La craniectomie décompressive comme traitement de l'HTIC réfractaire chez le traumatisé crânien grave semble **réduire la mortalité**.
- Elle serait par contre responsable de **plus d'états végétatifs ou d'invalidité**.
- Importance d'en informer la famille.

R4.2 - Il faut probablement réaliser une craniectomie décompressive pour contrôler la pression intracrânienne à la phase aiguë en cas d'hypertension intracrânienne réfractaire, dans le cadre d'une discussion multidisciplinaire.

(GRADE 2+) Accord FORT

Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne, traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la crâniectomie décompressive ?
- AVC hémorragique :
 - **Quel niveau de pression artérielle ?**





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage

Adnan I. Qureshi, M.D., Yuko Y. Palesch, Ph.D., William G. Barsan, M.D.,
Daniel F. Hanley, M.D., Chung Y. Hsu, M.D., Renee L. Martin, Ph.D.,
Claudia S. Moy, Ph.D., Robert Silbergleit, M.D., Thorsten Steiner, M.D.,
Jose I. Suarez, M.D., Kazunori Toyoda, M.D., Ph.D., Yongjun Wang, M.D.,
Haruko Yamamoto, M.D., Ph.D., and Byung-Woo Yoon, M.D., Ph.D.,
for the ATACH-2 Trial Investigators and the Neurological Emergency
Treatment Trials Network*

ATACH-2

June 2016

Contexte

- L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente chez les patients atteints d'hémorragie intracérébrale (HIC) spontanée.
- Celle-ci peut entraîner majoration de l'hématome et donc de la mortalité.
- INTERACT-2 (Anderson-NEJM 2013) :
 - patients avec HIC spontanée.
 - Objectif TAS < 140 mmHg dans les 6h (vs 180 mmHg dans les guidelines)
 - pas de différence de mortalité.
- **Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2: ATACH-2** : effet d'un contrôle tensionnel précoce (4,5h).

Contexte

- L'hypertension artérielle (HTA) est fréquente chez les patients atteints d'hémorragie intracérébrale (HIC) spontanée.
- Celle-ci peut entraîner majoration de l'hématome et donc de la mortalité.
- INTERACT-2 (Anderson-NEJM 2013) :
 - patients avec HIC spontanée.
 - Objectif TAS < 140 mmHg dans les 6h (vs 180 mmHg dans les guidelines)
 - pas de différence de mortalité.
- **Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage 2: ATACH-2** : effet d'un contrôle tensionnel précoce (4,5h).

**ATACH-2: essai multicentrique, randomisé
Résultats recueillis en aveugle**

Matériel et Méthodes

- Inclusion si :

Hémorragie intracérébrale spontanée, supra-tentorielle avec au moins un épisode de PAS \geq 180 mmHg dans les 4,5 heures suivant les symptômes.

- Randomisation :

- Groupe intensif : objectif PAS 110 – 139 mmHg pendant 24h.

- Groupe standard : objectif PAS 140 – 179 mmHg pendant 24h.

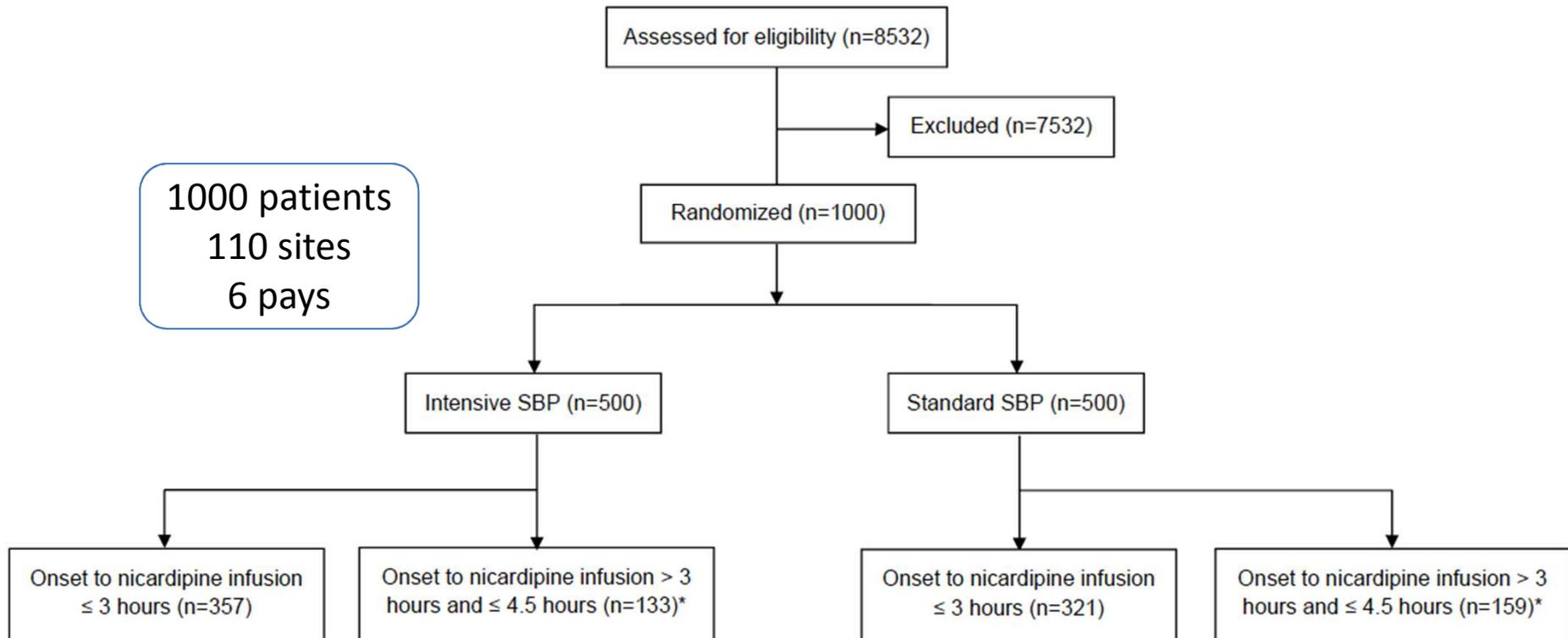
- Traitement par nicardipine à la seringue électrique, association d'antihypertenseur si objectif non atteint.

- Critères de jugement :

- **Principal : proportion de Score de Rankin modifié (mRS) défavorable (4-6) à 3 mois.**

- Secondaires : qualité de vie (score EQ5D), expansion de l'hématome à 24h et effets indésirables.

Flow Chart



*10 subjects in intensive group and 20 in standard group have time from onset to nicardipine infusion longer than 4.5 hours

Randomisé: n=500

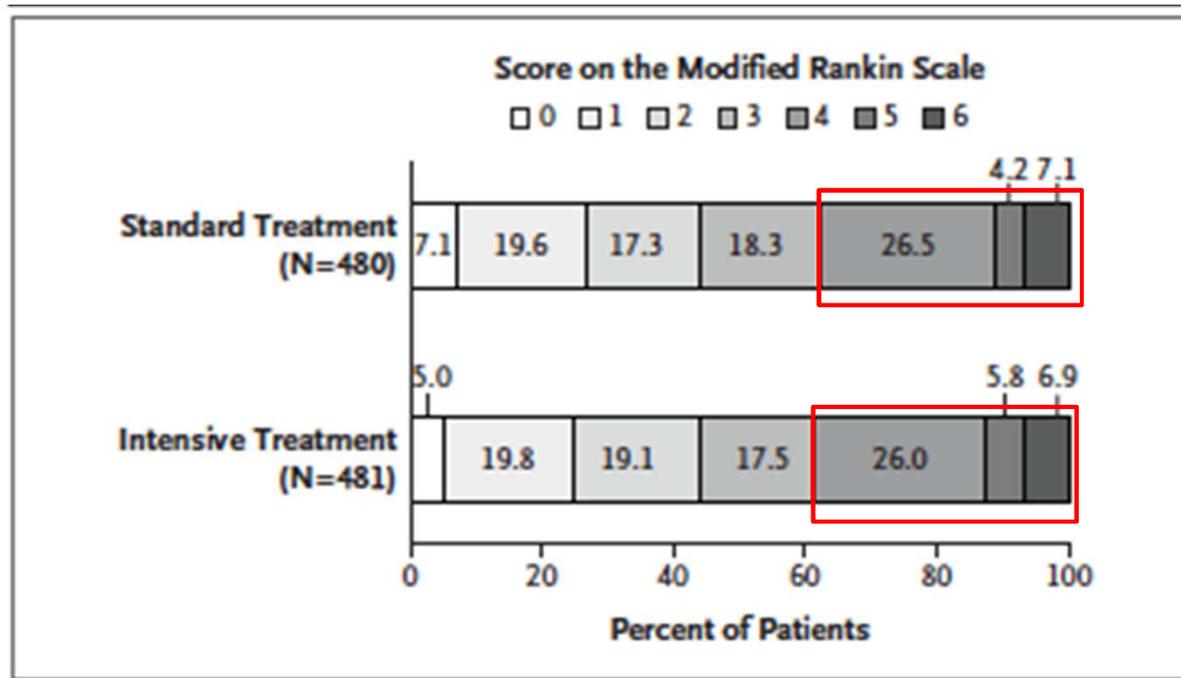
Randomisé: n=500

Résultats

Score de Rankin modifié 4-6

Table 2. Primary, Secondary, and Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

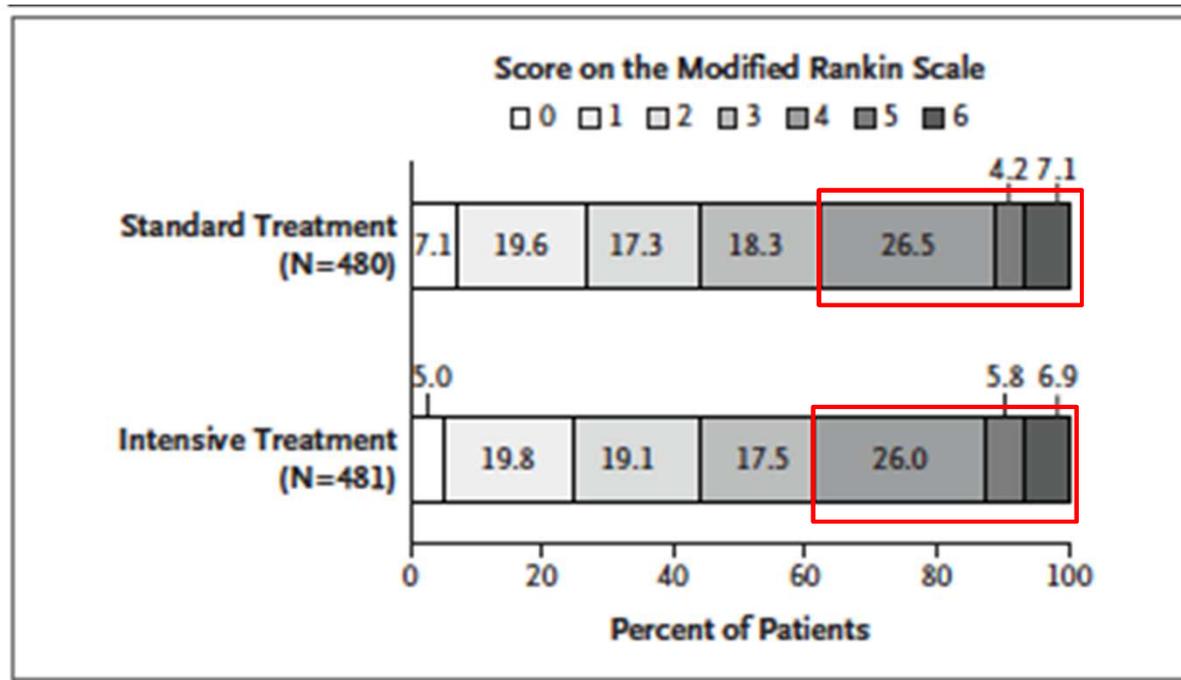
Outcome	Intensive Treatment (N= 500)	Standard Treatment (N= 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis†	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Primary outcome: death or disability — no./total no. (%)‡	186/481 (38.7)	181/480 (37.7)	1.02 (0.83 to 1.25)	0.84	1.04 (0.85 to 1.27)	0.72



Résultats

Table 2. Primary, Secondary, and Safety Outcomes, According to Treatment Group.*

Outcome	Intensive Treatment (N= 500)	Standard Treatment (N= 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis†	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Primary outcome: death or disability — no./total no. (%)‡	186/481 (38.7)	181/480 (37.7)	1.02 (0.83 to 1.25)	0.84	1.04 (0.85 to 1.27)	0.72



Pas de différence entre les deux groupes

Résultats

Outcome	Intensive Treatment (N= 500)	Standard Treatment (N= 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis [†]	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Hematoma expansion— no./total no. (%) [‡]	85/450 (18.9)	104/426 (24.4)	0.78 (0.59 to 1.04)	0.09	0.78 (0.58 to 1.03)	0.08
Neurologic deterioration within 24 hr — no. (%) [¶]	55 (11.0)	40 (8.0)	1.38 (0.92 to 2.07)	0.13	1.39 (0.92 to 2.09)	0.11
EQ-5D utility index score ^{**††}			-0.01 (-0.05 to 0.02)	0.47	-0.02 (-0.05 to 0.02)	0.29
Median	0.7	0.7				
Range	-0.1 to 1.0	0 to 1.0				
EQ-5D visual-analogue scale score ^{**‡‡}			-1.14 (-5.28 to 2.99)	0.59	-1.32 (-5.25 to 2.60)	0.51
Median	62.5	70				
Range	0 to 100	0 to 100				

Résultats

Outcome	Intensive Treatment (N= 500)	Standard Treatment (N= 500)	Unadjusted Analysis		Adjusted Analysis [†]	
			Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value	Relative Risk or Beta Estimate (95% CI)	P Value
Hematoma expansion— no./total no. (%) [‡]	85/450 (18.9)	104/426 (24.4)	0.78 (0.59 to 1.04)	0.09	0.78 (0.58 to 1.03)	0.08
Neurologic deterioration within 24 hr — no. (%) [¶]	55 (11.0)	40 (8.0)	1.38 (0.92 to 2.07)	0.13	1.39 (0.92 to 2.09)	0.11
EQ-5D utility index score ^{**††}			-0.01 (-0.05 to 0.02)	0.47	-0.02 (-0.05 to 0.02)	0.29
Median	0.7	0.7				
Range	-0.1 to 1.0	0 to 1.0				
EQ-5D visual-analogue scale score ^{**‡‡}			-1.14 (-5.28 to 2.99)	0.59	-1.32 (-5.25 to 2.60)	0.51
Median	62.5	70				
Range	0 to 100	0 to 100				
Any serious adverse event within 3 mo — no. (%)	128 (25.6)	100 (20.0)	1.28 (0.99 to 1.66)	0.06	1.30 (1.00 to 1.69)	0.05

Atteinte rénale dans les 7 jours : (p=0,02)

-Groupe intensif : 9 %

-Groupe standard : 4 %

Conclusion

- Essai arrêté précocement pour futilité.
- Pas de bénéfice à une thérapeutique intensive versus thérapie standard.
- Risque accru d'insuffisance rénale avec une thérapeutique intensive.

BP: Recommendations

- 1. For ICH patients presenting with SBP between 150 and 220 mmHg and without contraindication to acute BP treatment, acute lowering of SBP to 140 mmHg is safe (Class I; Level of Evidence A) and can be effective for improving functional outcome (Class IIa; Level of Evidence B).** (Revised from the previous guideline)
- 2. For ICH patients presenting with SBP >220 mmHg, it may be reasonable to consider aggressive reduction of BP with a continuous intravenous infusion and frequent BP monitoring (Class IIb; Level of Evidence C).** (New recommendation)

*Guidelines for the
Management of
Spontaneous
Intracerebral
Hemorrhage.*

*AHA/ASA guidelines
Juillet 2015*

Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne, traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la crâniectomie décompressive ?
- AVC hémorragique :
 - Quel niveau de pression artérielle ?
 - **Intérêt de la transfusion plaquettaire si traitement antiagrégant ?**



THE LANCET

Platelet transfusion versus standard care after acute stroke due to spontaneous cerebral haemorrhage associated with antiplatelet therapy (PATCH): a randomised, open-label, phase 3 trial

M Irem Baharoglu, Charlotte Cordonnier*, Rustam Al-Shahi Salman*, Koen de Gans, Maria M Koopman, Anneke Brand, Charles B Majoie, Ludo F Beenen, Henk A Marquering, Marinus Vermeulen, Paul J Nederkoorn, Rob J de Haan, Yvo B Roos, for the PATCH Investigators†*

PATCH

Mai 2016

Contexte

- Les hémorragies intracérébrales ont une mortalité d'environ 40%.
- Les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire (25%) ont une mortalité augmentée de 27%.
- La transfusion plaquettaire est couramment utilisée mais sans réelle preuve.
- Etude PATCH :démontrer la réduction de la mortalité grâce à la transfusion plaquettaire dans les hémorragies cérébrales spontanées chez les patients traités par antiagrégants plaquettaires.

Contexte

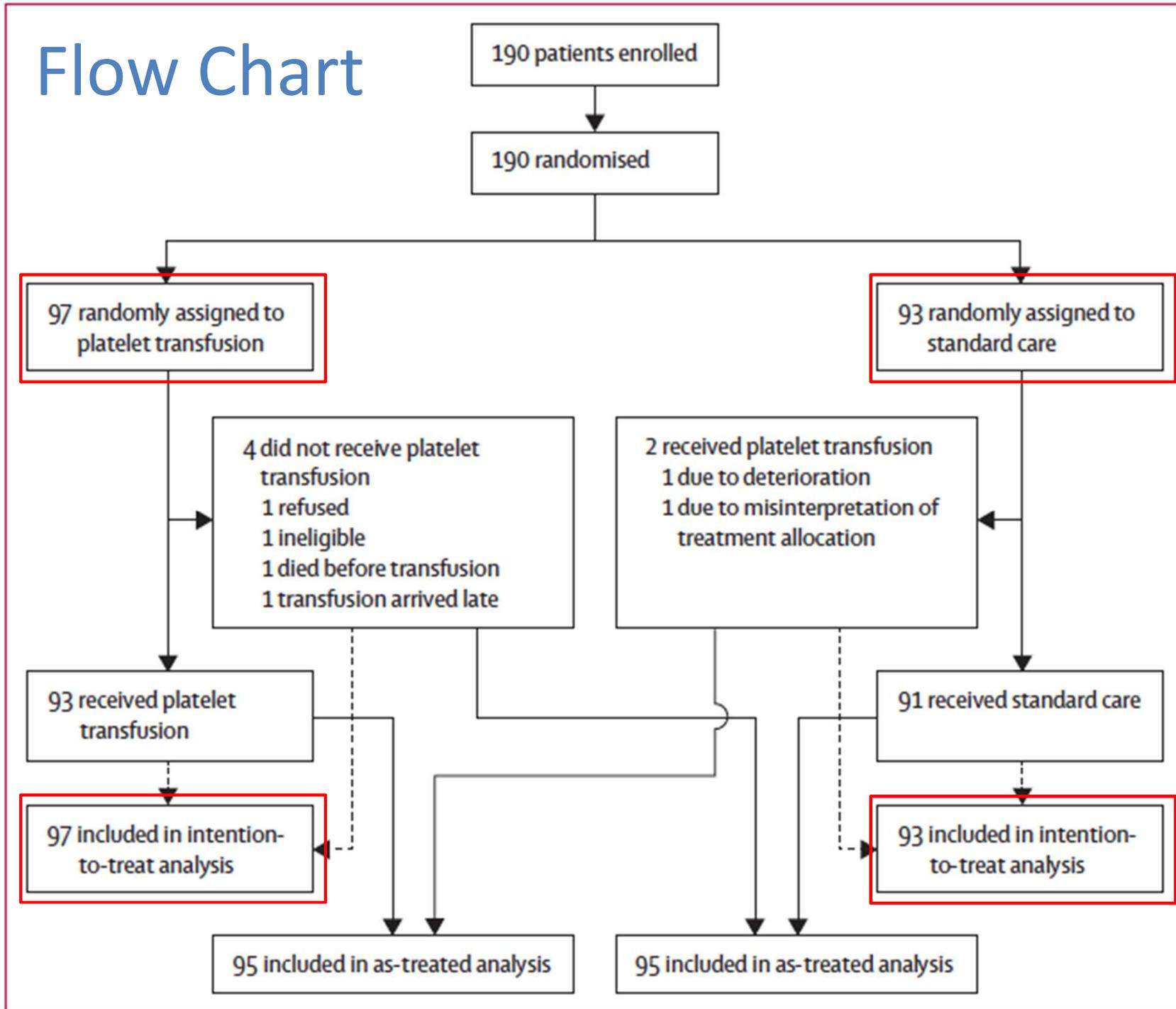
- Les hémorragies intracérébrales ont une mortalité d'environ 40%.
- Les patients sous traitement antiagrégant plaquettaire (25%) ont une mortalité augmentée de 27%.
- La transfusion plaquettaire est couramment utilisée mais sans réelle preuve.
- Etude PATCH :démontrer la réduction de la mortalité grâce à la transfusion plaquettaire dans les hémorragies cérébrales spontanées chez les patients traités par antiagrégants plaquettaires.

PATCH: essai multicentrique, contrôlé, randomisé en groupe parallèle, ouvert

Matériel et méthodes

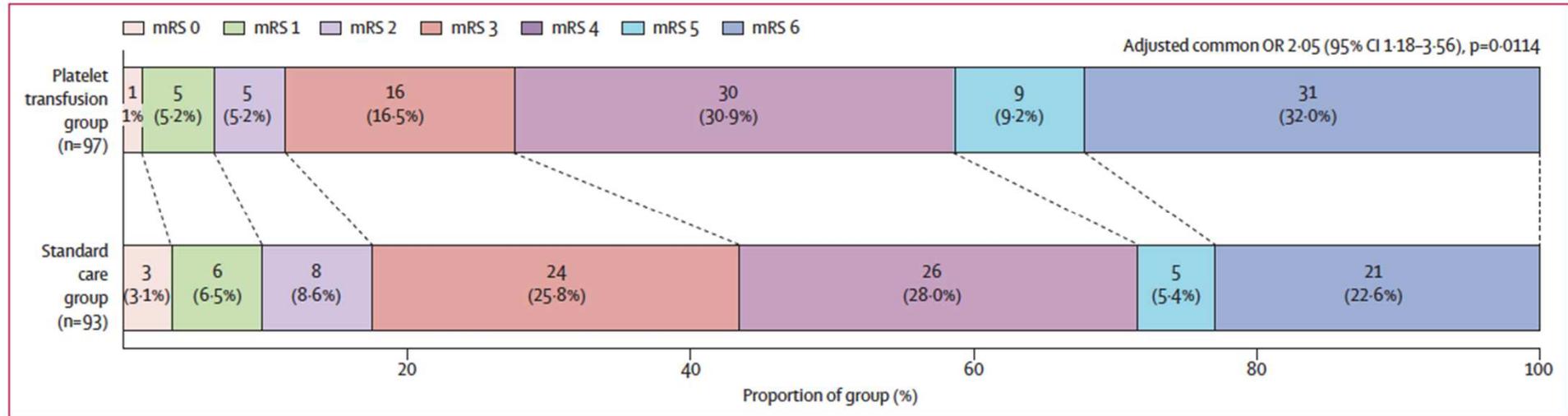
- Inclusion si :
 - Hémorragie intracérébrale spontanée, GCS 8-15 et mRS 0-1 avant l'épisode hémorragique.
 - Patients sous traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) depuis plus de 7 jours.
- Randomisation :
 - Dans le groupe traitement : transfusion dans les 6h suivant les symptômes et les 90 minutes suivant l'imagerie.
 - Dans le groupe contrôle : traitement standard.
- Critères de jugement :
 - **Principal : mRS à 3 mois comparé à l'inclusion.**
 - Secondaires : survie (mRS 1-5), mauvais devenir (mRS 4-6), augmentation volume de l'hémorragie à 24 heure et les évènements indésirables.

Flow Chart



Résultats

RSm à 3mois versus RSm initial



Risque d'évolution vers dépendance ou décès:

-Sans ajustement : OR = 1,84 ; IC_{95%} [1,10 – 3,08] ; p = 0,02

-Avec ajustement : OR = 2,05 ; IC_{95%} [1,18 – 3,56] ; p = 0,0114

→ En faveur du groupe standard

Résultats

	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)	Odds ratio (95%CI)	p value
Alive at 3 months (survival)	66 (68%)	72 (77%)	0.62 (0.33-1.19)	0.15
mRS score 4-6 at 3 months	70 (72%)	52 (56%)	2.04 (1.12-3.74)	0.0195
mRS score 3-6 at 3 months	86 (89%)	76 (82%)	1.75 (0.77-3.97)	0.18
Median ICH growth at 24 h (mL)*	2.01 (0.32-9.34)	1.16 (0.03-4.42)	..	0.81

Data are n (%) or median (IQR). mRS=modified Rankin Scale. ICH=intracerebral haemorrhage. *n=80 in platelet transfusion group and 73 in standard care group.

RSm 4-6 à 3mois (mauvais devenir):

OR : 2,04 IC_{95%} [1,12 – 3,74] ; p = 0,0195

Résultats

	Intention-to-treat population			As-treated population		
	Platelet transfusion group (n=97)	Standard care group (n=93)	Odds ratio (95% CI)	Platelet transfusion group (n=95)	Standard care group (n=95)	Odds ratio (95% CI)
Any SAE	41 (42%)	27 (29%)	1.79 (0.98–3.27)	40 (42%)	28 (29%)	1.74 (0.96–3.17)
Any fatal SAE	24 (25%)	15 (16%)	1.71 (0.83–3.51)	23 (24%)	16 (17%)	1.58 (0.77–3.22)
SAE due to ICH	24 (25%)	13 (14%)	2.02 (0.96–4.27)	24 (25%)	13 (14%)	2.13 (1.01–4.50)
SAE due to thromboembolism	4 (4%)	1 (1%)	3.96 (0.43–36.08)	4 (4%)	1 (1%)	4.13 (0.45–37.67)
SAE due to transfusion						
Non-haemolytic	1 (1%)	0	2.91 (0.12–72.26)	1 (1%)	0	3.03 (0.12–75.37)

Effets indésirables: Pas de différence significative

Hémorragies plus fréquentes dans le groupe transfusion en per-protocole

Conclusion

- La transfusion plaquettaire pour les hémorragies intracérébrales spontanées chez les sujets traités par antiagrégants plaquettaires ne peut être recommandée.
- Bien que la transfusion plaquettaire soit utilisée dans beaucoup d'hémorragies aiguës, cela semble un peu hasardeux et cela requiert plus de preuves.

The usefulness of platelet transfusions in ICH patients with a history of antiplatelet use is uncertain (Class IIb; Level of Evidence C). (Revised from the previous guideline)

*Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage.
AHA/ASA guidelines Juillet 2015*

Agression cérébrale

- Hypertension intracrânienne, traumatisé crânien :
 - Intérêt de l'hypothermie ?
 - Place de la crâniectomie décompressive ?
- AVC hémorragique :
 - Quel niveau de pression artérielle ?
 - Intérêt de la transfusion plaquettaire si traitement antiagrégant ?
- **Réversion des Anticoagulants oraux directs (ACOD).**





The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors

Stuart J. Connolly, M.D., Truman J. Milling, Jr., M.D., John W. Eikelboom, M.D.,
C. Michael Gibson, M.D., John T. Curnutte, M.D., Ph.D., Alex Gold, M.D.,
Michele D. Bronson, Ph.D., Genmin Lu, Ph.D., Pamela B. Conley, Ph.D.,
Peter Verhamme, M.D., Ph.D., Jeannot Schmidt, M.D., Saskia Middeldorp, M.D.,
Alexander T. Cohen, M.D., Jan Beyer-Westendorf, M.D., Pierre Albaladejo, M.D.,
Jose Lopez-Sendon, M.D., Shelly Goodman, Ph.D., Janet Leeds, Ph.D.,
Brian L. Wiens, Ph.D., Deborah M. Siegal, M.D., Elena Zotova, Ph.D.,
Brandi Meeks, B.Eng., Juliet Nakamya, Ph.D., W. Ting Lim, M.Sc.,
and Mark Crowther, M.D., for the ANNEXA-4 Investigators*

ANNEXA 4 – rapport préliminaire

Septembre 2016

Contexte

- Les inhibiteurs du Facteur Xa :

- Rivaroxaban (Xarelto)
- Apixaban (Eliquis)
- Endoxaban (Lixian)
- Enoxaparine (Lovenox)



Preuve d'efficacité et de sécurité

- dans la prévention des maladies thromboemboliques veineuses
- Et dans la prévention de l'AVC dans l'ACFA

Mais **risque hémorragique.**

- Antidote : Andexanet alpha , protéine recombinante humaine leurre du Facteur Xa.
- **Analyse intermédiaire d'un essai multicentrique, prospectif, ouvert, de cohorte : ANNEXA-4.**

Matériel et méthodes

- Inclusion si :

- Traitement par inhibiteur du facteur Xa (dernière prise \leq 18 heures).
- Hémorragie aigüe

- Protocole :

- Bolus d'Andexanet sur 15 à 30 minutes.
- Perfusion d'entretien pendant 2 heures.

- Populations :

- D'efficacité : activité anti-Xa \geq 75 ng/ml (ou \geq 0,5 UI/ml si enoxaparine).
- De sécurité : tout patient ayant reçu de l'Andexanet.

- Critères de jugements :

- **Co-critère principal : pourcentage de changement de l'activité anti-Xa et taux d'excellente ou bonne efficacité hémostatique à 12 heures.**
- Effets indésirables (sur la population de sécurité).

Résultats

Characteristic	Safety Population (N=67)	Efficacy Population (N=47)
Factor Xa inhibitor		
Rivaroxaban		
No. of patients	32	26
Apixaban		
No. of patients	31	20
Enoxaparin		
No. of patients	4	1

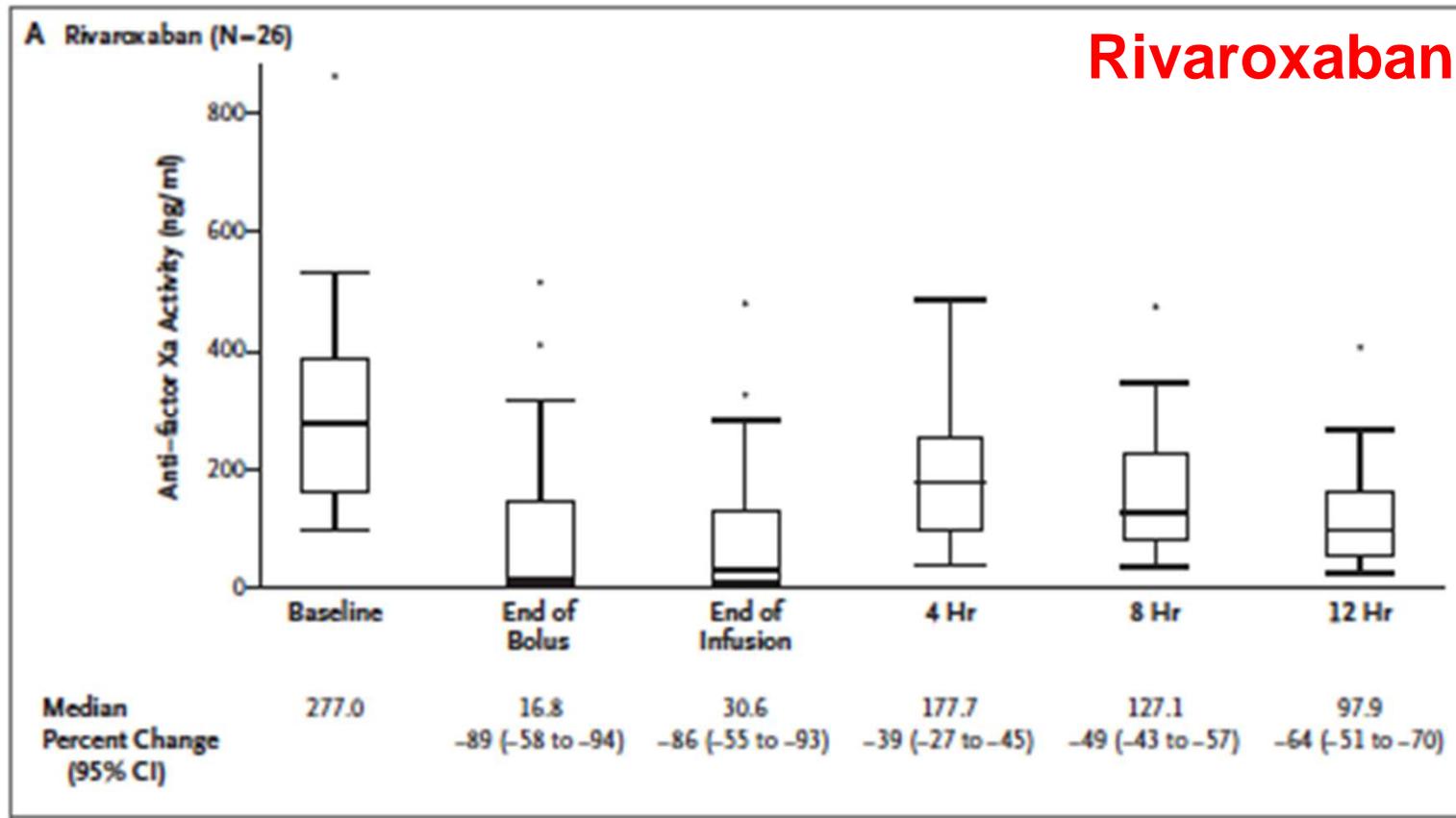
Analyse intermédiaire.

Objectifs de population :

-Population d'efficacité : n = 162

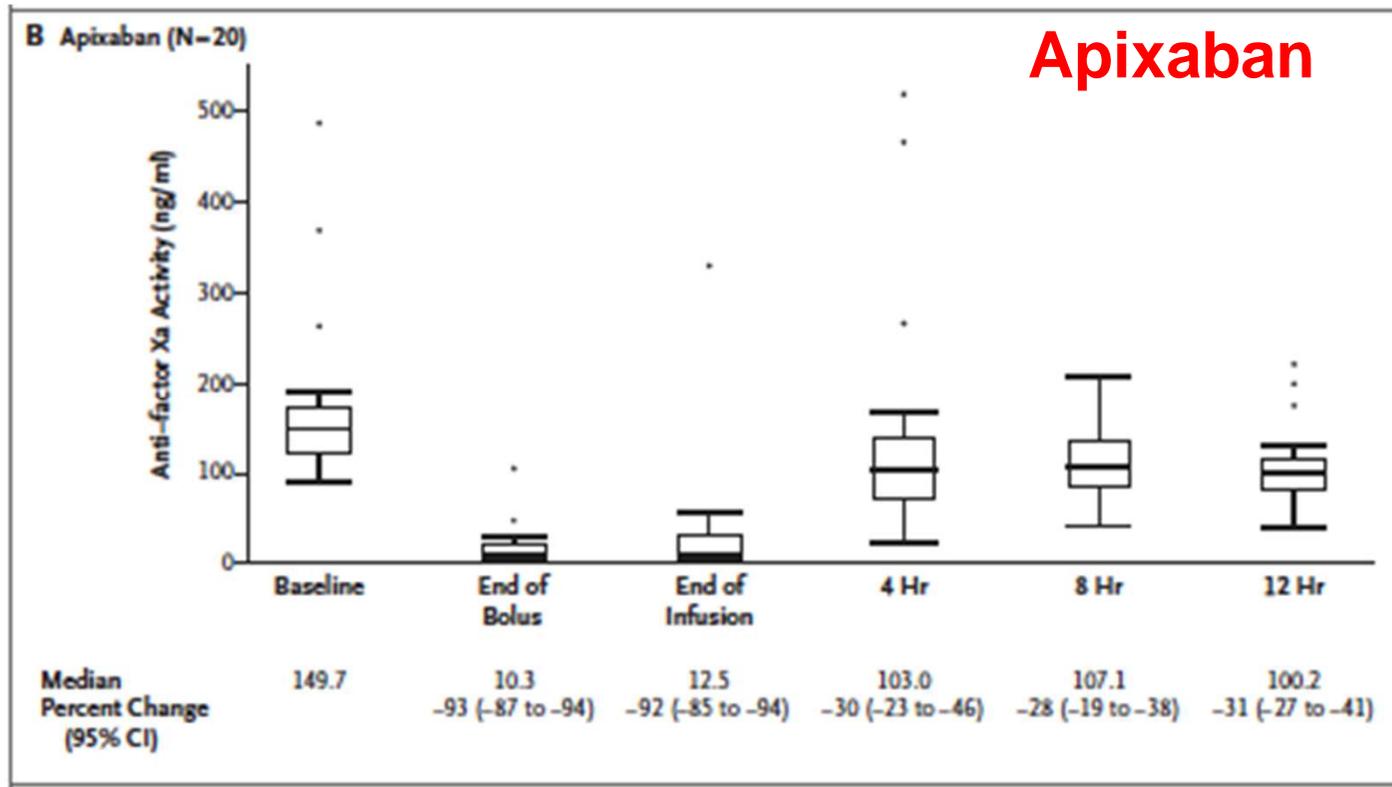
-Population de sécurité : n = 230

Résultats



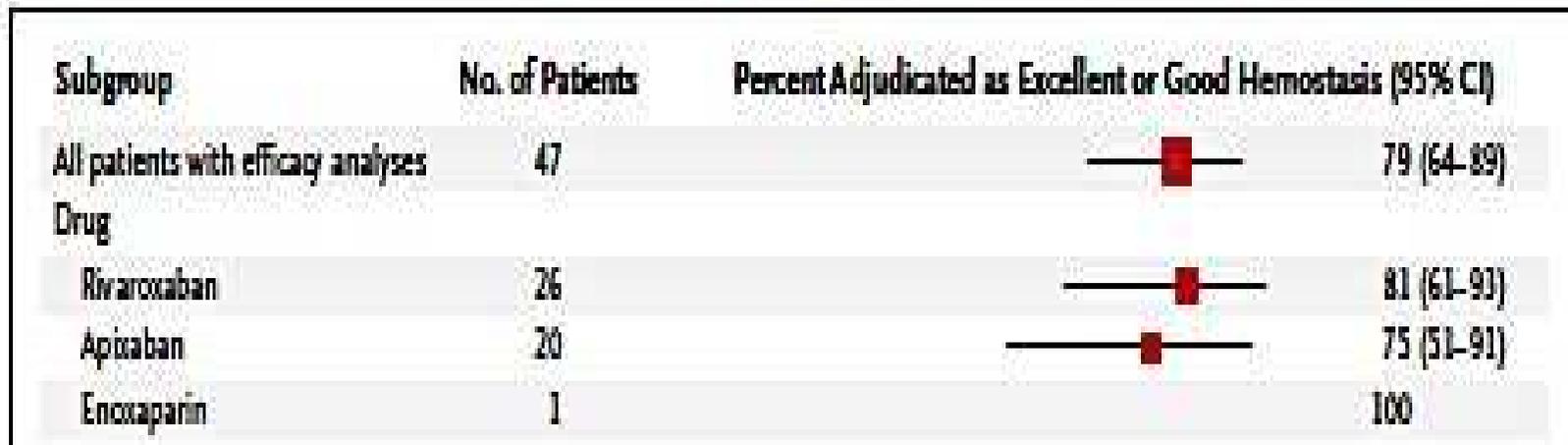
	Baseline	End of Bolus	End of Infusion	4 Hr	8 Hr	12 Hr
Median	277.0	16.8	30.6	177.7	127.1	97.9
Percent Change (95% CI)		-89 (-58 to -94)	-86 (-55 to -93)	-39 (-27 to -45)	-49 (-43 to -57)	-64 (-51 to -70)

Résultats



	Baseline	End of Bolus	End of Infusion	4 Hr	8 Hr	12 Hr
Median	149.7	10.3	12.5	103.0	107.1	100.2
Percent Change (95% CI)	-	-93 (-87 to -94)	-92 (-85 to -94)	-30 (-23 to -46)	-28 (-19 to -38)	-31 (-27 to -41)

Résultats



Efficacité clinique bonne ou excellente dans 79 % des cas IC_{95%} [64– 89]

Résultats

AF= Atrial fibrillation GI= Gastrointestinal PE= Pulmonary embolism HE- = Poor or no hemostatic efficacy
 ASA= Acetylsalicylic acid ICH= Intracranial hemorrhage VTE= Venous thromboembolism HE+ = Excellent to good hemostasis
 DVT= Deep-vein thrombosis MI= Myocardial infarction

80-Yr-Old Man: AF, ICH, HE- ■ Death from cardiovascular causes
 84-Yr-Old Woman: AF, Articular Bleed, HE- ■ MI ■ Death from noncardiovascular causes

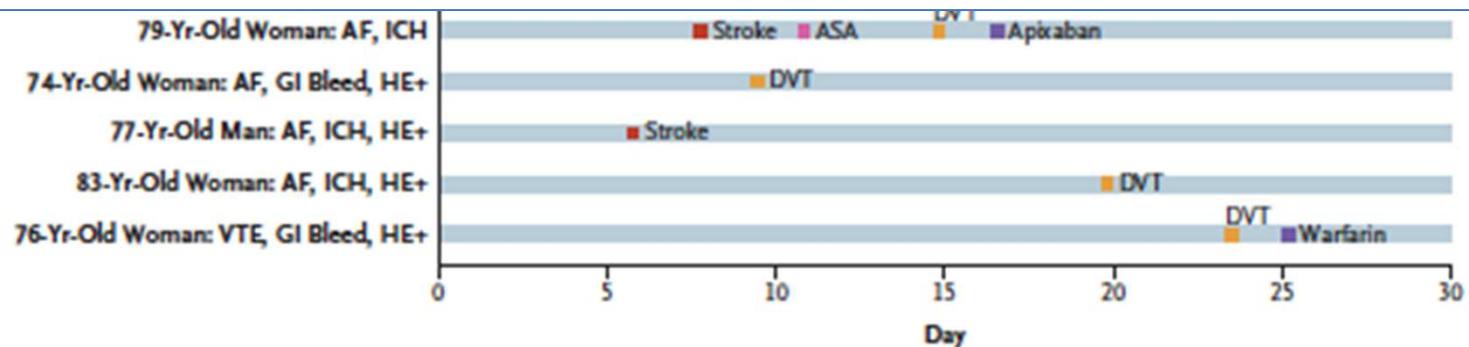
Réaction à la perfusion : n = 0.

Anticorps anti-FXa : n = 0

Anticorps anti-inhibiteur du Fxa : n = 0

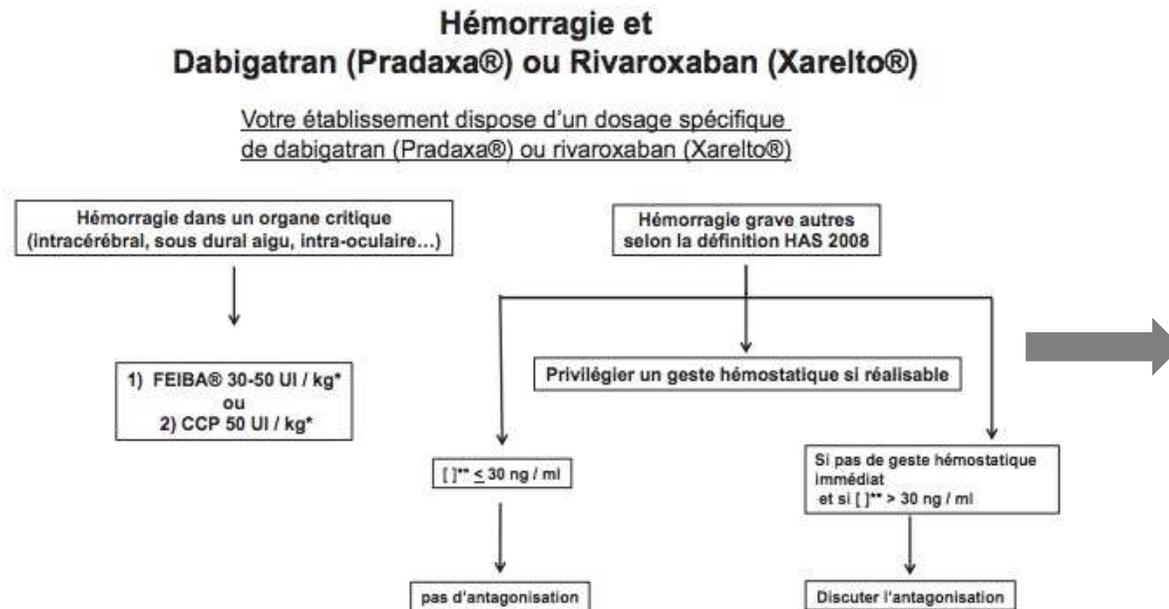
Maladie thromboembolique veineuse : n = 18 %

Décès : n = 15 %



Conclusion

- Cette étude préliminaire semble montrer que l'Andexanet permet l'antagonisation rapide des effets des inhibiteurs du facteur Xa sans nécessité de réversion prolongée >2h30.
- Une étude contrôlée sera nécessaire pour étudier la fréquence des effets indésirables.



Antagonistes spécifiques :

- Dabigatran :
Idarucizumap (Praxbind)
- Anti-Xa :
Andexanet

En résumé

- **Eurotherm3235:** Hypothermie et traumatisé crânien grave
→ effet délétère de l'hypothermie entre 32 et 35 degrés.
- **RESCUEIcp:** Craniectomie décompressive chez le TC grave
→ amélioration de la mortalité mais risque important d'invalidité.
- **ATACH-2:** Traitement anti-hypertenseur dans les AVC hémorragiques
→ pas de bénéfices à un traitement intensif, risque d'altération de la fonction rénale.
- **PLASH:** Transfusion plaquettaire dans les AVC hémorragiques chez les patients sous AAP
→ effet délétère de la transfusion.
- **ANNEXA-4:** Antagonisation des inhibiteurs du facteur Xa par l'Andexanet en cas d'hémorragie aiguë
→ une voie prometteuse.

Merci de votre attention !