**Cas Clinique**

**Hématome Sous-Dural Aigu sous Rivaroxaban : A Propos de Deux Cas**

***Rivaroxaban induced acute sub-dural hematoma : A report of 2 cases***

¹,², Oumarou Haman3,4, Jérôme Boombhi¹,², Vincent de Paul Djientcheu³,⁴, Alain Menanga¹,², Samuel Kingue¹,²

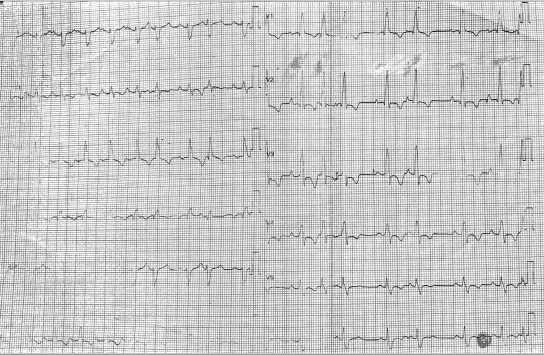
|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| 1 Service de Cardiologie, Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun  2 Département de Médecine interne, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé I, Cameroun  3 Service de neurochirurgie, Hôpital Général de Yaoundé, Cameroun  4 Département de Chirurgie et Spécialités, Faculté de médecine et des sciences biomédicales, Université de Yaoundé I, Cameroun  **Correspondance :** Dr Amalia Owona, Portable : (+237) 682 48 55 92. Email : [amowona@yahoo.fr](mailto:amowona@yahoo.fr)  **Mots clés:** Sub saharien, Hématome sous dural, Fibrillation atriale non valvulaire, Anticoagulant oraux directs  **Keywords:** Subdural hematoma, Atrial fibrillation, Direct oral anticoagulant | **RÉSUMÉ** |
| L’arrivée des anticoagulants oraux directs en milieu sub-saharien a révolutionné la prise en charge des patients en fibrillation atriale non valvulaire. Cependant, non dénués de complications, les hémorragies intracrâniennes ont l’une des complications les plus redoutées. Les hématomes sous duraux aigus d’origine iatrogène ne sont pas décrits dans la littérature sub-saharienne, aussi très peu de données sont disponibles. Nous rapportons les cas deux patientes ayant présenté des hématomes sous duraux sous rivaroxaban. |
|  | **ABSTRACT** |
| The arrival of direct oral anticoagulants (AODs) in sub-Saharan settings has revolutionized the management of patients with non-valvular atrial fibrillation. However, not without complications, intracranial hemorrhages (HINT) are one of the most feared complications. Acute subdural hematomas (HSD) of iatrogenic origin are not described in the sub-Saharan literature, so very few data are available. We report two cases of patients followed for rivaroxaban induced acute sub dural hematomas. |

**INTRODUCTION**

Les antivitamines K (AVK) ont longtemps été les seuls anticoagulants oraux disponibles. Cependant depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (AODs) ont été mis sur le marché, Si efficaces dans la prévention des ce évènements, ils ne sont cependant pas dénués de complications, les complications hémorragiques notamment les hémorragies intracrâniennes (HIC) non traumatiques (HINT) étant les plus redoutables et urgentes. Nous vous présentons le cas d’une patiente sous Rivaroxaban reçu en urgence pour une altération de l’état de conscience et chez qui les investigations ont mis en évidence un hématome sous dural aigu.

**CAS CLINIQUE N°1**

Nous vous rapportons le cas d’une patiente de 70 ans, en obésité stade 3 aux antécédents d’hypertension artérielle depuis plus de 20 ans sous association Losartan/Hydrochlorothiazide, d’un accident vasculaire cérébrale ischémique il y’a 10 ans avec hémiparésie gauche séquellaire et d’une arythmie complète par fibrillation atriale (CHA2DS2-VASc à 5 HAS BLED à 3) sous Amiodarone 200mg et Rivaroxaban20mg. Elle a été admise en consultation pour altération de l’état de conscience avec un score de Glasgow évalué à 9/15 sans notion de traumatisme crânien, de chute, ni de signes d’hypertension intracrânienne. Elle présentait une hypertension artérielle (HTA) grade 3 à 209/146mmHg au bras droit et 208/156mmHg au bras gauche, une tachycardie à 110 pulsations par minute, une saturation en oxygène à l’air ambiant à 97%. Et une température à 36,7°C Une glycémie capillaire au hasard à 3,21g/L. L’examen physique retrouvait essentiellement une arythmie auscultatoire avec dissociation jugulo-radiale et une hypertonie spastique et un Babinski à gauche d’allure séquellaire. La biologie retrouvait une anémie à 7g/L normochrome normocytaire, un taux de plaquettes à 100/mm3 et un INR à 7. La fonction rénale était normale. L’électrocardiogramme inscrivait une arythmie complète par fibrillation atriale à 110/min.

 Figure 1 : Electrocardiocardiogramme de surface inscrivant une arythmie complète par fibrillation atriale.

Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste fait en urgence retrouvait une image hyperdense en croissant de lune sous dural droit en rapport avec un hématome sous dural droit compliqué d’un effet de masse sur les ventricules latéraux et la ligne médiane avec engagement sous-falcoriel et d’une hydrocéphalie sans *« spot sign »*.

La prise en charge en urgence a été faite d’une baisse rapide de la pression artérielle par la nicardipine par voie intraveineuse, un arrêt immédiat du rivaroxaban, une transfusion sanguine de quatre poches de culot globulaire isogroupe, isorhésus et d’une craniotomie frontopariétal gauche avec drainage de l’hématome sous dural aigu. La patiente avait un score de risque de décès dans les 30 jours à 26% selon le score ICH.

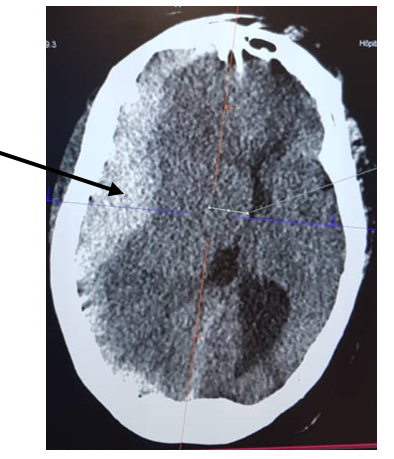


Figure 2 : Tomodensitométrie cérébrale à l’admission. Coupe axiale passant par le carrefour ventriculaire montrant une image hyperdense en croissant de lune (flèche noire) sous dural droit en rapport avec un hématome sous dural droit compliqué d’un effet de masse sur les ventricules latéraux et la ligne médiane avec engagement sous-factoriel et d’une hydrocéphalie sans « spot sign »

L’évolution a été marquée par l’obtention des chiffres tensionnels inférieur à 140 mmHg de PAS et une normalisation de son état de conscience (Glasgow 15/15) suivi du décès de la patiente au 23ème jour d’hospitalisation dans un contexte d’altération de l’état de conscience et de choc septique à point d’appel urinaire.

**CAS CLINIQUE N°2**

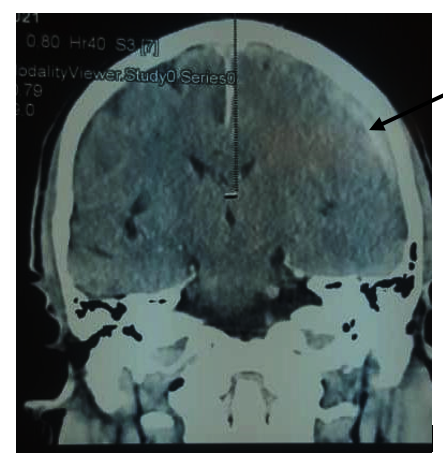
Patiente de 56 ans hypertendue connue depuis 5ans sous association Coversyl/Amlodipine/Indapamide et porteuse d’une arythmie complète par fibrillation atriale (CHA2DS2-VASc à 3 HAS BLED à 1) sous Rivaroxaban 20mg et Bisoprolol 5mg depuis 2ans. Elle a été reçue en consultation pour céphalées brutales EVA à 7/10. Ailleurs, il n’y avait pas de notion de chute ni de traumatisme crânien et il n’yavait pas d’autres signes d’hypertension intracrânienne.

L’examen physique était sans particularités.

L’électrocardiogramme inscrivait une arythmie complète pat fibrillation atriale à 80/min

Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste avait mis en évidence un hématome sous dural aigu millimétrique de la convexité gauche sans effet de masse sur les ventricules et les sillons corticaux.

L’attitude thérapeutique de l’équipe des neurochirurgiens furent l’abstention et l’instauration d’une corticothérapie



**Figure 3 :** Tomodensitométrie cérébrale à l’admission. Coupe coronale montrant une image hyperdense (flèche noire) Hématome sous dural millimétrique de la convexité gauche

L’évolution a été marquée par une régression du syndrome d’hypertension intra crânien à 10jours hospitalisation ayant permis le retour à domicile de la patiente

**DISCUSSION**

Les traitements anticoagulants (ou anti-agrégants) sont la première cause d’iatrogène d’hémorragie cérébrale chez le sujet âgé. Dans leur étude, Rosand et al, ont montré dans leur étude une mortalité à trois mois des patients après un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique de 25,8% en l’absence d’anticoagulation et de 52% sous anticoagulant. Cette surmortalité secondaire à la prise d’AVK était liée à l’INR [1]. En effet le surdosage en AVK reste le facteur de risque le plus puissant de survenue d’hémorragie intracrânienne quelle qu’en soit la cause [2]. Les études telles que RE-LY ayant montré la non-infériorité en termes d’efficacité comparés à la warfarine, et même une supériorité à certains dosages dans la prévention des évènements thromboemboliques cérébraux chez les patients en FANV [3]. Outre l’efficacité antithrombotique et le moindre risque hémorragique, les avantages des AODs sont multiples : prise orale une ou deux fois par jour, monothérapie (pas d’initiation par héparines de bas poids moléculaires (HBPM) en début de traitement pour certains d’entre eux ou de relais par HBPM en cas d’arrêt), délai d’action précoce, demi-vie courte et réversibilité rapide, effet thérapeutique prévisible (absence de monitoring requis pour adapter la posologie) et interactions médicamenteuses et alimentaires limitées [4].

Du point de vue épidémiologique la fréquence des HSDA non traumatiques par rapport à tous les hématomes sous duraux varie selon les auteurs de 0,7 à 6,7% [5]. L'incidence annuelle globale d'hémorragie sous-durale a été rapportée aux États-Unis à 189 - 200 pour 100 000 patients soit une incidence cumulative de 3,3% [6]. Pendant plus de 50 ans, les seuls anticoagulants oraux disponibles étaient les anti-vitamines K. Bien qu’ils aient montré leur efficacité, leurs contraintes telles que les interactions médicamenteuses, les interactions avec le régime alimentaire, l’instabilité de l’*International Normalized Ratio* (INR) nécessitant un contrôle continu, la réduction et la latence voire l’inhibition de diverses autres protéines (C, S), la difficulté de prédire la dose efficace pour chaque patient, la latence des effets et la réversibilité lente [4] s’associent à un risque de surdosage à l’origine de saignements majeurs pouvant mettre en jeu le pronostic vital [7]. Depuis 2008, les anticoagulants oraux directs (AODs) ont été mis sur le marché, se positionnant comme une excellente alternative aux AVK. Les anticoagulants oraux Dans notre contexte, les AODs ont été introduits depuis moins d’une décennie et seul le rivaroxaban est représenté. Le rivaroxaban est un inhibiteur spécifique direct du facteur Xa sans nécessiter de cofacteur comme l’antithrombine. Il peut lier le facteur Xa libre ou au sein du complexe prothrombinase [8]. Il augmente le temps de prothrombine de façon dose-dépendante ; le temps de céphaline activé est également influencé de façon dose-dépendante mais de manière moins importante [9]. Les études ROCKET AF [10] et J-ROCKET AF [11] qui évaluaient la non-infériorité´ et la sécurité du rivaroxaban par rapport à celle des AVK pour la prévention des embolies dans la fibrillation atriale non valvulaire ont observé une réduction du risque de survenue d’une HIC, par rapport à la warfarine (OR 0,64 [0,46–0,88]) [12].

Les études sur l’iatrogénie retrouvent un sex ratio de 1,05 [13,14]. Sur le plan clinique, la survenue de déficit neurologique même en l’absence de signe d’hypertension intracrânienne est fortement évocateur d’un AVC hémorragique. Lors de la prise en charge, plus de 90% des patients présentent une poussée hypertensive (>160/100 mmHg), fréquemment associée à une dysautonomie (hyperventilation, tachycardie, bradycardie, fièvre centrale) et une l'hyperglycémie [15].

A la paraclinique, Le recours à la tomodensitométrie (TDM) ou à l’imagerie par rayonnance magnétique (IRM) cérébrale permet de confirmer le diagnostic, d'estimer le volume de l’hématome, de mettre en évidence un éventuel effet de masse et de rechercher une extension intraventriculaire. La TDM après injection peut visualiser la cause du saignement, mais aussi la présence d’une extravasation de produit de contraste au sein de l'hématome. Ce signe radiologique appelé « *spot sign* » est considéré comme un excellent facteur prédictif d’expansion hémorragique [16]. L'IRM est plus sensible que la tomodensitométrie pour la détection d’un HINT (séquence pondérée en écho de gradient T2\*) et supérieure dans la mise en évidence d’un oedème périlésionnel [17].

Dix ans après la commercialisation des AOD, seul de dabigatran dispose en Europe d’un antidote spécifique l’idarucizumab. Depuis 2008, un antidote des xabans, l’andexanet-alpha est disponible. L’andexanet alpha est un facteur Xa recombinant modifié, sans activité catalytique, il présente une haute affinité pour les inhibiteurs directs du facteur Xa, mais également les complexes héparines-antithrombine et le fondaparinux. Administré à des volontaires sains traités par rivaroxaban ou apixaban, l’andexanet alpha permet d’effondrer l’activité anti-Xa en 2 à 5 minutes. Sa demi-vie est courte, justifiant d’une administration continue [5]. Aucun antidote n’est à ce jour disponible dans notre contexte.

L’hypertension artérielle est reconnue comme le facteur aggravant de l’hémorragie, de l’importance du volume de l’hématome et des épisodes de resaignement [18]. En outre, de nombreuses études montrent une relation entre la sévérité de l’HTA et un mauvais pronostic neurologique [19,20]. Radiologiquement, une relation entre une pression artérielle élevée (systolique > 160 mmHg) et l’augmentation de volume de l’hémorragie cérébrale a été montrée. Les études telles que INTERART 1 (*Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial*) et ATACH (*Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage*) ont observé qu’une prise en charge agressive des chiffres tensionnels élévés avec une pression artérielle systolique (PAS) au-delà de 180 mmHg et 170 mmHg respectivement avec un objectif tensionnel d’une PAS inférieur à 140 mmHg était associée à une diminution de 23% (soit 2 à 3 ml) de l’expansion hémorragique [21,22].

Dans la littérature, l’évolution des HINT sous rivaroxaban était spontanément favorable en l’absence de traitement hémostatique [9].

Sans tenir compte des étiologies, la prise en charge est fonction de la taille de l’hématome et repose sur la craniotomie avec volet flottant a été la technique chirurgicale la plus utilisée avec de bons résultats [23] consiste sous anesthésie locorégionale en une incision cutanée linéaire de 4 cm puis aponévrotique et mise à plat de l’os du crâne et drainage de l’hématome après la réalisation du trou Trépan et l’ouverture de la dure mère. Les quatre facteurs associés à un mauvais pronostic neurologique sont le volume de l’hématome, la présence d’une hémorragie ventriculaire, une altération de la conscience et l’âge. Le score ICH prédit de la mortalité à 30 jours (Tableau 1) [24].

**CONCLUSION**

Les travaux sur les accidents hémorragiques intracrâniens en général et les hématomes sous-duraux aigus non traumatiques en particuliers dus aux anticoagulants oraux directs sont quasi inexistants dans la littérature dans notre contexte d’où l’intérêt de notre travail. En l’absence d’antidotes indisponibles dans notre milieu, une évaluation objective du bénéfice des AODs sur les AVK reste impérative surtout chez les patients nécessitant une anticoagulation au long cours et chez les patients âgés.

**Tableau I :** Score ICH de gravité des hémorragies intracérébrales et mortalité prédite associée.





**RÉFÉRENCES**

1. Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, et al. (2004) The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. Arch Intern Med 164: 880-4.
2. Oden A, Fahlen M (2002) Oral anticoagulation and risk of death: a medical record linkage study. BMJ 325: 1073-5.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, YUSUF S et al. ; the RE-LY stering commetee and investigator. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. Engl J Med, 2009, 361, pp.1139-1151.
4. Hermans C. Le Rivaroxaban (Xarelto®): état des lieux des nouvelles données et perspectives thérapeutiques. Louvain Med 2020 octobre ; 139 (08) : 446-459.
5. A. Godier, A.-C. Martin. Les antidotes des anticoagulants oraux directs. JMV-Journal de Médecine Vasculaire 2017 ; 42 (02) : p77.
6. Fofana AS, Sy S, Coulibaly M *et al.* Hematome sous-dural aigu spontane du patient en hemodialyse chronique : a propos de un cas et revue de la litterature. Mali medical 2020 ; 35(2) :52-55.
7. Jansen Phamaceutical Inc, Xarelto Prescribing information, Jansen Phamaceutical Inc, Titusville, NJ, USA, 2014.
8. Kubitza D, Becka M, Wensing G, Voith B, Zuehlsdorf M. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939 – an oral, direct Factor Xa inhibitor – after multiple dosing in healthy male subjects. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:873–80.
9. Derlon V, et al. He´morragies ce´ re´ brales et nouveaux anticoagulants. Ann Fr Anesth Reanim (2014), http:// dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2014.07.003
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883–91.
11. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N, Momomura S-i, Uchiyama S, Goto S, et al. Rivaroxaban vs warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation. Circ J 2012;76:2104–11.
12. Bruins Slot K, Berge E. Factor Xa inhibitors versus vitamin K antagonists for preventing cerebral or systemic embolism in patients with atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev 2013;p8.
13. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, de Sarasqueta AM. French national survey of inpatient adverse events prospectively assessed with ward staff. Qual Saf Health Care. 2007;16(5):369‑77.
14. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D’Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). The Lancet. 1996;348(9025):423‑8.
15. Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L et al. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 2001 ; 32 : 891-7.
16. Murai Y, Ikeda Y, Teramoto A, Goldstein JN, Greenberg SM, Smith EE, Lev MH, Rosand J. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. Neurology 2007 ; 69 : 617.
17. Kidwell CS, Chalela JA, Saver JL, Starkman S, et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage. JAMA 2004 ; 292 : 1823-30.
18. Steiner T, Diringer MN, Schneider D, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. Neurosurgery 2006 ; 59 : 767-73.
19. Ohwaki K, Yano E, Nagashima H, et al. Blood pressure management in acute intracerebral hemorrhage: relationship between elevated blood pressure and hematoma enlargement. Stroke 2004 ; 35 : 1364-7.
20. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. Crit Care Med 2008 ; 36 : 172-5.
21. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol 2008 ; 7 : 391–99.
22. Qureshi AI, Tariq N, Divani AA, et al. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. Crit Care Med 2010 ; 38 : 637–48.
23. Idsalem N, Volet décompressif de l’hématome sous dural aigu, à propos de 76 cas, thèse méd, 13M223, méd, 2004, Faculté de Médecine et de Pharmacie, Casablanca, Maroc.
24. Gebel JM, Sila CA, Sloan MA, et al. Comparison of the ABC/2 estimation technique to computer-assisted volumetric analysis of intraparenchymal and subdural hematomas complicating the GUSTO-1 trial. Stroke 1998 ; 29 : 1799-1801.