

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1620

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Clémentine GRANGE

Le 04/10/2024

**PERFORMANCES DU TQ RATIO ET DU TCA DANS LE BILAN PRONOSTIC DES
TRAUMATISÉS CRANIENS LEGERS SOUS RIVAROXABAN**

Directeur de thèse : Dr Felipe GUERRERO

JURY

Madame le Professeur Sandrine Charpentier

Présidente

Monsieur le Professeur Charles-Henri Houze-Cerfon

Assesseur

Monsieur le Docteur Xavier Dubucs

Assesseur

Madame le Docteur Marion Sitnikow

Suppléante



FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical
Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine
2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Émérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	Mise à jour le 14/05/2024

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
Mme BURJA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie, embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERS Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie
	Professeurs Associés de Médecine Générale
	M. ABITTEBOUL Yves
	M. BIREBENT Jordan
	M. BOYER Pierre
	Mme FREYENS Anne
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	Mme LATROUS Leila
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	Professeurs Associés Honoraires
	Mme MALAUD Sandra
	Mme PAVY LE TRAON Anne
	M. SIBAUD Vincent
	Mme WOISARD Virginie

FACULTÉ DE SANTÉ
Département de Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emilie
M. GACHIES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A Madame le Professeur Sandrine Charpentier, merci me faire l'honneur de présider mon jury. Merci pour votre investissement dans notre formation et pour votre implication dans l'ensemble de nos années d'apprentissages de la médecine d'urgence.

A Monsieur le Professeur Charles-Henri Houze-Cerfon, je vous remercie de faire partie de mon jury. Merci de votre patience et de votre gentillesse à chacune de nos rencontres en séminaires ou aux urgences.

A Monsieur le Docteur Xavier Dubucs, je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci d'avoir suivi l'avancée du projet et d'y avoir apporté de nombreuses idées.

A Madame la Docteur Marion Sitnikow, je te remercie d'être présente pour juger ma thèse. Merci de ta bonne humeur et de ta confiance. Merci également d'avoir réussi à modifier l'ensemble des plannings des chefs toulousains pour y assister.

Au Docteur Felipe Guerrero, merci de pour ta gentillesse et ta patience. Tu as su m'accompagner durant ces 2 années de recherches et m'apporter les conseils dont j'avais besoin. Merci d'avoir été si pédagogue, merci de ton investissement dans ce projet.

A Monsieur le Professeur Fabrice Bonneville, je vous remercie de m'avoir autorisé à utiliser la base de données d'imagerie du CHU de Toulouse.

A Monsieur le cadre Ludovic Dubaele, je vous remercie d'avoir réalisé l'extraction des données de biologie m'ayant permis de réaliser cette thèse.

A ma famille :

A mes parents, merci de votre soutien indéfectible toutes ces années. Merci pour ces longues heures à m'entendre réciter mes cours dans la chambre d'à côté, merci pour ces courses imprévues à la faculté à 7h30 du matin car ma mobylette était une catastrophe, merci pour votre patience et de votre compréhension, ma réussite est également la vôtre.

A mes frères et sœurs, Adrien, Marion et Côme, qui n'ont probablement pas bien compris quel type de folie m'a prise de me lancer dans ces études, merci d'avoir été si compréhensifs.

A Laura, ma cousine, merci de m'accompagner depuis tant d'années. Merci pour tous ces moments passés ensemble, ces étés dans la piscine de Bois-Sir-amé, ces vacances à Carnac, ces retrouvailles aux mariages familiaux, merci pour tous ces souvenirs.

A mes copains bretons :

A Victoire, ma meilleure amie d'enfance, merci d'être si rayonnante, d'avoir été si souvent une bouffée d'air frais. Merci de m'avoir permis d'oublier quelques heures ou quelques jours la médecine pour me rappeler de retourner aux sources de la nature le plus souvent possible.

A Félix et Raphy, merci pour tous ces fous rires. Votre tendresse et votre générosité m'ont terriblement touchée, merci de me rappeler qu'il existe un univers en dehors de la médecine.

A Quiqui, ma plus vieille amie, tant de souvenirs d'enfance qu'il est difficile de n'en citer qu'un. Merci pour nos jeunes années, nos sessions en ville, nos déjeunés, nos soirées films, nos virées à Carnac, nos nuits blanches devant ta nitendo, etc.

Aux copains de la Strass et Paillettes :

A Laure et Valentine, merci d'être là pour moi, de si bien me connaître et me comprendre ! Mes confidentes, merci pour ce sentiment de confiance à vos côtés. Merci pour ces voyages passés avec vous, le Pérou, le Sri Lanka, la Jordanie, merci d'être toujours présentes et bienveillantes.

A Morgane, merci de ta tendresse et de ton écoute, tu as été mon premier pilier au début des études de médecine puis tu ne m'as plus quittée. A cette soirée pré-Wei où nous stressions toutes les deux dans ton petit appartement, à ces 10 jours à bord de notre 4L, à ces week-ends à Carnac, merci pour tous ces moments.

A Afif, merci pour tous ces restos libanais à discuter de tout et de rien, rdv mardi prochain pour un shawarma.

A Armand, Adrien, Pierro, Oscar, Nico, Eva, Clément, Margaux, Hugo, Lola, Maxime, Lisa, merci pour ces années d'amitiés, les souvenirs sont bien trop nombreux pour tous les conter, à nos soirées arrosées, aux séjours au ski, aux voyages en Espagne, aux week-end en Bretagne ou en Vendée. Aux soirées au CO2 ou au Macadam, aux verres en ville ou aux cafés en terrasses, aux festoches ou aux soirées d'anniv. Merci à tous d'être qui vous êtes.

A tous nos néo-strassiens, Jade, Paul, Paul, Nicolas et Solène, bienvenus dans l'aventure de la Strass, maintenant lancés vous ne pourrez plus nous quitter !

Aux copains Toulousains :

A mes colocs Lulu et Julie, une coloc inattendue dans laquelle je me suis sentie si bien ! A toutes ces soirées improvisées un lundi jusqu'à 5h du matin, merci Lulu pour toutes ces gueules de bois !

A mes colocs Bike et Clara, qui ont passées ces derniers mois à préparer la thèse, nous allons enfin pouvoir faire notre pendaison de crémaillère !

A Benjamin, 6 mois de stages qui nous auront bien soudé, merci pour ces fous rires et ces parties de mortal combat (merci de ne pas t'être vexé à chacune de tes défaites) !

A Alix, je t'ai découverte à Tarbes, merci pour ta folie et ton franc-parlé. PS j'attends toujours de goûter ton rougail.

A Clémence, une amie douce et toujours présente, fidèle à toi-même en toute occasion, le DESMU ne serait pas pareil sans toi !

A Bike (encore !), merci pour ta joie de vivre, tes ambitions toujours débordantes, tes innombrables idées incongrues. Merci d'avoir toujours la pêche et d'être une pile électrique indéchargable. Merci d'avoir été présente dans les moments de doutes et de tes conseils toujours avisés.

A l'ensemble de la promo DESMU 5, merci à tous d'avoir été présents pendant ces années d'internat. Vous êtes une promo sur laquelle on peut compter, merci beaucoup !

Aux copains de Tarbes :

A Nono, Joséphine (lol), Audi, Juju, la super rencontre aux pieds des montagnes, merci d'être de si grandes commères, d'être toujours partantes pour un verre en terrasse, merci de votre bonne humeur à toute épreuve !

A l'équipe tarbaise complète, merci pour ces heures à jouer à la coinche, ces tournois interminables, j'espère avoir encore très souvent l'occasion de jouer avec vous !

Aux copains de Polynésie :

A Agathe et Manon, mes deux grandes copines de Tahiti avec qui j'ai partagé tant de soirées, de découverte d'îles, de plongées, de moments inoubliables. Merci pour ces fous rires, ces cocolocos à n'en plus finir, ces soirées hebdomadaires au Baroof.

A Clément, Clémence, Jb, Emilie, Niels, Magan, Camille, Taote pote, merci d'avoir fait partir de cette aventure au paradis pendant 6 mois, que le vent nous y renvoie tous ensemble !

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	10
1. INTRODUCTION.....	11
2. MATERIELS ET MÉTHODE.....	13
2.1. Type d'étude.....	13
2.2. Population d'étude.....	13
2.3. Critères de jugement.....	13
2.4. Variables étudiées et stratification du risque	13
2.5. Nombre de sujet nécessaire.....	14
2.6. Modalités éthiques.....	14
2.7. Recueil de données	14
2.8. Analyse statistique.....	15
3. RÉSULTATS.....	17
3.1. Population d'étude et analyse univariée.....	17
3.2. Relation entre le taux de rivaroxaban et le TQ ou le TCA.....	20
3.3. Analyses univariées et multivariées par régression logistique.....	21
3.4. Analyse par arbre décisionnel.....	23
4. DISCUSSION.....	24
5. CONCLUSION.....	27
6. BIBLIOGRAPHIE.....	28
RÉSUMÉ.....	30

ABREVIATIONS

TC : Traumatisme crânien

TCL : Traumatisme crânien léger

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

AOD : Anticoagulant oral direct

TDM : Tomodensitométrie

AVK : Antivitamine K

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Taux de prothrombine

TQ : Temps de quick

AUC : Aire sous la courbe

SIC : Saignement intracrânien

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

PC : Perte de connaissance

GCS : Score de Glasgow

OR : Odd Ratio

1. INTRODUCTION

Le traumatisme crânien (TC) est l'une des principales causes d'admissions dans les services d'urgences en France chez les patients de 65 ans et plus. Le TC peut être classifié en léger, modéré ou sévère en se basant sur l'état de conscience mesuré par le score de coma Glasgow. L'OMS définit le TC léger (TCL) comme un score de 13 à 15 sur l'échelle Glasgow 30 minutes après la blessure ou plus tard lors de la présentation aux soins (1).

En Europe, les TC représentent plus de 2,5 millions de cas par an, 90 % sont légers (1) et les patients sous anticoagulant oral représentent 5% de la population (2). On observe donc quotidiennement aux urgences des patients sous anticoagulant oral ayant présenté un TCL.

Les recommandations françaises de 2022 (1) considèrent le traitement anticoagulant comme un facteur de risque élevé d'hémorragie intracrânienne. Pour ces patients, la recommandation est de réaliser systématiquement une tomodensitométrie (TDM) cérébrale sans injection de produit de contraste.

En une décennie, les anticoagulants oraux directs (AOD), notamment l'apixaban et le rivaroxaban, sont devenus le traitement de référence, remplaçant progressivement les antivitamines K (AVK) (2),(3,4). Les études de phase III ont montré une efficacité antithrombotique équivalente de ces AOD par rapport aux AVK mais également un risque hémorragique intracrânien plus faible (5).

La prévalence globale des hémorragies intracrâniennes après un TCL est de 14,9% à 15,9% sous AVK contre 6,4% à 8,5% sous AOD (6–9). Les lésions sévères, c'est-à-dire qui indiquent un traitement (chirurgie, réversion), qui mènent au décès ou qui laissent des séquelles, sont de 5,2 à 6,7% sous AVK (10) contre 1,7 à 5,8% sous AOD (11).

Bien que le risque d'hémorragie intracrânienne soit plus faible sous AOD, il reste trop élevé par rapport aux patients n'ayant aucun facteur de risque et ne nécessitant ni de surveillance prolongée en milieu hospitalier ni de TDM cérébrale (12). Sans facteurs de risque, la prévalence de lésions intracrâniennes est comprise entre 2,6 et 4%. Les lésions sévères sont estimées entre 0,2 et 0,5% (13,14).

De façon générale, le risque hémorragique sous anticoagulants dépend du contexte lésionnel (cinétique traumatique, type de chirurgie, etc.), du patient (fragilité, comorbidités, etc.) et du niveau d'imprégnation biologique en anticoagulant (14,15). Lors d'un TCL, on peut s'attendre à

ce que l'hémorragie intracrânienne survienne lorsque la lésion est significative (un choc occipital par exemple) (17), que le patient est à risque (âgé) et que l'imprégnation biologique est suffisante.

L'imprégnation biologique en apixaban et rivaroxaban est corrélée aux propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de ces molécules.

Du point de vue pharmacodynamique, ce sont des inhibiteurs directs sélectifs du facteur Xa. Ils bloquent les voies intrinsèques et extrinsèques de la cascade de coagulation, inhibant la thrombine et donc le développement d'un thrombus. Ils présentent une inhibition dose-dépendante de l'activité du facteur Xa (18). Le risque hémorragique est proportionnel à l'effet antithrombotique, c'est-à-dire à l'imprégnation biologique (19).

Du point de vue pharmacocinétique, l'imprégnation biologique évolue avec le temps. Plus on s'éloigne de la dernière prise, plus cette imprégnation diminue. Pour les AOD cette diminution est beaucoup plus rapide que pour les AVK (20,18).

Les AOD et notamment le rivaroxaban agissent sur la plupart des tests de la coagulation. Leur effet dépend de la concentration plasmatique et de la sensibilité du réactif utilisé (20). Contrairement à l'apixaban, le rivaroxaban induit un allongement significatif du Temps de Quick (TQ), notamment quand le réactif néoplasmine est utilisé. Un TQ normal éventuellement associé à un TCA normal permet d'exclure in vitro une concentration significative en rivaroxaban (21).

Au CHU de Toulouse les réactifs utilisés pour la mesure du TQ/TP (Néoplasmine CI+®) et du TCA (CK Prest®) sont sensibles à la présence du rivaroxaban mais pas de l'apixaban. Ils devraient permettre d'identifier un sous-groupe de patients avec une imprégnation biologique faible en rivaroxaban.

Indépendamment de l'imprégnation biologique, l'hémorragie intracrânienne dépend de nombreux facteurs de risques cliniques. Récemment, il a été proposé de stratifier ces facteurs de façon progressive par des analyses en arbre décisionnel afin d'améliorer la prédiction chez les patients sous AOD (13), (22).

Objectif de l'étude

Il nous semble vraisemblable que l'intégration du TQ et peut-être du TCA dans un arbre décisionnel permette d'identifier un sous-groupe de patients traités par Xarelto dont le risque d'hémorragie intracrânienne soit négligeable. Ces patients pourraient retourner à domicile sans surveillance hospitalière ni imagerie complémentaire.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1. Type d'étude :

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique sur les services d'urgences du CHU de Toulouse dans les hôpitaux de Rangueil et Purpan, sur la période au 01 janvier 2019 au 31 octobre 2023.

2.2. Population d'étude :

2.2.1. Critères d'inclusions :

Nous avons inclus tous les patients de 18 ans ou plus, admis aux urgences adultes du CHU de Toulouse, hôpitaux de Rangueil et Purpan, traités par rivaroxaban et ayant bénéficié d'une TDM cérébrale et d'un bilan d'hémostase.

2.2.2. Critères d'exclusions :

Les patients exclus sont ceux ne présentant pas les critères de traumatisme crânien léger et ceux ayant un score de Glasgow inférieur à 13 lors de l'admission aux urgences.

La modélisation exclus les patients dont le délai entre la prise de rivaroxaban et l'heure de la biologie est de plus de 24h, l'imprégnation biologique ne pouvant être estimée de façon suffisamment précise.

Les patients pour lesquels des données sont manquantes sont également exclus.

2.3. Critères de jugement :

Le critère de jugement principal de l'étude est le résultat de la TDM cérébrale. La présence d'un saignement intracrânien rend le critère de jugement principal positif, l'absence de saignement intracrânien rend le critère négatif.

Le critère de jugement secondaire est la réalisation d'une chirurgie ou la survenue du décès.

2.4. Variables étudiées

Les variables étudiées ont été identifiées à partir des données de la littérature (6, 13, 17, 22).

Les variables recherchées dans l'étude étaient

- L'alcoolisation aigue lors du traumatisme
- Les troubles cognitifs
- Un cancer actif.

- Des signes cliniques : perte de connaissance initiale, amnésie des faits, vomissements post-traumatiques, lésion visible au-dessus des clavicules.
- Les paramètres vitaux initiaux : score de Glasgow (15, 14, 13).
- Les données de biologie : TQ ratio, TCA, dosage du rivaroxaban.
- Délai entre la prise de rivaroxaban et la réalisation de la biologie.
- Devenir du patient : surveillance simple, chirurgie, décès.

2.5. Nombre de sujets nécessaires :

Nous avons considéré que la proportion de lésions intracrâniennes sous rivaroxaban est de 7% et qu'en l'absence d'anomalie de l'hémostase et de tout autre facteur de risque elle est de 2,7%. Pour un risque de première espèce de 5%, une puissance de 80% et un ratio non exposé/exposé de 1,5 le nombre total de patients à inclure est de 788 (315/473).

2.6. Modalités éthiques :

Il s'agit d'une étude observationnelle hors loi Jardé dont le traitement des données a pour fondement juridique l'article 6 du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement et les intérêts légitimes poursuivis par lui.

De plus, au titre de l'article 9 du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

Le traitement et la conservation des données est couverte d'un point de vue réglementaire par la méthodologie de référence MR-004 et a fait l'objet d'une déclaration auprès du DRCI du CHU de Toulouse.

2.7. Recueil de données :

L'identification des dossiers informatisés a été réalisée par le directeur de thèse à partir de la base de biologie Molis qui collige les données d'activité courante du LBM du CHU de Toulouse. Cette base a permis d'identifier le numéro de séjour des patients traités par Xarelto qui ont eu le dosage du TP, du TCA et éventuellement du rivaroxaban pendant la période de l'étude.

La base de biologie a été croisée, grâce au numéro de séjour du patient, avec la base des TDM cérébrales qui colligent les données d'activités courantes du service d'imagerie du CHU de Toulouse. Elle a été extraite par un cadre du service d'imagerie médicale.

Le recueil des autres données a été réalisé manuellement par l'investigateur, via le logiciel Orbis, en analysant le compte-rendu des urgences du séjour concerné, et si besoin le logiciel de visualisation d'imagerie Viewer.

Malheureusement l'information clé du délai de la dernière prise de Xarelto n'était pas disponible de façon rétrospective. Nous avons fait l'hypothèse que la majorité des patients sous traitement AOD au long cours prennent le traitement à heure fixe. Pour le Xarelto il s'agit d'une prise quotidienne habituellement le matin. Nous avons donc estimé le délai entre la prise et le dosage biologique en considérant que la dernière prise correspond à l'heure 08:00 qui précède l'arrivée aux urgences.

Le laboratoire d'hémostase du CHU de Toulouse utilise un automate de marque Stago modèle Start Max. Les réactifs utilisés sont le néoptimal pour le TP, C.K. Prest pour le TCA et le liquide anti-Xa pour le dosage du rivaroxaban. La méthode par colorimétrie est utilisée pour l'anti-Xa. Le seuil pour lequel le rivaroxaban est considéré indosable est de 25 ng/ml, le seuil pour lequel il est considéré en surdosage est 300 ng/ml.

2.8. Analyse statistique

L'analyse descriptive des données a été faite en utilisant le test du Chi² ou le test exact de Fisher, si approprié, pour les variables discrètes, et le test t de Student ou le test de Wilcoxon pour les variables continues.

Afin de contrôler le risque de biais, les chances d'observer une hémorragie intracrânienne ont été évaluées par régression logistique en analyse univariée, et pas à pas descendante en analyse multivariée. Les aires sous la courbe ROC générées par les régressions logistiques ont été comparées avec le test de DeLong par méthode de bootstrap.

Les résultats sont considérés comme significatifs si le risque de première espèce est inférieur à 0,05.

Dans l'analyse multivariée, le modèle de référence est celui avec le plus faible risque d'hémorragie intracrânienne, il comprend l'ensemble des variables significatives en analyse univariée.

L'arbre décisionnel qui permet de classer les variables en termes de pouvoir discriminant a été réalisé par la méthode CHAID (chi-squared automated interaction detection). Il s'agit d'une méthode statistiquement robuste ne nécessitant pas de présupposés pour la modélisation.

L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel R (R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.)

3. RESULTATS

3.1 Population de l'étude et analyse univariée :

Entre janvier 2019 et octobre 2023, 56355 dossiers ont été extraits de la base de données d'imagerie. Après vérification des critères d'inclusions et d'exclusions, la population analysée dans l'étude est composée de 813 patients. La modélisation comprend 773 patients, après exclusion des patients dont le délai entre la prise de rivaroxaban et l'enregistrement du bilan d'hémostase est supérieur à 24 heures. *Figure 1.*

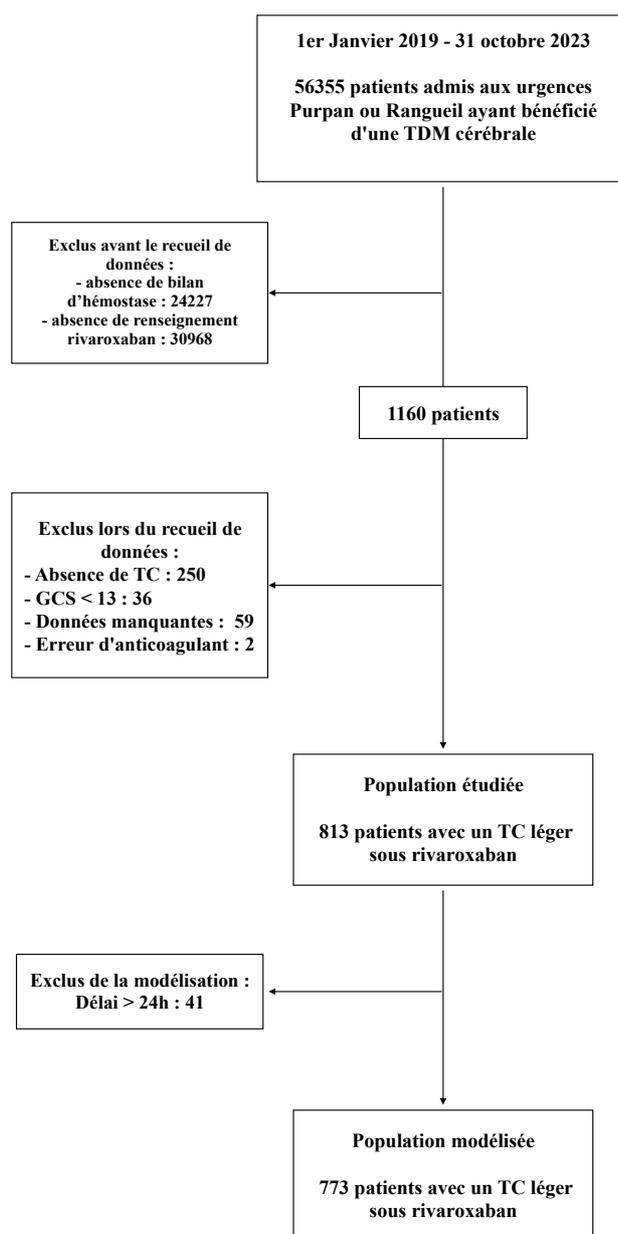


Figure 1 - Diagramme de flux des patients étudiés.

TDM : tomodensitométrie. TC : traumatisme crânien. GCS : score de Glasgow.

Les caractéristiques générales de la population étudiée sont détaillées dans le *tableau 1*. La moyenne d'âge des patients étudiés était de 83 ans, la population était composée de 406 hommes et de 408 femmes (50%). 677 patients ont été admis à Purpan (83%) contre 136 patients admis à Ranguel (17%).

Parmi les 813 dossiers inclus, 768 patients sous rivaroxaban n'ont pas présenté d'hémorragie intracrânienne (94,5%), contre 45 patients qui présentaient une hémorragie intracrânienne (5,5%). Le délai entre la prise théorique de rivaroxaban et l'heure de la réalisation de la biologie est d'en moyenne 10 heures dans les 2 groupes ($p = 0,702$).

Dans le sous-groupe des patients avec un TQ ratio $< 1,1$, 1 patient présentait une HIC (1%). Le sous-groupe avec un TQ ratio compris entre 1,3 et 1,5, retrouvait 24 patients avec une HIC (7,4%). Le sous-groupe avec un TQ ratio $> 1,5$, retrouvait 20 patients avec une HIC (5%).

L'ensemble des analyses univariées s'intéressant au TQ ratio étaient significatives ($p = 0,027$). L'analyse du TCA n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative entre les groupes hémorragie intracrânienne et absence d'hémorragie intracrânienne ($p = 0,977$).

Parmi les facteurs de risques cliniques, la perte de connaissance, les lésions visibles au-dessus des clavicules, le score de Glasgow et les vomissements post-traumatiques étaient significativement présents chez les patients présentant une HIC (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0016$ et $p < 0,0039$).

L'amnésie post-chute, l'alcoolisation aiguë, les troubles cognitifs, un cancer actif et l'anti-agrégation plaquettaire n'étaient pas associés à une différence significative entre les 2 groupes.

Concernant le devenir des 45 patients avec une HIC, 33 avaient bénéficié d'une surveillance simple (73%), 5 avaient nécessité une intervention chirurgicale en urgence (11%) et 7 patients sont décédés dans les suites du traumatisme (15%).

Tableau 1 - Caractéristiques de la population étudiée et analyse univariée des facteurs de risques prédictifs d'une hémorragie intracrânienne

		Hémorragie intra-crânienne		Total	p
		Absence	Présence		
Patients	N	768	45	813	-
Age (années)	Moyenne	83	80	-	0,011
Délai prise Rivaroxaban - biologie (heures)	Moyenne sur 813	10,3	10,7	-	0,702
Délai prise Rivaroxaban - biologie (heures)	Moyenne sur 772	9,5	9,7	-	0,891
Site	Rangueil	134	2	136	0,022
	Purpan	634	43	677	
Sexe	F	383	24	407	0,766
	M	385	21	406	
TQ ratio	< 1,1	97	1	98	0,027
]1,1-1,5]	291	24	315	
	>1,5	380	20	400	
TCA ratio	<1,1	292	16	308	0,977
]1,1-1,3]	296	20	316	
]1,3-1,5]	112	6	118	
	> 1,5	46	2	48	
	nr	22	1	23	
Perte de connaissance	Absente	547	17	564	< 0,0001
	Présente	221	28	249	
Vomissement	Absente	748	41	789	0,039
	Présente	20	4	24	
Lésions sus- claviculaires	Absente	415	10	425	< 0,0001
	Présente	315	32	347	
Score de Glasgow	15	165	19	184	0,0016
	<15	565	23	588	
Amnésie	Absente	529	25	554	0,089
	Présente	239	20	259	
Alcool	Absente	740	43	783	0,68
	Présente	28	2	30	
Troubles cognitifs	Absente	492	30	522	0,846
	Présente	276	15	291	
Cancer	Absente	718	42	760	1
	Présente	50	3	53	
Antiagrégant plaquettaire	Absente	708	40	748	0,396
	Présente	60	5	65	

3.2 Relation entre le taux de rivaroxaban et le TQ ou le TCA

Parmi les 772 patients inclus dans la modélisation, 160 patients avaient un dosage de rivaroxaban lors du bilan biologique.

Il existait une corrélation entre les résultats du TQ ratio et celle du rivaroxaban, le coefficient de corrélation était de 0,59. On identifie 2 valeurs seuils de TQ ratio, lorsque le TQ ratio est $< 1,1$, l'ensemble des dosages de rivaroxaban étaient inférieurs à 70 ng/ml. Lorsque le TQ ratio est $< 1,5$, l'ensemble des dosages de rivaroxaban étaient inférieurs au seuil de 350 ng/ml.

Il existe une augmentation de la variance, pour des taux de rivaroxaban de plus en plus élevés, le TQ ratio n'est pas discriminant. *Figure 2.*

Il existait une corrélation entre le TCA ratio et le taux de rivaroxaban, avec un coefficient de corrélation de 0,64. Cependant, en dessous du TCA ratio de 1,1, la distribution des dosages de rivaroxaban variait entre 30 et 450 ng/ml. Il n'existe pas de seuil de TCA ratio en dessous duquel le taux de rivaroxaban est bas. *Figure 3.*

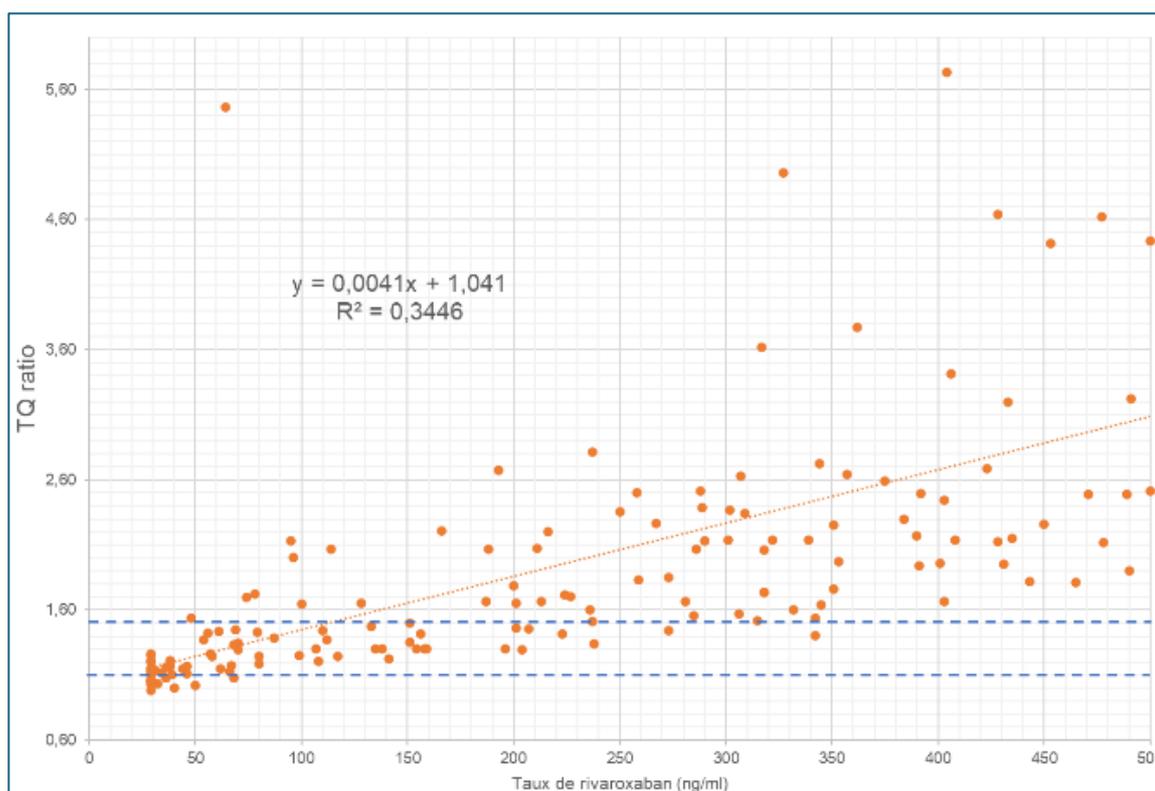


Figure 2 - Corrélation entre le taux de rivaroxaban et le TQ ratio

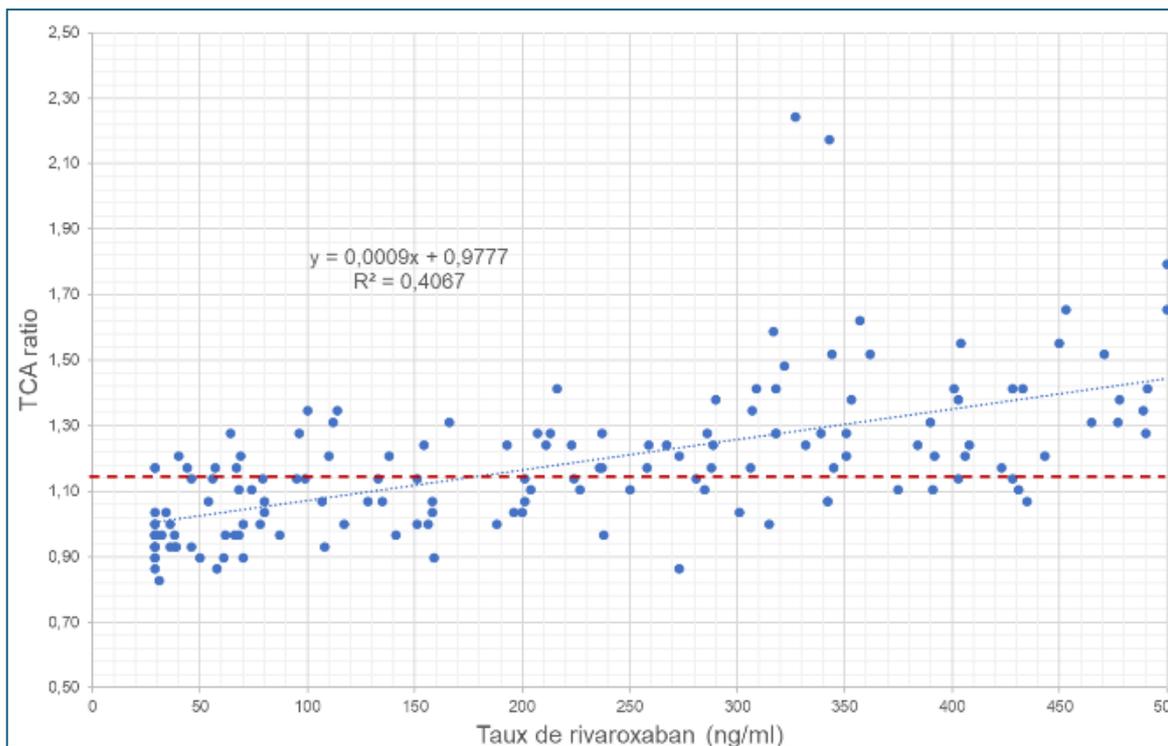


Figure 3 - Corrélation entre le taux de rivaroxaban et le TCA

3.3 Analyses univariées et multivariées par régression logistique

Parmi les facteurs de risques étudiés, plusieurs variables étaient associées à un risque augmenté d'hémorragie intracrânienne (*table 2*). La perte de connaissance était associée à un risque multiplié par 4 (OR 4,52, ($p < 0,0001$)), la lésion sus-claviculaire était associée à un risque multiplié par 4 (OR 4,22, $p = 0,0001$), et le score de Glasgow < 15 était associé à un risque multiplié par 3 (OR 2,83, $p < 0,0001$).

Parmi les facteurs protecteurs, on retrouvait le TQ ratio $< 1,1$ (OR 0,01, $p < 0,0001$) et le score de Glasgow à 15 (OR 0,1, $p = 0,0001$) comme significativement associés à une baisse du risque d'hémorragie intracrânienne.

Dans l'analyse multivariée, le modèle de référence associe les patients avec un GCS = 15, un TQ ratio $< 1,1$, n'ayant eu ni perte de connaissance, ni lésion sus-claviculaire (*table 2*). Ce modèle met en évidence une baisse significative du risque d'hémorragie intracrânienne avec un OR à 0,001 ($p < 0,0001$). La perte de connaissance, la lésion sus-claviculaire et le score de Glasgow inférieur à 15 étaient 3 facteurs de risques significativement associés à un risque d'hémorragie intracrânienne (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$, $p < 0,0022$).

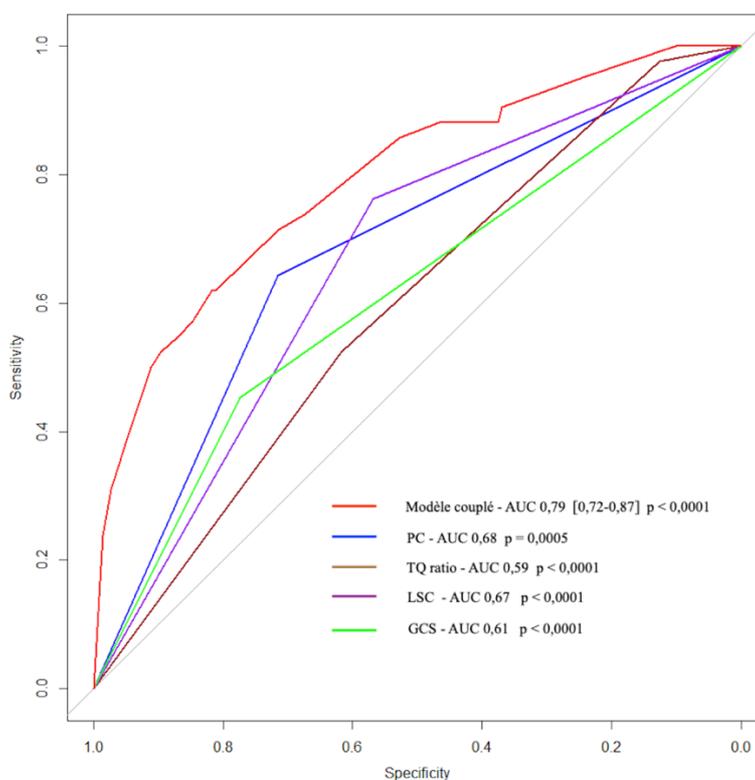
L'amnésie et les vomissements n'étaient pas indépendamment associés à une différence significative de risque hémorragique.

Tableau 2 – Analyses univariées et multivariées par régression logistique du risque de saignement intracrânien

		Analyse univariée			Analyse multivariée		
		OR	95% IC	p	OR	95% IC	p
Référence					0,001	0,000-0,008	<0,0001
Perte de connaissance	Absente	0,03	0,02-0,05	<0,0001			
	Présente	4,52	2,39-8,87	<0,0001	4,25	2,15-8,66	<0,0001
TQ ratio	< 1,1	0,01	0-0,05	<0,0001			
]1,1-1,5]	7,26	1,49-130,81	0,054	7,84	1,55-143,32	0,0483
	> 1,5	4,87	0,99-88,05	0,125	5,38	1,06-98,53	0,1071
Lésion sus-claviculaire	Absente	0,02	0,01-0,04	<0,0001		NS	
	Présente	4,22	2,11-9,16	0,0001	5,05	2,48-11,20	<0,0001
Amnésie	Absente	0,05	0,03-0,07	<0,0001		NS	
	Présente	1,83	0,97-3,42	0,059			
Vomissements	Absents	0,05	0,04-0,07	<0,0001		NS	
	Présents	4,16	1,16-11,83	0,014			
Echelle de Glasgow	15	0,1	0,03-0,39	0,0001			
	<15	2,83	2,11-9,16	<0,0001	2,23	1,11-4,44	0,0228

L'analyse des aires sous la courbe ROC montre un gain d'information pour chacune des variables étudiées. Le modèle optimal qui associe la perte de connaissance, le score de Glasgow, les lésions sus-claviculaires et le TQ ratio < 1,1, montre une aire sous la courbe de 0,79 [0,72-0,87] $p < 0,0001$.

Figure 4.



PC : perte de connaissance. GCS : score de Glasgow. LSC : lésion sus-claviculaire.

3.4 Analyse par arbre décisionnel

L'analyse CHAID montre que la perte de connaissance est la première variable à considérer dans l'évaluation du risque hémorragique, suivie par la présence d'une lésion visible au-dessus des clavicules, puis par le score de Glasgow.

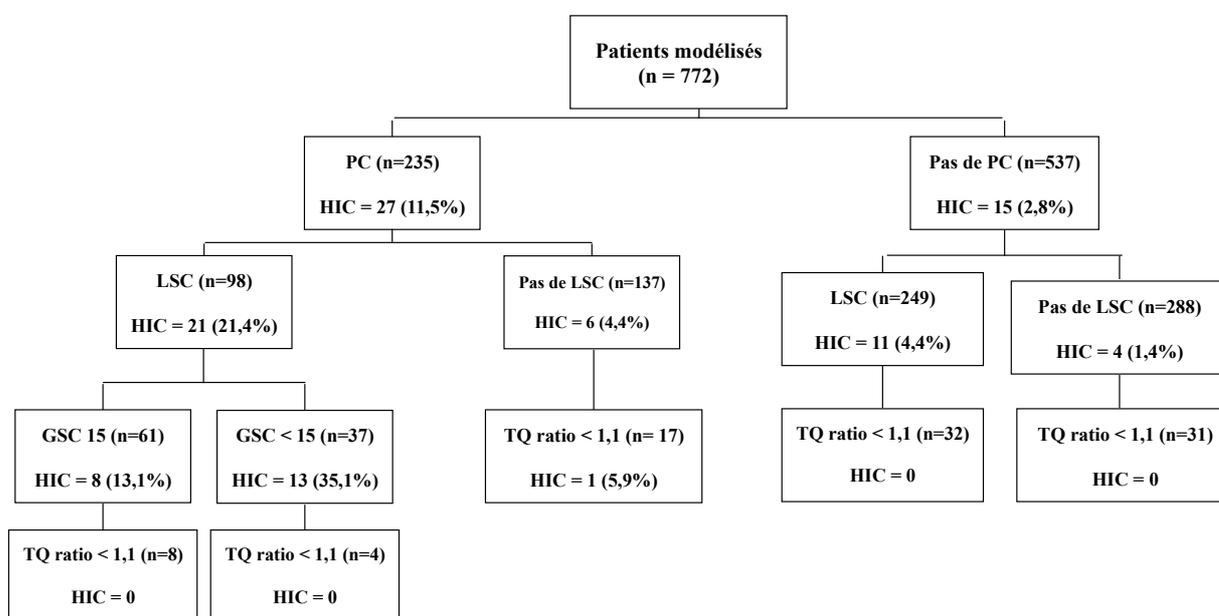


Figure 5 – Arbre décisionnel.

PC : perte de connaissance. HIC : hémorragie intracrânienne. GCS : score de Glasgow. LSC : lésion sus-claviculaire

Malheureusement, le résultat du TQ ratio ne ressortait pas comme statistiquement significatif par l'analyse CHAID. Toutefois il nous a semblé intéressant au vu des résultats de l'analyse multivariée par régression logistique et par AUC-ROC, d'intégrer la classification selon les résultats du TQratio.

Parmi les 772 patients modélisés, 537 patients n'avaient pas présenté de perte de connaissance. Que ces patients aient ou non une lésion sus-claviculaire, tous les patients avec un TQ ratio < 1,1 étaient indemnes d'hémorragie intracrânienne.

Parmi les 235 patients avec une perte de connaissance et une lésion sus-claviculaire, qu'ils aient ou non un GCS < 15, aucun des patients avec un TQ ratio < 1,1 n'avait présenté d'hémorragie intracrânienne. Notre étude avait retrouvé 1 patient avec une hémorragie intracrânienne dans le sous-groupe absence de lésion sus-claviculaire et TQ ratio < 1,1. Ces résultats sont présentés en figure 5.

4. **DISCUSSION**

Notre étude montre qu'il existe une bonne corrélation entre le TQ ratio et le taux de rivaroxaban. Elle permet d'identifier une valeur seuil de TQ ratio pour laquelle l'imprégnation biologique est résiduelle, avec une diminution associée du risque hémorragique. Ces résultats de corrélation entre le TQ ratio et le taux de rivaroxaban sont en accord avec la revue de littérature publiée par Sammama et al en 2013 (20). Toutefois ces résultats sont les premiers à notre connaissance qui montrent l'association du TQ ratio avec le risque hémorragique de façon indépendante aux facteurs de risque cliniques.

Contrairement au TQratio, le TCA ratio ne permet pas de proposer un seuil en-dessous duquel l'imprégnation biologique serait résiduelle. En accord avec ces résultats, le TCA ratio n'est pas corrélé au risque d'hémorragie intracrânienne. Ce résultat suggère un défaut de sensibilité et spécificité du réactif vis-à-vis du rivaroxaban.

En associant ces facteurs de risques cliniques avec les données de TQ ratio, il semble possible d'identifier un sous-groupe de patients dont risque de saignement intracrânien est équivalent à celui des patients non anticoagulés ne présentant aucun facteur de risque de saignement intracrânien. Il semble possible de ne pas réaliser de scanner cérébral à ces patients.

En comparaison à l'étude de Turcato et al (22) qui a étudié les facteurs de risques cliniques prédictifs d'hémorragie intracrânienne également par la méthode CHAID, notre analyse positionne également en première position la perte de connaissance. Il semble que ce soit le premier facteur prédictif à considérer comme le suggère également l'étude de Foks et al (13) dans son étude multicentrique. Cette étude a montré que 42% des patients ayant présenté un TC bénin (avec ou sans anticoagulant) ont présenté une perte de connaissance.

Contrairement à l'étude du Turcato, l'amnésie ne ressort pas dans notre étude comme facteur de risque indépendant. Nous pouvons expliquer cette différence par le caractère rétrospectif de notre étude, mais également par la difficulté d'interpréter l'amnésie dans une population d'étude avec une forte proportion de troubles cognitifs. Concernant les antécédents de neurochirurgie, nous n'avons pas pu récupérer ces données de façon fiable. Pour ce qui est du trauma sévère, ces patients ont été exclus de notre étude.

Dans notre arbre décisionnel, il existe un seul patient qui présentait une hémorragie intracrânienne malgré un TQ ratio $< 1,1$ et l'absence de lésion sus-claviculaire. Ce patient avait pour spécificité une néoplasie multimétastatique en soins palliatifs, son saignement n'avait pas nécessité de prise en charge chirurgicale mais une surveillance simple. Bien que les données de la littérature ne soient par formelles sur la situation, il serait possible que cette pathologie induise un risque accru de saignement intracrânien.

Dans notre travail de recherche, 3 facteurs de risques cliniques ont été intégrés dans notre arbre décisionnel. Les données de la littérature sont larges et variées sur ce sujet.

Dans l'étude de Dubucs et al (17), le point d'impact occipital ou temporo-pariétal est également un facteurs de risques cliniques significatifs à prendre en compte. Cependant, l'information du point d'impact étant peu étayée dans la base de données Orbis, cette variable n'a pas pu être ajoutée dans notre analyse.

Nos analyses ne retrouvent pas de risque augmenté d'hémorragie intracrânienne pour les patients sous antiagrégation plaquettaire. L'étude prospective multicentrique de Uccella et al (24), incluant 573 patients sous antiagrégant plaquettaire, met en évidence une différence significative de risque (6,4% vs 11-17%, $p < 0,0001$). On peut supposer que le traitement antiplaquettaire est un facteur de risque hémorragique mais qu'il n'est pas significatif dans notre étude car ne correspond pas à notre population cible, du fait du mode d'inclusion des patients.

Notre étude est originale car elle s'intéresse au bilan d'hémostase, elle intègre des données de biologie et des données cliniques dans un arbre décisionnel. Les données de la littérature sont encore très peu nombreuses sur ce sujet.

Notre méthode d'inclusion a inclus tous les patients évalués aux urgences avec l'indication de traitement par Xarelto ce qui en fait la plus grande par rapport aux données de la littérature. Il est probable que cette information thérapeutique ne soit pas renseignée systématiquement ce qui explique le taux élevé d'exclusions. Toutefois les techniciens du laboratoire d'hémostase appellent systématiquement pour demander le traitement anticoagulant en cas d'anomalie du TQ et/ou du TCA. Il est donc très probable que tous les patients avec un résultat biologique même légèrement anormal aient été identifiés par ce mode d'inclusion.

Notre étude a plusieurs limites. La première limite de cette étude est l'absence d'information précise sur la date et l'heure de la dernière prise. En effet le risque hémorragique lié aux anticoagulants est corrélé de façon générale au taux d'imprégnation biologique qui diminue avec le délai entre le moment de la lésion et la dernière prise. Ceci explique que dans les stratégies de

gestion du risque hémorragique opératoire des patients sous AOD ces traitements soient arrêtés à 48h de l'intervention. Ceci confirme que le risque hémorragique diminue.

Nous avons donc fait l'hypothèse de ce délai, ce qui réduit la précision de nos résultats.

La deuxième limite de notre étude est l'absence de dosage spécifique du rivaroxaban. Le TQratio est un critère de substitution qui réduit également la précision de nos résultats. Il est possible qu'avec une méthode de dosage robuste du taux de rivaroxaban, il soit possible d'identifier des seuils d'exclusions adaptés à l'intensité lésionnelle du TC afin d'exclure formellement l'hémorragie intracrânienne.

Une troisième limite de notre étude est son caractère rétrospectif, qui est également à l'origine d'une perte de précision sur la présence et l'absence de données comme l'amnésie post-traumatique, les nausées et vomissements notamment.

Ces résultats encourageants permettent de poursuivre cette ligne de recherche. Il nous semble d'abord intéressant d'étendre cette étude selon la méthodologie proposée ici à d'autres centres afin de confirmer le caractère multicentrique de ces observations.

Si ces résultats se confirment, ils peuvent constituer la base d'une étude prospective qui identifie les patients dont le délai entre le traumatisme et la dernière prise d'anticoagulant est court. Cette étude devrait doser par une méthode robuste le taux d'anticoagulant afin de préciser quel profil de patient peut être renvoyé à domicile sans exploration supplémentaire, notamment sans scanner cérébral.

5. CONCLUSION

Notre étude suggère que le TQ ratio intégré au sein d'un arbre décisionnel avec des facteurs de risques cliniques identifiés, permet de mettre en évidence un sous-groupe de patients sous rivaroxaban à risque hémorragique faible. Ces patients ne nécessiteraient pas de TDM cérébrale en cas de traumatisme crânien léger.

Une étude prospective interventionnelle, s'intéressant à l'ensemble des anticoagulants oraux directs, et notamment à leur dosage biologique spécifique, serait pertinente à réaliser afin de rendre notre hypothèse concrète pour la pratique clinique dans les services d'urgences médicales.

À Toulouse, le 16/09/2024

Vu et permis d'imprimer
La Présidente de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
Le Doyen-Directeur
Du Département de Médecine, Maïeutique, et Paramédical
Professeur Thomas GEERAERTS




Professeur Sandrine Charpentier
Cheffe de service des Urgences adultes
1 av. du Pr Jean Poulhès CHU Toulouse Rangueil
Place du Dr Baylac CHU Toulouse Purpan
31059 TOULOUSE Cedex 9 - Tél. : 05 61 32 33 54
RPPS 10002872827

6. BIBLIOGRAPHIE

1. Gil-Jardiné C, Payen JF, Bernard R, Bobbia X, Bouzat P, Catoire P, et al. Prise en charge des patients présentant un traumatisme crânien léger de l'adulte. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. juin 2023;101260.
2. García Rodríguez LA, Cea Soriano L, de Abajo FJ, Valent F, Hallas J, Gil M, et al. Trends in the use of oral anticoagulants, antiplatelets and statins in four European countries: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. mars 2022;78(3):497-504.
3. Riccardi A, Spinola B, Minuto P, Ghinatti M, Guidido G, Malerba M, et al. Intracranial complications after minor head injury (MHI) in patients taking vitamin K antagonists (VKA) or direct oral anticoagulants (DOACs). *The American Journal of Emergency Medicine*. sept 2017;35(9):1317-9.
4. Costa LS da, Alsultan MM, Hincapie AL, Guo JJ. Trends in utilization, reimbursement, and price for DOACs and warfarin in the US Medicaid population from 2000 to 2020. *J Thromb Thrombolysis*. 19 nov 2022;55(2):339-45.
5. Kim IS, Kim HJ, Kim TH, Uhm JS, Joung B, Lee MH, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants have better efficacy and equivalent safety compared to warfarin in elderly patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cardiology*. août 2018;72(2):105-12.
6. Turcato G, Zaboli A, Zannoni M, Ricci G, Zorzi E, Ciccariello L, et al. Risk factors associated with intracranial bleeding and neurosurgery in patients with mild traumatic brain injury who are receiving direct oral anticoagulants. *The American Journal of Emergency Medicine*. mai 2021;43:180-5.
7. Predictors of post-traumatic complication of mild brain injury in anticoagulated patients : DOACS safer than VKAs.
8. Turcato G, Zannoni M, Zaboli A, Zorzi E, Ricci G, Pfeifer N, et al. Direct Oral Anticoagulant Treatment and Mild Traumatic Brain Injury: Risk of Early and Delayed Bleeding and the Severity of Injuries Compared with Vitamin K Antagonists. *The Journal of Emergency Medicine*. déc 2019;57(6):817-24.
9. Intracranial haemorrhage in anticoagulated patients with mild traumatic brain injury.
10. Mason S, Kuczawski M, Teare MD, Stevenson M, Goodacre S, Ramlakhan S, et al. AHEAD Study: an observational study of the management of anticoagulated patients who suffer head injury. *BMJ Open*. janv 2017;7(1):e014324.
11. Fuller GW, Evans R, Preston L, Woods HB, Mason S. Should Adults With Mild Head Injury Who Are Receiving Direct Oral Anticoagulants Undergo Computed Tomography Scanning? A Systematic Review. *Annals of Emergency Medicine*. janv 2019;73(1):66-75.
12. Defining Acute Mild Head Injury in Adults a proposal Based on Prognostic factors, Diagnosis, and Management.pdf.
13. Foks KA, van den Brand CL, Lingsma HF, van der Naalt J, Jacobs B, de Jong E, et al. External validation of computed tomography decision rules for minor head injury: prospective, multicentre cohort study in the Netherlands. *BMJ*. 24 août 2018;k3527.
14. Easter JS, Haukoos JS, Meehan WP, Novack V, Edlow JA. Will Neuroimaging Reveal a Severe Intracranial Injury in This Adult With Minor Head Trauma?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. *JAMA*. 22 déc 2015;314(24):2672.
15. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *The American Journal of Medicine*. sept 1993;95(3):315-28.
16. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Duranteau J, Filipescu D, Hunt BJ, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition. *Crit Care*. déc 2019;23(1):98.
17. Dubucs X, Lecuyer L, Balen F, Houze Cerfon CH, Emond M, Lepage B, et al. Validation of the cutaneous impact location to predict intracranial lesion among elderly admitted to the

Emergency Department after a ground-level fall. *Injury*. mai 2023;54(5):1306-13.

18. Xarelto - RCP Vidal - 2022.pdf.

19. Sakaguchi T, Osanai H, Murase Y, Ishii H, Nakashima Y, Asano H, et al. Monitoring of anti-Xa activity and factors related to bleeding events: A study in Japanese patients with nonvalvular atrial fibrillation receiving rivaroxaban. *Journal of Cardiology*. sept 2017;70(3):244-9.

20. Samama M, Contant G, Spiro T, Perzborn E, Flem L, Guinet C, Gourmelin Y, Rohde G G, et al. Laboratory assessment of rivaroxaban : e review. *Thrombosis journal* 2013, 11:11.

21. Gosselin R, Grant RP, Adcock DM. Comparison of the effect of the anti-Xa direct oral anticoagulants apixaban, edoxaban, and rivaroxaban on coagulation assays. *Int Jnl Lab Hem*. oct 2016;38(5):505-13.

22. Turcato G, Zaboli A, Pfeifer N, Maccagnani A, Tenci A, Giudiceandrea A, et al. Decision tree analysis to predict the risk of intracranial haemorrhage after mild traumatic brain injury in patients taking DOACs. *The American Journal of Emergency Medicine*. déc 2021;50:388-93.

24. Uccella L, Zoia C, Bongetta D, Gaetani P, Martig F, Candrian C, et al. Are Antiplatelet and Anticoagulants Drugs A Risk Factor for Bleeding in Mild Traumatic Brain Injury? *World Neurosurgery*. févr 2018;110:e339-45.

PERFORMANCES DU TP ET DU TCA DANS LE BILAN PRONOSTIC DES TRAUMATISÉS CRANIENS LEGERS SOUS RIVAROXABAN

RÉSUMÉ :

Contexte : Le traumatisme crânien (TC) est l'une des principales causes d'admissions dans les services d'urgences en France chez les patients de 65 ans et plus. Les patients sous anticoagulant oral représentent 5% de la population. En cas de TC bénin, la recommandation actuelle est de réaliser une TDM cérébrale systématiquement chez ces patients. Nous savons que le risque d'hémorragie intracrânienne dépend de facteurs prédictifs cliniques mais également de l'imprégnation biologique en AOD. Nous pensons qu'intégrer au sein d'un arbre décisionnel le TQ ratio et des facteurs de risques cliniques, permettrait d'identifier un sous-groupe de patient ne nécessitant pas de TDM cérébrale, car ces patients seraient à faible risque hémorragique.

Matériels et méthode : Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique sur les services d'urgences du CHU de Toulouse dans les hôpitaux de Rangueil et Purpan, sur la période au 01 janvier 2019 au 31 octobre 2023. Les patients de 18 ans et plus, admis pour un TC bénin et ayant bénéficié d'une TDM cérébrale ont été inclus. Le critère de jugement principal était la présence d'une hémorragie intracrânienne. L'étude du TQ ratio et des facteurs de risques cliniques étaient réalisées via des analyses univariées puis multivariées par régression logistique. Le critère de jugement secondaire était la survenue d'un décès ou d'une chirurgie.

Résultats : 813 patients ont été inclus, et 45 patients soit 5,5% ont présenté une hémorragie intracrânienne. Le TQ ratio était corrélé au taux de rivaroxaban, avec un seuil de TQ ratio < 1,1 comme seuil de dosage indosable de rivaroxaban sanguin. Le score de Glasgow, la perte de connaissance et la lésion sus-claviculaire étaient des facteurs de risques cliniques significatives indépendants d'hémorragie intracrânienne. En associant le TQ ratio < 1,1 et ces facteurs de risques cliniques, un sous-groupe de patient à risque hémorragique faible était mis en évidence dans notre arbre décisionnel. Parmi les 45 patients avec une hémorragie intracrânienne, 33 avaient bénéficié d'une surveillance simple (73%), 5 avaient nécessité une intervention chirurgicale en urgence (11%) et 7 patients sont décédés dans les suites du traumatisme (15%).

Discussion : Notre étude suggère que le TQ ratio intégré au sein d'un arbre décisionnel avec des facteurs de risques cliniques identifiés, permet de mettre en évidence un sous-groupe de patients sous rivaroxaban à risque hémorragique faible. Ces patients ne nécessiteraient pas de TDM cérébrale en cas de traumatisme crânien léger. Une étude prospective interventionnelle, s'intéressant à l'ensemble des anticoagulants oraux directs, et notamment à leur dosage biologique spécifique, serait pertinente à réaliser afin de rendre notre hypothèse concrète pour la pratique clinique dans les services d'urgences médicales.

TITRE EN ANGLAIS : TQ ratio and TCA laboratory assessment in predicting intracranial hemorrhage after mild brain injury in adults under rivaroxaban therapy

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'étude spécialisé en médecine d'urgence

MOTS-CLÉS : Traumatisme crânien, rivaroxaban, TQ ratio, facteurs de risques cliniques, hémorragie intracrânienne, arbre décisionnel, scanner cérébral, dosage rivaroxaban

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de santé de Toulouse
37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de Thèse : Dr Felipe GUERRERO