



HAL
open science

Pronostic à long terme des hémorragies intra-cérébrales

Solène Moulin

► **To cite this version:**

Solène Moulin. Pronostic à long terme des hémorragies intra-cérébrales. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2017. Français. NNT : 2017LIL2S040 . tel-01861581

HAL Id: tel-01861581

<https://theses.hal.science/tel-01861581v1>

Submitted on 24 Aug 2018

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

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

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE – LILLE II

Année 2016-2017

THESE
Présentée pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

Spécialité : Neurosciences

Soutenue publiquement
Le 1^{er} Décembre 2017

Par **Solène MOULIN**

PRONOSTIC À LONG TERME DES HÉMORRAGIES
INTRA-CÉRÉBRALES

JURY

Examineurs :

Dr Hilde HENON - Lille II
Pr Rustam AL-SHAHI SALMAN - Edinburgh, UK
Pr Didier LEYS - Lille II

Rapporteurs :

Pr Sonia ALAMOWITCH - Paris VI
Pr Jérémie PARIENTE - Toulouse

Directeur de thèse :

Pr Charlotte CORDONNIER – Lille II

Thèse réalisée au sein de l'unité de recherche INSERM U1171 « Troubles cognitifs dégénératifs et vasculaires ».

Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury :

Madame le Professeur **Charlotte Cordonnier**,

Je te remercie de m'avoir encadrée et soutenue tout au long de ce travail. Merci pour ta confiance, ton enthousiasme, tes encouragements et tes conseils. Ta disponibilité et ta rigueur m'ont permis de continuer à avancer malgré les difficultés rencontrées.

Madame le Professeur **Sonia Alamowitch**,

Je suis très honorée et reconnaissante que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant que rapporteur. L'éclairage que vous porterez sur ce travail me sera riche d'enseignements.

Monsieur le Professeur **Jérémie Pariente**,

Vous avez accepté le rôle de rapporteur pour cette thèse. Je vous en remercie et suis très honorée. Votre expertise, vos commentaires et remarques seront d'une grande valeur.

Monsieur le Professeur **Didier Leys**,

Je vous remercie d'être présent pour juger ce travail. Votre disponibilité et votre dynamisme pour la recherche médicale ont beaucoup contribué à stimuler mon intérêt pour la neurologie. Merci pour votre accompagnement et votre confiance au long de ma formation de neurologue.

Madame le Docteur **Hilde Hénon**,

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je te suis reconnaissante d'avoir éveillé chez moi, dès le début de l'internat, un intérêt pour le neurovasculaire et ses subtilités. Je souhaite garder en mémoire tout au long de ma vie professionnelle ton enseignement et ton investissement auprès des patients.

Professor **Rustam Al-Shahi Salman**,

I am really honoured and grateful that you have accepted to review this thesis. I know that from Scotland you highly contribute to the quality of this work. Through Charlotte, I have understood your valuable lesson that sounds like an aphorism: "good research is difficult".

Je souhaite aussi remercier :

Mes **frère et sœurs**, pour leur présence et leur soutien. Ma mère, pour son écoute et son attention et mon père, indéniable moteur dans ce travail de thèse qui a su me transmettre avec passion son intérêt pour la médecine et son goût pour la recherche.

Mes **amis**, pour la qualité de leur amitié, toujours aussi solide au fil du temps.

Mes **collègues**, Marie Bodenant, Nelly Dequatre (pour ta contribution dans l'iconographie de cette thèse), Costanza Rossi, Clémence Jacquet, Anaïs Hochart, Marc Ferrigno, Lucie Della Schiava et l'ensemble de la clinique neurologique.

A Arnaud, Mahaut et Guilhem

1.	INTRODUCTION GENERALE	15
1.1.	MORTALITE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE	18
1.1.1.	<i>Mortalité à court terme.....</i>	<i>18</i>
1.1.2.	<i>Mortalité à long terme.....</i>	<i>21</i>
1.2.	PRONOSTIC FONCTIONNEL.....	22
1.3.	DEPRESSION POST-HIC	22
1.4.	TROUBLES COGNITIFS POST HIC.....	23
1.5.	ANNEXE 1: PROGNOSIS AND OUTCOME OF INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE	24
2.	METHODOLOGIE GENERALE DE LA COHORTE PITCH.....	26
2.1.	RECRUTEMENT DE LA POPULATION	26
2.2.	CONTEXTE DEMOGRAPHIQUE	27
2.3.	CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDENTS.....	28
2.4.	EVALUATION CLINIQUE A L'ADMISSION	29
2.5.	ETAT COGNITIF ANTERIEUR ET DEMENCE PREEXISTANTE.....	29
2.6.	PARAMETRES NEURORADIOLOGIQUES.....	32
2.7.	PARAMETRES EVALUES A LA SORTIE D'HOSPITALISATION.....	35
2.8.	SUIVI DES PATIENTS	35
2.9.	ETHIQUE.....	36
3.	DEMENCE POST HEMORRAGIE INTRACEREBRALE.....	37
3.1.	INTRODUCTION	37
3.1.1.	<i>Troubles cognitifs préexistants chez les patients présentant une HIC.....</i>	<i>37</i>
3.1.2.	<i>Troubles cognitifs en phase aiguë de l'HIC.....</i>	<i>39</i>
3.1.3.	<i>Troubles cognitifs à distance de l'HIC.....</i>	<i>40</i>
3.2.	OBJECTIFS DE L'ETUDE	43
3.3.	PATIENTS ET METHODE.....	43
3.3.1.	<i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	<i>43</i>
3.3.2.	<i>Evaluation initiale.....</i>	<i>44</i>
3.3.3.	<i>Evaluation radiologique.....</i>	<i>44</i>
3.3.4.	<i>Suivi Clinique.....</i>	<i>46</i>
3.3.5.	<i>Evaluation cognitive.....</i>	<i>46</i>
3.3.6.	<i>Analyses statistiques.....</i>	<i>49</i>
3.4.	RESULTATS	52
3.4.1.	<i>Population d'étude.....</i>	<i>52</i>
3.4.2.	<i>Incidence cumulée de la démence.....</i>	<i>54</i>

3.4.3.	<i>Facteurs prédictifs de la démence de novo dans l'ensemble de la population.</i>	57
3.4.4.	<i>Facteurs prédictifs de démence de novo parmi les patients ayant une HIC lobaire.....</i>	60
3.5.	DISCUSSION.....	63
3.6.	CONCLUSION DE L'ETUDE.....	67
3.7.	PUBLICATIONS ORIGINALES.....	68
3.7.1.	<i>Article original : Annexe 2.....</i>	68
3.7.2.	<i>Correspondance : Annexe 3.....</i>	68
4.	IMPACT DE LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE SUR LE PRONOSTIC DES HIC.....	69
4.1.	INTRODUCTION.....	69
4.1.1.	<i>Description de la sidérose superficielle corticale à l'imagerie.....</i>	70
4.1.2.	<i>Etiologies de la sidérose superficielle corticale.....</i>	72
4.1.3.	<i>Physiopathologie de la sidérose superficielle corticale.....</i>	73
4.1.4.	<i>Prévalence de la sidérose superficielle corticale.....</i>	77
4.1.5.	<i>Sidérose superficielle corticale et risque d'hémorragie intracérébrale.....</i>	78
4.1.6.	<i>Sidérose superficielle corticale et traitements antithrombotiques.....</i>	79
4.1.7.	<i>Conclusion.....</i>	80
4.2.	VALIDATION PROSPECTIVE DE L'ASSOCIATION DE LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE AVEC LES MARQUEURS D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE ET LE RISQUE HEMORRAGIQUE.....	81
4.2.1.	<i>Introduction et objectifs de l'étude.....</i>	81
4.2.2.	<i>Patients et méthode.....</i>	81
4.2.3.	<i>Résultats.....</i>	86
4.2.4.	<i>Discussion.....</i>	93
4.2.5.	<i>Conclusions de l'étude.....</i>	95
4.2.6.	<i>Annexe 4 : article soumis.....</i>	96
5.	CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES.....	97
5.1.	SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE ET RISQUE DE RECIDIVE HEMORRAGIQUE CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE AAC : ETUDE MULTICENTRIQUE.....	98
5.2.	EVALUATION DE LA BALANCE ISCHEMIE/HEMORRAGIE AU DECOURS DES HIC SPONTANEEES	99
5.3.	IMPACT DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES SUR LE PRONOSTIC DES HIC SPONTANEEES : ETUDE RESTART-FR.....	100
6.	RÉFÉRENCES.....	102
7.	ANNEXES.....	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.

- 8.1. ANNEXE 1: “PROGNOSIS AND OUTCOME OF INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE” DU LIVRE NEW INSIGHTS IN INTRACEREBRAL HEMORRHAGE..... **ERREUR ! LE SIGNET N’EST PAS DEFINI.**
- 8.2. ANNEXE 2: ARTICLE “DEMENTIA RISK AFTER SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE : A PROSPECTIVE COHORT STUDY.” **ERREUR ! LE SIGNET N’EST PAS DEFINI.**
- 8.3. ANNEXE 3 : CORRESPONDANCE **ERREUR ! LE SIGNET N’EST PAS DEFINI.**
- 8.4. ANNEXE 4: ARTICLE “PROSPECTIVE VALIDATION OF THE ASSOCIATION OF CORTICAL SUPERFICIAL SIDEROSIS WITH CEREBRAL AMYLOID ANGIOPATHY MARKERS AND HEMORRHAGIC RISK.”
ERREUR ! LE SIGNET N’EST PAS DEFINI.
- 8.5. ANNEXE 5 : RÉSUMÉ “BRAIN HEMORRHAGE RECURRENCE, SMALL VESSEL DISEASE TYPE AND CEREBRAL MICROBLEEDS: A META-ANALYSIS.” **ERREUR ! LE SIGNET N’EST PAS DEFINI.**

Résumé

Contexte : Les hémorragies intracérébrales spontanées (HIC) sont grevées d'une mortalité élevée et d'un pronostic fonctionnel sombre. Les données concernant le pronostic à long terme des HIC sont rares. L'objectif principal de ce travail était d'étudier le pronostic au long cours des HIC en les abordant par le prisme de leur histoire naturelle.

Méthodes : Nos populations d'étude sont issues de la cohorte observationnelle prospective PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage) qui a inclus de façon consécutive tous les patients admis au CHU de Lille pour une HIC spontanée entre 2004 et 2009. Nous avons étudié (i) l'incidence de la démence de novo post-HIC ainsi que les facteurs prédictifs cliniques et neuroradiologiques associés à sa survenue ; (ii) la prévalence de la sidérose superficielle corticale (SSc) et les facteurs cliniques et radiologiques associés ; (iii) les facteurs prédictifs de récurrence hémorragique.

Résultats : Nous avons mis en évidence qu'il existait un risque majeur de démence de novo chez les patients ayant eu une HIC. Les facteurs prédictifs de démence identifiés tels que la localisation lobaire ou la SSc suggèrent une implication directe de l'angiopathie amyloïde cérébrale. Nous avons également montré qu'au sein de notre cohorte, un patient sur cinq avait de la SSc sur l'IRM cérébrale réalisée à l'admission. La SSc apparaissait être un facteur neuroradiologique prédictif majeur de récurrence hémorragique.

Conclusion : Les résultats de ce travail ont un impact important dans la prise en charge des patients ayant eu une HIC spontanée et permettront d'informer de façon adéquate les patients et leurs aidants. Ils apportent des informations nouvelles sur l'évaluation du risque de récurrence hémorragique et sur d'éventuelles futures cibles thérapeutiques.

Mots clés : Hémorragie cérébrale, accident vasculaire cérébral, cohorte observationnelle, démence, sidérose superficielle corticale, angiopathie amyloïde cérébrale

Title: Long term prognosis after intracerebral haemorrhage

Abstract

Background: The low frequency of spontaneous intracerebral haemorrhage (ICH) and its high mortality rate may explain the paucity of data in long term outcomes. The main objective was to study long term prognosis of ICH through the prism of their natural history.

Methods: Our study populations were based on the PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage) cohort which is an observational study that included consecutive adults admitted at the Lille University Hospital for spontaneous ICH between 2004 and 2009. We aimed to determine (i) the incidence of new onset dementia and its clinical and radiological predictive factors; (ii) the prevalence of cortical superficial siderosis (cSS) and its associated factors; (iii) predictive factors of recurrent ICH.

Results: We showed that the risk of new onset dementia is substantial after spontaneous ICH. Predictive factors of new onset dementia such as ICH lobar location and cSS suggest the implication of underlying cerebral amyloid angiopathy. We found that one out of five patients had cSS on baseline MRI. cSS was a strong predictive factor of recurrent ICH.

Conclusion: These findings are of immediate clinical relevance in the management of ICH patients and will allow to adequately inform patients and caregivers. These results may provide additional information on ICH recurrence risk assessment and may contribute to the development of future therapeutic strategies.

Keywords: intracerebral haemorrhage, stroke, cohort study, dementia, cortical superficial siderosis, cerebral amyloid angiopathy.

Publications issues de la thèse

1) Prognosis and outcome of Intracerebral Haemorrhage; **Moulin S**, Cordonnier C, Toyoda K, Anderson CS, Mayer SA (eds): New Insights in Intracerebral Hemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. Basel, Karger, 2016, vol 37, pp 182–192 (doi: 10.1159/000437122)

2) Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage : a prospective cohort study. **Moulin S** ; Labreuche J ; Bombois S; Rossi C; Boulouis G ; Hénon H; Duhamel A ; Leys D ; Cordonnier C ; *Lancet Neurol*. 2016 Apr 28. pii: S1474-4422(16)00130-7. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00130-7. PMID:27133238.

3) Cognitive status after intracerebral haemorrhage – Author’s reply. **Moulin S**, Leys D, Bombois S, Cordonnier C. *Lancet Neurol*. 2016 Nov;15(12):1206-1207. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30239-3. PMID: 27751546.

4) Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type and cerebral microbleeds: a meta-analysis; Charidimou A, Imaizumi T, **Moulin S**, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters AP, Yves Vandermeeren, Laloux P, Baron JC, Hernandez Guillamon M, Montaner J, Casolla B, Gregoire SM, Dong-Wha K, Kim JS, NAKA H, Smith E, Viswanathan A, Jäger HR, Al-Shahi Salman R, Greenberg SM, Cordonnier C, and Werring DJ. Accepted *Neurology* 2017.

5) Prospective validation of the association of cortical superficial siderosis with cerebral amyloid angiopathy markers and hemorrhagic risk; **Moulin S**, Casolla B, Kuchinski, G, Boulouis G, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. *Soumis*.

1. INTRODUCTION GENERALE

Les hémorragies intracérébrales spontanées (HIC) résultent d'un saignement cérébral intra-parenchymateux en lien avec la rupture de petits vaisseaux généralement touchés par une microangiopathie sporadique. Les HIC représentent environ 15% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) dans les pays développés. Les HIC localisées dans les régions profondes du cerveau (dites HIC profondes) sont le résultat de la rupture des petites artéioles touchant préférentiellement le putamen et le thalamus [1,2] et sont sous-tendues par une microangiopathie des artères perforantes profondes souvent appelée « maladie des petites artères », favorisée par l'âge et l'hypertension artérielle (figure 1) [3]. Les HIC de localisation lobaire (dites HIC lobaires) proviennent de la rupture d'artéioles de petit et moyen calibre perforant le cortex et la substance blanche sous-corticale [4] et sont principalement sous-tendues chez le sujet âgé par l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) [4-6]. L'angiopathie amyloïde cérébrale provient de l'accumulation progressive de dépôt amyloïde β dans les petits vaisseaux corticaux et leptoméningés (figure 2). Malgré une stabilité apparente de l'incidence globale, des modifications notables ont été observées dans le profil des patients présentant une HIC. Une étude de population récente a mis en évidence une augmentation de 80% de l'incidence des HIC chez les patients âgés de 75 ans et plus avec parallèlement une diminution de 50% chez les patients de moins de 60 ans [7]. Ces données sont en faveur d'un changement dans la répartition des 2 principales étiologies des HIC : une diminution des HIC profondes liées à la maladie des petites artères grâce à une meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle d'une part, et une augmentation de l'incidence des HIC lobaires souvent associées à l'AAC, probablement en lien avec l'utilisation accrue des traitements antithrombotiques

au sein d'une population vieillissante. Quelle que soit leur localisation, les HIC sont grevées d'un pronostic fonctionnel sombre [8-10]. Les taux de mortalité à 1 mois sont d'environ 40% et moins d'un survivant sur 2 est autonome à 1 an [11]. La mortalité globale post-HIC est restée stable depuis plusieurs décennies mais les données concernant le pronostic à plus long terme sont rares. La dépression et les troubles cognitifs qui entretiennent des liens étroits avec l'HIC, aggravent le pronostic fonctionnel et constitue un facteur majeur de mortalité chez les patients survivants à une HIC.

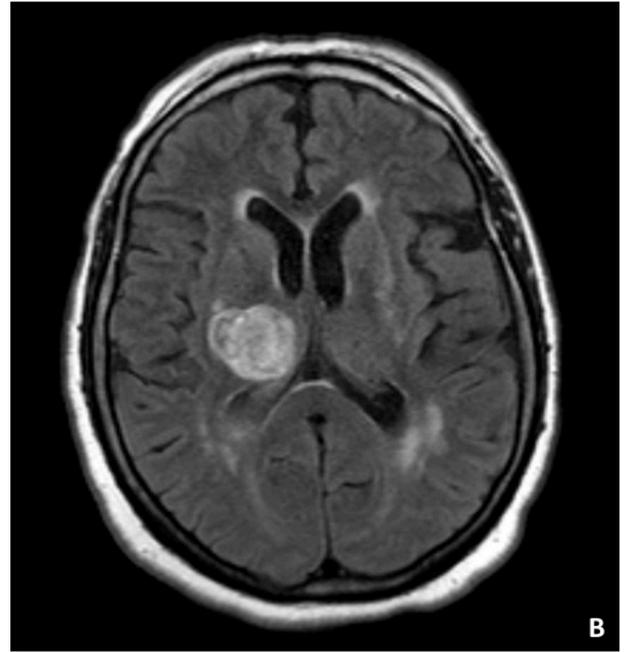
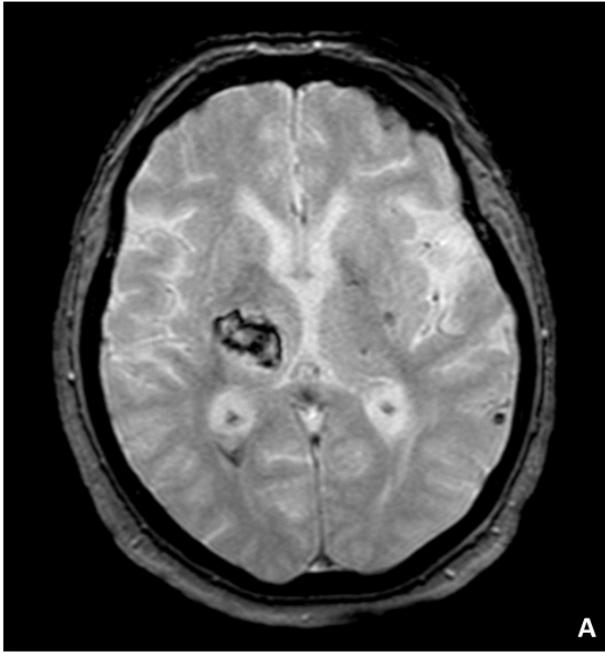


Figure 1 : Hémorragie intracérébrale profonde capsulo-thalamique droite sur probable maladie des petites artères. IRM cérébrale, coupes axiales A : séquence écho de gradient ; B : séquence FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)

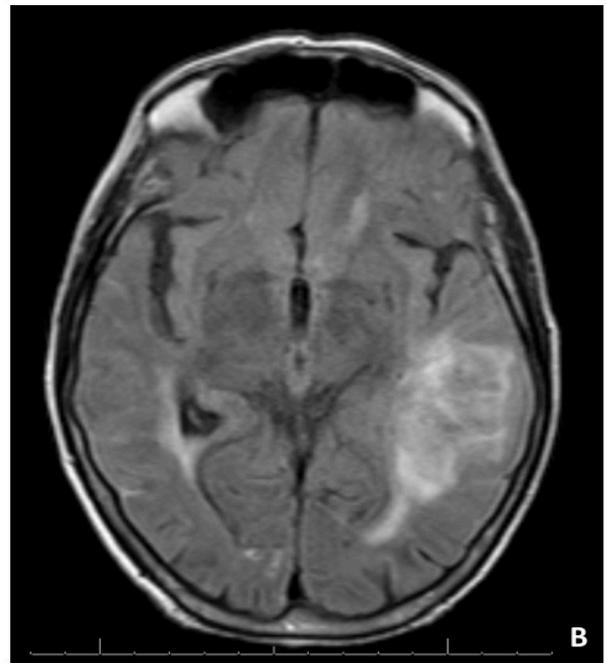
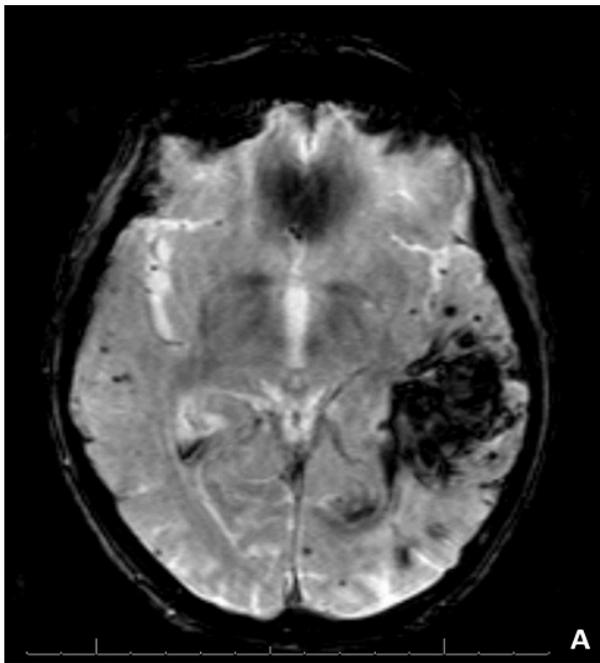


Figure 2 : Hémorragie intracérébrale lobaire temporo-pariétale gauche associée à une angiopathie amyloïde cérébrale. IRM cérébrale, coupes axiales. A : séquence écho de gradient ; B : séquence FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery)

1.1. MORTALITE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE

1.1.1. Mortalité à court terme

L'HIC est un phénomène dynamique et les thérapeutiques initiales se doivent de lutter activement contre son expansion. En effet, environ 20% des patients présenteront une aggravation clinique (souvent mesurée par l'échelle de Glasgow) entre l'évaluation pré-hospitalière et l'admission à l'hôpital [12]. Approximativement un tiers des patients ont une extension significative de l'hémorragie dans les 24 heures suivant le début des symptômes ce qui peut en partie expliquer la détérioration neurologique précoce et le pronostic sombre à plus long terme [13]. Le volume initial de l'HIC reste le facteur prédictif le plus important sur la mortalité à 30 jours ainsi que sur le pronostic fonctionnel [14]. Le hazard ratio de la mortalité atteint 5% à chaque augmentation de 10% du volume de l'HIC [15]. Une revue systématique a mis en évidence que le taux de mortalité à 1 mois est resté stable autour de 40% depuis plusieurs décennies [11]. La localisation de l'HIC est une autre variable importante influençant à la fois le pronostic à court et long terme au décours d'une HIC. Malgré des volumes plus larges des HIC lobaires parfois associés à une extension dans les espaces sous-arachnoïdiens ou sous-duraux, une étude de population récente a montré que le taux de mortalité à un an était plus bas chez les HIC lobaires comparé aux HIC profondes [16]. Une des explications serait que le volume de plus petite taille des HIC profondes serait contrebalancé par une extension fréquente dans le système ventriculaire ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic. En ce qui concerne les HIC infratentorielles, les HIC cérébelleuses s'avèrent avoir un meilleur pronostic que les HIC du tronc cérébral. Cependant, une dichotomisation des HIC en supratentoriel versus infratentoriel ou bien lobaire versus profonde apparaît trop simpliste pour

expliquer avec précision le pronostic des HIC. Le score bénéficiant d'une validité externe le plus largement utilisé pour évaluer le pronostic à 1 mois est le *ICH* score détaillé dans le tableau 1 [17]. Il inclut : l'âge, le score de Glasgow à l'admission, le volume de l'HIC, la localisation de l'HIC et l'extension ventriculaire. Ces 5 facteurs pronostiques peuvent aider à évaluer le risque de décès dans le mois suivant la survenue de l'HIC. L'imagerie cérébrale détient un rôle majeur pour estimer le pronostic des HIC. Le scanner et l'angioscanner cérébral permettent de visualiser l'existence d'une éventuelle malformation vasculaire sous-jacente telle qu'un anévrisme intracérébral ou une malformation artérioveineuse qui justifierait un traitement spécifique chirurgical ou endovasculaire. Par ailleurs, il permet de visualiser en phase aiguë l'extravasation de produit de contraste au sein de l'HIC également appelé « spot sign » qui pourrait être un élément prédictif d'une extension de l'HIC [18]. D'autres facteurs plus difficiles à quantifier ou à évaluer, tels que l'arrêt des thérapeutiques actives ou l'indication de ne pas réanimer le patient, ont un impact important sur le pronostic post-HIC [19].

Tableau 1: Système de notation pour évaluer le taux de mortalité à 30 jours* après une hémorragie intracérébrale (HIC) (adapté de Hemphill et al.[17])

ITEMS	SCORE
Score de Glasgow	
3-4	2
5-12	1
13-15	0
Volume de l'hémorragie intracérébrale (ml)	
≥ 30	1
<30	0
Contamination ventriculaire sur le TDM initial	
Oui	1
Non	0
Origine infratentorielle de l'HIC	
Oui	1
Non	0
Age du patient	
≥ 80	1
<80	0

*taux de mortalité à 30 jours en pourcentages (Intervalle de Confiance [IC] 95%)

selon les différents scores:

Score 1: 13 (5 à 28)

Score 2: 26 (13 à 45)

Score 3: 72 (55 à 84)

Score 4: 97 (83 à 99)

Score 5: 100 (61 à 100)

Il n'y avait pas de patient avec un score à 6 dans la cohorte publiée par Hemphill et al. [17].

1.1.2. Mortalité à long terme

Alors que la mortalité à court terme est bien documentée et élevée, il existe peu de données sur la mortalité à long terme survenant au décours d'une HIC. Les études portant sur le sujet, ont été limitées par la taille de leurs effectifs et leur caractère rétrospectif [20-22], ou encore l'absence dans les analyses de facteurs confondants importants [20-22]. Une revue systématique avec méta-analyse de 122 études de cohortes longitudinales rapportant le devenir à long terme (> 30 jours) après une HIC retrouvait un taux de survie à 1 an de 46% (Intervalle de Confiance [IC] 95% 43.4 à 48.6) et un taux de survie à 5 ans de 29.2% (IC 95% 25.7 à 32.8) [23]. Ces taux de mortalité à long terme ne semblent pas évoluer avec le temps. De façon intéressante, les facteurs prédictifs les plus fréquemment étudiés sont les composants principaux du score d'HIC tels que l'âge, un score de Glasgow bas, un volume important de l'HIC, et une localisation profonde ou infratentorielle de l'HIC [23]. Néanmoins, une étude de population plus récente basée sur une cohorte de patients survivants à 1 an d'une HIC a montré que les facteurs de risque classiques affectant le pronostic à court terme avaient moins d'impact sur le long terme [24]. Dans cette étude, les facteurs de risque identifiés chez les survivants à 1 an post-HIC étaient l'âge, le diabète et les traitements anticoagulants à l'admission. Plus récemment, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a montré que l'admission en unité neurovasculaire est un facteur pronostique majeur puisque les patients présentant une HIC semblent en bénéficier au moins autant que les patients ayant un accident ischémique cérébral en terme de prévention de mortalité et de dépendance [25].

1.2. PRONOSTIC FONCTIONNEL

Une méta-analyse ayant inclus des études de population de 1980 à 2008 a identifié 6 études s'intéressant au pronostic fonctionnel après une HIC [11]. La proportion de patients menant une vie sans handicap après une HIC variait de 12% à 1 an en Estonie [26] à 39% au dernier suivi chez de jeunes adultes italiens sur une période moyenne de suivi de 50 mois (intervalle: 19-79 mois) [27]. Aucune conclusion n'a pu être tirée de ces données en raison de l'hétérogénéité des méthodologies et de la variabilité du délai d'évaluation. Plus récemment, une méta-analyse de Poon et al., [23] ayant inclus les 4 études de population publiées entre 2004 et 2011 a rapporté que 33 à 42% des patients étaient autonomes (soit 54 à 84% des survivants) à 6 mois [28,29] basé sur le modified Rankin Scale (mRS 0-2). A 1 an, 17 à 25 % des patients (soit 54-57% des survivants) étaient autonomes [26,30]. Cependant, ces différentes études comportaient de nombreuses faiblesses méthodologiques ne permettant de fournir que des données imprécises sur le sujet.

1.3. DEPRESSION POST-HIC

La dépression constitue une complication fréquente des AVC qui retentit sévèrement sur le pronostic fonctionnel des patients atteints. Au premier plan, la dépression diminue les capacités de récupération fonctionnelle et est associée à un taux de mortalité plus élevée. Sa prévalence est estimée à 33% et semble stable dans le temps [31]. La plupart des données proviennent de cohortes ayant inclus principalement des patients ayant une ischémie cérébrale. Deux études se sont spécifiquement portées sur la dépression au décours d'une HIC. Dans la première étude ayant inclus 657 patients, la prévalence de la dépression à 3 mois était de 20%

[31]. Les facteurs prédictifs identifiés dans la littérature sont la sévérité du déficit neurologique mesurée par le National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), le handicap physique évalué par l'Index de Barthel et le sexe féminin. En revanche, les antécédents de dépression et la sévérité de l'HIC n'étaient pas significativement associés à la survenue d'une dépression. La deuxième étude rétrospective portait sur 130 sujets jeunes ayant présenté une HIC et suivi pendant 9.7 ans (intervalle : 7-12) [32]. Une dépression était diagnostiquée chez 23% des patients et les facteurs associés à sa survenue étaient un handicap plus sévère et des symptômes douloureux. La présence d'une hydrocéphalie à l'admission était également identifiée comme un facteur prédictif indépendant de dépression. Bien que les données soient très limitées, le pronostic fonctionnel plus sombre des HIC comparé à celui des ischémies cérébrales laisse supposer un risque plus élevé de développer une dépression au décours.

1.4. TROUBLES COGNITIFS POST HIC

Les troubles cognitifs et les AVC sont des pathologies fréquentes et souvent associées chez un même patient. Les HIC aussi bien que les ischémies cérébrales sont pourvoyeuses de troubles cognitifs [33]. La démence constitue la partie visible de l'iceberg qui ne rend compte que d'une faible proportion des conséquences cognitives des AVC. La majeure partie de ces conséquences est représentée par le déclin cognitif sans démence et est imputable à la coexistence de lésions vasculaires et dégénératives du cerveau [33]. Les patients devraient bénéficier de stratégies précoces de détection et de traitement pour en prévenir la survenue. Cependant, contrairement à la démence survenant au décours d'une ischémie cérébrale qui est bien documentée, peu d'attention a été portée sur les troubles cognitifs survenant

après une HIC ainsi que sur leur mécanisme. Une meilleure compréhension de l'association entre HIC et cognition se révèle essentielle pour guider de façon optimale la prise en charge clinique des patients survivants à une HIC. La majorité des données sur les troubles cognitifs présents avant l'HIC ou survenant au décours est issue de cohortes mixtes ayant inclus à la fois des patients avec ischémies cérébrales et des patients avec HIC [34-41]. Plus récemment, des cohortes comprenant exclusivement des patients avec HIC ont permis d'étudier de façon plus précise l'incidence et les facteurs pronostiques du déclin cognitif après une HIC symptomatique [42-44]. De manière générale, ces études se sont portées soit sur les troubles cognitifs pendant l'hospitalisation au décours immédiat de l'HIC [43,45] soit sur les troubles cognitifs survenant au cours du suivi à long terme s'étalant de 3 mois à plusieurs années [34-42,44].

1.5. ANNEXE 1: PROGNOSIS AND OUTCOME OF INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE

Revue acceptée dans Front Neurol Neurosci. Basel, Karger, 2016
Solène Moulin & Charlotte Cordonnier - Inserm U 1171 – University of Lille, Department of Neurology and Stroke Unit, Roger Salengro Hospital, Lille, France
Toyoda K, Anderson CS, Mayer SA (eds): New Insights in Intracerebral Hemorrhage. **Front Neurol Neurosci**. Basel, Karger, 2016, vol 37, pp 182–192 (DOI: 10.1159/000437122)

OBJECTIFS DE LA THESE

Cette thèse a pour objectif principal d'étudier les complications au long cours des hémorragies intracérébrales en les abordant par le prisme de leur histoire naturelle. Cette approche vise à mieux définir les déterminants structurels souvent considérés comme « silencieux » de ces complications notamment cognitives.

Le terme d'« hémorragie intracérébrale » est entendu au sens large et inclut les hémorragies parenchymateuses non malformatives souvent décrites comme « spontanées ».

Ce travail comporte 2 parties et est basé sur une cohorte hospitalière observationnelle menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Lille :

1) la première partie porte sur la démence de novo survenant au décours d'une hémorragie intracérébrale : son incidence et ses facteurs prédictifs démographiques, cliniques et radiologiques.

2) la deuxième partie, qui découle des résultats de notre première étude, vise à identifier les facteurs associés à la sidérose superficielle corticale et son impact sur les récurrences hémorragiques au long cours.

2. METHODOLOGIE GENERALE DE LA COHORTE PITCH

2.1. RECRUTEMENT DE LA POPULATION

La population de la cohorte PITCH a été recrutée de Novembre 2004 à Mars 2009. [46]

Critères d'inclusion

Il s'agit d'une cohorte observationnelle dans laquelle ont été inclus de façon prospective :

- les adultes (18 ans et plus)
- admis consécutivement en urgence au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, sans passer par un autre établissement hospitalier,
- pour des symptômes cliniques compatibles avec un AVC récent,
- ayant une hémorragie cérébrale parenchymateuse sur l'imagerie réalisée à l'admission (scanner ou IRM) au service des Urgences.

Sur un plan radiologique, l'hémorragie cérébrale se définit soit comme une hyperdensité spontanée du parenchyme cérébral visualisée sur le premier scanner cérébral sans produit de contraste, soit comme la présence d'une zone hypointense en IRM sur les séquences en T2* écho de gradient compatible avec les symptômes focaux présentés par le patient.

Les hémorragies purement sous-arachnoïdiennes, purement intraventriculaires, sous durales ou extradurales ont été exclues. Après passage aux urgences, les patients étaient pris en charge selon les cas en unité neurovasculaire, dans les autres services de neurologie, en réanimation, en neurochirurgie, ou pour quelques-uns dans

d'autres services en cas de pathologies associées nécessitant une prise en charge spécifique. Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été intégrés à la cohorte PITCH quel que soit le lieu d'hospitalisation au décours de leur prise en charge aux urgences.

Afin de minimiser les biais de recrutement liés à notre activité de recours tertiaire, nous n'avons pas inclus les patients transférés d'autres établissements. Les patients ayant des hémorragies pétéchiales survenant dans un contexte de traumatisme crânien ont été exclus. De même, les patients ayant une malformation vasculaire intracrânienne déjà connue ou évidente dès la première imagerie ou un infarctus cérébral déjà identifié et secondairement hémorragique n'ont pas été inclus.

2.2. CONTEXTE DEMOGRAPHIQUE

Le centre hospitalier et universitaire de Lille est un hôpital de recours tertiaire de la région du Nord-Pas-de-Calais (4 058 000 habitants en 2014). Il a une activité de soins « primaires » pour une partie de la population de la Métropole lilloise (1 133 920 habitants en 2014) de même que 5 autres établissements hospitaliers (Roubaix, Tourcoing, Groupe hospitalier de l'institut catholique de Lille [GHICL], Armentières, et Seclin) dont 3 ont un service de neurologie (Roubaix, Tourcoing, GHICL), mais aucun n'avait d'unité neurovasculaire au moment du recrutement. Nos critères d'inclusion ont été définis afin d'évaluer notre recrutement en tant que centre primaire et non en tant que centre référent universitaire possédant une unité neurovasculaire, une garde de neurologie, de neuroradiologie et de neurochirurgie.

2.3. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES, FACTEURS DE RISQUE ET ANTECEDENTS

Les caractéristiques démographiques ont été colligés prospectivement : âge, sexe, niveau d'éducation (≤ 8 ans de scolarité versus 9 ans et plus).

Les facteurs de risque vasculaires du patient ont été recueillis par le biais de l'interrogatoire du patient, de la famille ou de son médecin généraliste.

Les **critères suivants** ont été utilisés :

- ✓ HTA : chiffres de pression artérielle au repos, à au moins 2 reprises avant la survenue de l'AVC, $\geq 140/90$ mm Hg, ou traitement antihypertenseur en cours ;
- ✓ Diabète : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (à 2 reprises) ou traitement antidiabétique en cours ;
- ✓ Hypercholestérolémie : cholestérolémie totale $\geq 2,30$ mg/l, ou traitement hypolipémiant en cours (statines ou fibrates) sauf si traitement prescrit uniquement à visée coronarienne ;
- ✓ Tabagisme actif : consommation quotidienne ou arrêt depuis moins d'un an;
- ✓ Consommation excessive d'alcool : consommation hebdomadaire de plus de 300g d'alcool ;

Nous avons colligé **les antécédents de** :

- ✓ AVC (infarctus, hémorragie ou de nature indéterminée) ;
- ✓ Accident ischémique transitoire ;
- ✓ Coronaropathie ;
- ✓ Artérite des membres inférieurs ;
- ✓ Thrombose veineuse périphérique ;
- ✓ Embolie pulmonaire ;
- ✓ Fibrillation atriale ;
- ✓ Dépression ;
- ✓ Démence.

Le niveau de dépendance préexistant à l'AVC était évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS) [47]. Les sujets ayant un mRS de 0 ou 1 étaient considérés comme indépendants. Nous avons également colligé l'ensemble des traitements reçus avant l'admission.

2.4. EVALUATION CLINIQUE A L'ADMISSION

Les paramètres suivants ont été collectés : (i) délai entre la survenue de l'AVC et l'admission ; (ii) niveau de conscience évalué par le score à l'échelle de Glasgow [48]; (iii) sévérité du déficit neurologique évaluée par le score à l'échelle du National Institute of Health Stroke (NIHSS) (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995) [49].

2.5. ETAT COGNITIF ANTERIEUR ET DEMENCE PREEXISTANTE

La recherche de troubles cognitifs préexistants a été effectuée dans les 48 heures suivant l'installation de la symptomatologie neurologique aiguë grâce à une traduction en français de la version courte de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) (Tableau 2) [50-54]. Ce questionnaire comprend 16 questions posées à un proche du patient concernant les changements survenus chez le patient au cours des 10 années précédentes dans les activités de la vie quotidienne nécessitant la mémoire et d'autres capacités intellectuelles. Chaque item est coté de 1 à 5 (1 : s'est beaucoup amélioré, 2 : s'est un peu amélioré, 3 : n'a pas changé, 4 : s'est un peu aggravé, 5 : s'est beaucoup aggravé). Le score global est la somme des scores des différents items et s'étend de 16 à 80. Ce questionnaire a une bonne reproductibilité inter et intra-observateurs [51-53]. Le score obtenu est étroitement corrélé au score obtenu au Mini Mental Test de Folstein (MMSE) [51,52,55,56]. Ce

questionnaire constitue un bon outil pour dépister la démence dans la population générale et le score n'est pas influencé par le niveau d'éducation et le niveau socio-économique du patient [51,52,56] car son but est de détecter un déclin par rapport à un niveau antérieur [50]. L'IQCODE apparaît plus performant que le MMSE [55] pour dépister des démences légères diagnostiquées selon les critères DSM. L'intérêt principal de l'IQCODE à la phase aiguë de l'AVC est que cette échelle d'évaluation ne nécessite pas la participation du patient, à un moment où les performances neuropsychologiques risquent d'être très influencées par l'AVC. Nous avons considéré comme déments les patients ayant un score à l'IQCODE ≥ 64 car ce seuil a une spécificité élevée [57].

Tableau 2 : version courte de l'IQCODE

Nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou parent tel qu'il était **il y a dix ans**, c'est-à-dire en 20 ____, et le compariez à ce qu'il est aujourd'hui. Voici des situations demandant à cette personne de se servir de sa mémoire ou de son intelligence; veuillez indiquer si ses facultés se sont améliorées, sont demeurées stables ou se sont détériorées au cours des dix dernières années.

Remarque : Il est important de comparer sa performance actuelle à celle d'il y a dix ans. Si cette personne, il y a dix ans, oubliait toujours où elle laissait ses affaires et qu'elle oublie encore aujourd'hui, alors nous considérons qu'il n'y a « aucun changement ».

Veuillez indiquer les changements que vous constatez en encerclant la réponse appropriée.

Comparativement à il y a dix ans : Comment jugeriez-vous les capacités du patient pour :	A Beaucoup mieux	B Un peu mieux	C Aucun changement	D Un peu moins bien	E Beaucoup moins bien
1. Se souvenir de certains renseignements concernant la famille et les proches, par exemple leur profession, leur date d'anniversaire, leur adresse	1	2	3	4	5
2. Se souvenir d'événements qui se sont produits récemment	1	2	3	4	5
3. Se souvenir de conversations récentes, quelques jours plus tard	1	2	3	4	5
4. Se rappeler son adresse et son numéro de téléphone	1	2	3	4	5
5. Se rappeler le jour et le mois en cours	1	2	3	4	5
6. Se rappeler où sont généralement rangées les choses	1	2	3	4	5
7. Se rappeler où trouver des objets rangés à des endroits inhabituels	1	2	3	4	5
8. Savoir comment utiliser des appareils ménagers familiaux	1	2	3	4	5
9. Apprendre à utiliser de nouveaux objets ou appareils ménagers dans la maison	1	2	3	4	5
10. Apprendre des nouvelles choses en général	1	2	3	4	5
11. Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	1	2	3	4	5
12. Prendre des décisions concernant les problèmes du quotidien	1	2	3	4	5
13. Gérer son argent pour faire ses achats	1	2	3	4	5
14. Gérer ses finances personnelles (p. ex. : payer les comptes, faire des retraits à la banque)	1	2	3	4	5
15. Gérer d'autres problèmes arithmétiques du quotidien, par exemple savoir quelle quantité d'aliments acheter, savoir combien de temps s'est écoulé entre les visites d'amis/membres de la famille	1	2	3	4	5
16. Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe, utiliser ses capacités de réflexion et être capable de raisonner	1	2	3	4	5

2.6. PARAMETRES NEURORADIOLOGIQUES

Scanner cérébral

Les scanners cérébraux ont été réalisés sur une machine de type GE monobarette jusqu'en février 2005. Depuis février 2005, les examens sont réalisés sur une machine de type Siemens 16 barrettes : acquisition hélicoïdale avec reconstruction en coupes fines de 1mm tous les 3mm en fosse postérieure, et de 5mm tous les 5mm à l'étage supratentoriel ; largeur et hauteur du fenêtrage 95UH/35UH en fosse postérieure et 70UH/35UH à l'étage supratentoriel ; paramètres d'acquisition 120Kv et 320mAs.

IRM encéphalique

Les IRM à l'admission ainsi que les IRM de suivi ont été réalisées sur des machines 1,5 Teslas. Les paramètres de chaque séquence sont détaillés dans le tableau 3.

Tableau 3. Paramètres des séquences utilisées en IRM

MACHINE	T2*GRE	FLAIR	T2	T1 3D GADO MPR	DWI
PHILIPS					
Coupes	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales
TR	730	11000	4609	25	MIN
TE	23	140	100	4,6	89
Nb Excitations	2	2	3	1	1
Ti	2800				
Intervalle	1	1	1	0	1
Epaisseur	5	5	5	0,9	5
FOV	240	240	240	230	230
Matrice	224*143	240*119	352*205	256*204	112*89
Angle Bascule	18	90	90	30	90
GE					
Coupes	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales
TR	700	9500	7080	12,62	8000
TE	22,8	139	100	5,3	MIN
Nb Excitations	2	1	2	0,71	2
Ti	2350				
Intervalle	1,5	1,5	1,5	0	1,5
Epaisseur	5	5	5	1	5
FOV	250	240	240	256	260
Matrice	352*224	320*224	416*256	256*256	96*128
Angle Bascule	25	90	ND	15	ND

MIN : valeur MINIMALE du TR ou du TE, selon la machine, choisie automatiquement par l'ordinateur de l'IRM.

ND : Valeur non disponible.

Analyse des données neuroradiologiques

Les données scannographiques ont été analysées conjointement par des neurologues vasculaires et radiologues spécialistes de l'AVC, en aveugle des données cliniques.

Sur l'imagerie d'admission (le plus souvent un scanner), les données suivantes ont été recueillies :

- ✓ Localisation de l'hémorragie : (i) lobaire : si l'origine était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) profonde, si l'origine était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe ; (iii) fosse postérieure si l'origine était localisée au niveau

cérébelleux ou du tronc cérébral ; (iv) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine.

- ✓ Forme générale : régulière ou irrégulière ;
- ✓ Extension intraventriculaire (présence de sang dans les ventricules latéraux, 3ème et 4ème ventricules) ;
- ✓ Extension sous-arachnoidienne ou sous-durale ;
- ✓ Hydrocéphalie ;
- ✓ Effet de masse sur la ligne médiane ;
- ✓ Engagement temporal ;
- ✓ Existence de lésions vasculaires anciennes (en précisant la topographie) ;
- ✓ Existence de lacunes (topographie et nombre) ;
- ✓ Présence et sévérité de l'atrophie cérébrale cotée selon l'échelle de Leys [58] ;
- ✓ Sévérité et extension de la leucoaraïose cotée selon l'échelle de Blennow [59] ;
- ✓ Calcul du volume avec la formule $A \times B \times C / 2$ [60].

Sur l'IRM réalisée à l'admission ou dès que l'état clinique du patient le permettait au cours de l'hospitalisation, les données suivantes ont été recueillies :

- ✓ Lésion(s) hémorragique(s) récente(s) :
 - Présence d'une prise de contraste.
 - Nombre et localisations
- ✓ Autres lésions :
 - Nombre et localisations d'éventuelles anciennes macrohémorragies (>10mm) ;
 - Nombre et localisations d'éventuels infarctus territoriaux anciens ;
 - Nombre et localisations d'éventuelles lacunes anciennes ;
 - Existence d'hypersignaux visibles en diffusion compatibles avec des lésions ischémiques à distance de l'hémorragie ;
 - Présence et sévérité de l'atrophie cérébrale cotée selon l'échelle de Pasquier et coll. [61] ;

- Présence et sévérité de la leucoaraïose cotée selon l'échelle de Fazekas [62];
- Nombre et localisation des microbleeds cotés selon l'échelle BOMBS (Brain Observer MicroBleed Scale) [63].
- Présence de sidérose superficielle corticale définie comme un hyposignal curviligne homogène sur la séquence T2*-écho de gradient dans les couches superficielles du cortex, à l'intérieur des espaces sous-arachnoïdiens à distance d'au moins 2 sulci de l'HIC sans signal superposable sur les séquences T2 ou FLAIR. Nous avons classé la sidérose superficielle corticale en focale (≤ 3 sulci) ou disséminée (> 3) [64].

L'ensemble des données de l'imagerie ont été interprétées en aveugle des données cliniques et pronostiques.

2.7. PARAMETRES EVALUES A LA SORTIE D'HOSPITALISATION

Au moment de la sortie, nous avons évalué le statut fonctionnel avec l'échelle mRS [47] et l'échelle de Barthel [65]. La sévérité du déficit neurologique était évaluée avec l'échelle du NIHSS [49]. Les fonctions cognitives étaient évaluées de manière globale par le MMSE [55]. L'ensemble des traitements reçus au cours de l'hospitalisation a été colligé.

2.8. SUIVI DES PATIENTS

Les patients ont été invités à être suivis à 6 mois, 12 mois puis de façon annuelle au décours. A chaque visite, nous avons colligé la survenue éventuelle de nouvel AVC (ischémique et hémorragique) ou accident ischémique transitoire (AIT), de crises ou autres évènements vasculaires. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone. L'état cognitif était

évalué à chaque visite de suivi par un interrogatoire sur les plaintes cognitives éventuelles avec le patient et son informant et par la réalisation de la version française GRECO validée du MMSE [66].

2.9. ETHIQUE

Le comité d'éthique de l'Hôpital Universitaire de Lille a qualifié cette étude d'observationnelle. Un consentement écrit éclairé n'a pas été jugé nécessaire. La base de données a été déclarée à la commission ad hoc de protection des données personnelles. Le design de la cohorte PITCH est en accord avec les recommandations du groupe PROGRESS. [67]

3. DEMENCE POST HEMORRAGIE INTRACEREBRALE

Démence post-hémorragie intracérébrale : étude prospective de cohorte observationnelle

Solène Moulin, MD; Julien Labreuche, PhD; Stéphanie Bombois, PhD; Costanza Rossi, PhD; Gregoire Boulouis, MD; Hilde Hénon, PhD; Prof Alain Duhamel, PhD; Prof Didier Leys, PhD; Prof Charlotte Cordonnier, PhD

Publié, *Lancet Neurol*, 2016

3.1. INTRODUCTION

Les données à l'heure actuelle suggèrent que l'effet des HIC sur la cognition peut survenir à 3 étapes différentes du macro-événement hémorragique : 1) Avant l'HIC, lorsque la microangiopathie sous-tendant la survenue de l'HIC, associée ou non à un processus neurodégénératif, est responsable des modifications cognitives. 2) À la phase aiguë de l'HIC lorsque sa sévérité et sa localisation sont directement responsables des troubles cognitifs observés. 3) À un stade tardif après l'HIC, où la microangiopathie semble principalement responsable du déclin cognitif.

3.1.1. Troubles cognitifs préexistants chez les patients présentant une HIC

La prévalence de la démence préexistante à l'AVC (incluant ischémies et hémorragies cérébrales) est de 9.1% dans les études de population et atteint 14.4% dans les études menées en milieu hospitalier [68]. L'incidence de la démence varie également fortement entre les études de population et les études menées en milieu

hospitalier : respectivement 12% (1.7% par an, Intervalle de Confiance [IC] à 95% : 1.4%-2.0%) et 35% (3.0% par an, IC 95% : 1.3%-4.7%) à 5 ans. Les patients ayant présenté un AVC ont 9 fois plus de risque de présenter une démence à 1 an que les témoins sans AVC [68]. Plusieurs facteurs prédictifs et associés à la démence ont été identifiés mais la majorité des données provient de cohortes ayant inclus des ischémies cérébrales. Peu de patients présentant une HIC y ont été inclus et les cohortes dédiées spécifiquement aux HIC ont rarement été publiées. Deux larges études ont montré que les troubles cognitifs préexistants à l'HIC étaient fréquents [9,69]. Dans l'étude réalisée par l'équipe de Boston, des troubles cognitifs préexistants étaient reportés chez 15% des 629 patients avec HIC inclus [9]. Dans cette étude, les troubles cognitifs préexistants étaient définis par la présence d'antécédents connus de troubles cognitifs ou l'interrogatoire de l'entourage renforcé par l'administration de l'IQCODE à un proche du patient. Dans l'étude réalisée sur notre cohorte PITCH, incluant 417 patients avec HIC, l'état cognitif avant l'HIC était évalué par la version courte de l'IQCODE (seuil utilisé pour la définition des troubles cognitifs sans démence : 53 ; pour la démence préexistante : 64). Selon ces critères, la prévalence des troubles cognitifs préexistants sans démence était de 14% et la prévalence de la démence préexistante était de 16% des patients [69]. Parmi les patients ayant une HIC strictement lobaire, la prévalence de la démence préexistante atteignait 23% (IC 95% 17%-31%) vs. 12% dans les HIC profondes (IC 95% 8%-17%). Les facteurs associés à la démence préexistante dans le groupe des HIC lobaires étaient un âge élevé, un faible niveau d'éducation (<8 ans) et la sévérité de l'atrophie corticale. La prévalence plus élevée de démence préexistante dans ce groupe de patients pourrait être mise en rapport avec une possible pathologie amyloïde sous-jacente incluant une AAC et

une maladie d'Alzheimer. En effet, les résultats anatomopathologiques disponibles chez 5 patients avec HIC lobaires ayant eu un prélèvement cérébral confirmaient l'association entre lésions neuropathologiques de type Alzheimer et AAC. Dans le groupe des HIC profondes, les facteurs associés à la démence préexistante à l'HIC étaient la présence d'antécédents d'ischémie territoriale et la sévérité de la leucoaraïose. Les résultats anatomopathologiques issus d'un patients de ce sous-groupe étaient en faveur d'une maladie des petites artères sans lésion neuropathologique de type Alzheimer [69]. D'autres études de plus petites tailles incluant exclusivement des patients avec HIC lobaire ont mis en évidence une prévalence similaire de troubles cognitifs préexistants [70,71]. Ces données suggèrent que les troubles cognitifs préexistants sont fréquents chez les patients ayant une HIC. Il est intéressant de noter que les facteurs associés aux troubles cognitifs préexistants diffèrent entre les patients ayant une HIC lobaire versus HIC profonde ce qui peut être en partie dû aux différentes étiologies des microangiopathies sous-tendant l'HIC (i.e. AAC vs maladie des petites artères).

3.1.2. Troubles cognitifs en phase aiguë de l'HIC

Il existe, à la phase aiguë et subaiguë de l'HIC, une altération de l'état cognitif liée aux caractéristiques de l'HIC en elle-même. Une étude a étudié le retentissement de l'AVC sur la cognition à 3 semaines, chez 190 patients [45]. Sur les 17 patients de cette étude ayant une HIC, 14 présentaient des troubles cognitifs de novo (82% des patients). Cependant, la petite taille de l'échantillon de patients avec HIC (n=17) limite sa capacité à évaluer l'incidence réelle des troubles cognitifs post-HIC ainsi que leurs facteurs prédictifs tels que le volume et la localisation de l'HIC. Dans une étude japonaise portant sur les troubles cognitifs en phase aiguë chez 306 patients ayant

une HIC, l'incidence des troubles cognitifs de novo étaient de 16% (49/306) [43]. La survenue de ces troubles cognitifs étaient associés à un déficit neurologique plus sévère et à une élévation des marqueurs de l'inflammation (globules blancs et C-reactive protein) à l'admission en comparaison aux patients ayant une cognition normale, et ce durant la courte période de l'hospitalisation [43]. L'intérêt de ces 2 études était l'évaluation du retentissement de l'HIC à la phase aiguë sur la cognition. Néanmoins, il ne faut pas méconnaître l'impact de la microangiopathie sous-jacente responsable de l'HIC qui peut avoir un impact majeur sur la cognition indépendamment du macro-événement hémorragique. Bien que ces études aient exclu ou identifié les patients ayant une démence préexistante, elles n'ont pas évalué l'impact du déclin cognitif sans démence sur la survenue d'une démence au décours de l'HIC.

3.1.3. Troubles cognitifs à distance de l'HIC

Une proportion non négligeable de patients ayant une microangiopathie (du fait de l'AAC ou de la maladie des petites artères) ont des troubles cognitifs modérés [71] qui peuvent jouer un rôle déterminant dans la survenue d'une démence à distance de l'HIC et de son profil après une HIC. Concernant le suivi cognitif à long terme post-HIC, une revue de 2013 a résumé plusieurs études regroupant un total de 333 patients avec HIC cependant tous issus de cohortes mixtes incluant AVC ischémiques et hémorragiques [72]. Dans ces études, la proportion de la démence post-HIC allait de 5% à 44%. Cependant, le délai de suivi variait considérablement entre chaque étude allant de 3 mois à 68 mois. En raison de données limitées et d'une hétérogénéité majeure des méthodes entre ces différentes études, les auteurs n'ont pas pu réaliser de méta-analyse (tableau 4) [34-40] .

Tableau 4 : Prévalence de la démence post-AVC et caractéristiques des études de cohortes mixtes ayant inclus ischémies et hémorragies intracérébrales.
Murao K et coll., revue neurologique, 2013

Auteurs, Publications, Année	Délai d'évaluation après l'AVC (mois)	Nombre de patients AIC/HIC	Diagnostic de démence	Exclusion des démences préexistantes	Prévalence de la démence dans les AIC	Prévalence de la démence dans les HIC
Barba et al., 2000	3	222/29	DSM-4	Non	30 (24-36)	28 (15-46)
Madureira et al., 2001	3	165/55	DSM-4	Oui, Interview	6 (3-11)	5 (2-15)
Henon et al., 2001	36	150/19	ICD-10	Oui, IQCODE	23 (17-30)	10 (3-31)
Tang et al., 2004	3	257/22	DSM-4	Non	20 (15-25)	18 (2-33)
Altieri et al., 2004	68	170/4	ICD-10	Oui	22 (17-29)	25 (5-70)
De Koning et al., 2005	9	77/19	DSM-4	Non	35 (25-46)	42 (23-64)
Ihle-Hansen et al., 2011	12	159/16	ICD-10	Oui, IQCODE	17 (11-23)	44 (19-68)

AIC : accident ischémique cérébral ; HIC : hémorragie intracérébrale ; DSM-4: the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition ; ICD-10: 10th revision of International Classification of Diseases; IQCODE: Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly

Plus récemment, 2 études transversales ont spécifiquement porté sur les suivis cognitifs au long terme de patients ayant des antécédents d'HIC [42,73]. Dans une étude incluant 78 survivants, une démence était observée chez 23% (n=18) des patients sur une durée moyenne de 40 mois après l'HIC. Les facteurs pronostiques associés à la démence étaient le volume et un score de Rankin avant l'HIC supérieur à 1. Dans le sous-groupe des patients ayant eu une évaluation clinique et neuropsychologique complète (n=48), les patients ayant des troubles cognitifs sans démence étaient de 77% (n=37) après une durée moyenne de 40 mois [42]. Les déficits cognitifs observés chez ces patients touchaient la mémoire épisodique verbale (52%), la vitesse de traitement de l'information (44%), les fonctions exécutives (37%),

le langage (35%) et les praxies visuo-constructives (19%) [42]. Une autre étude retrouvait parmi 50 survivants d'une HIC, des troubles cognitifs chez 54 % (n=27) des patients durant un suivi médian de 3.8 ans [73]. Les facteurs indépendants associés à la présence de troubles cognitifs étaient l'âge et la localisation lobaire de l'HIC. Il est cependant nécessaire de mentionner que dans ces 2 études transversales, l'état cognitif préexistant à l'AVC n'a pas été pris en compte et a donc pu conduire à une surestimation de la prévalence de la démence post-HIC. De plus, ces 2 études n'ont pas examiné l'influence des lésions vasculaires préexistantes sur les troubles cognitifs survenant au décours d'une HIC.

Une étude prospective lilloise basée sur la cohorte PITCH a été menée récemment pour déterminer de façon systématique les facteurs pronostiques du déclin cognitif [74]. Dans cette étude portant sur le déclin cognitif, 167 patients n'ayant pas de démence préexistante et survivant à 6 mois ont été suivis pendant une durée médiane de 4 ans [74]. Lors du suivi, 37% des patients ont présenté un déclin cognitif avec un déclin médian de -1 point par MMSE par an (écart interquartile : -2 à -0.4). Les analyses multivariées ont montré que les facteurs pronostiques indépendants de déclin cognitif après une HIC étaient les antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire, les troubles cognitifs préexistants, la présence de microhémorragies cérébrales, la sévérité des hypersignaux de substance blanche et de l'atrophie corticale. Chez les patients n'ayant pas de déclin cognitif préexistant, l'atrophie corticale étaient le seul facteur pronostique identifié pour le déclin cognitif ultérieur. Fait intéressant, les caractéristiques de l'HIC incluant le volume, la localisation lobaire et le caractère multiple des HIC n'étaient pas associés au déclin cognitif dans cette cohorte. Ces résultats suggèrent que la microangiopathie sous-jacente (possiblement

associée à des lésions neurodégénératives) et non l'HIC en elle-même serait un facteur pronostique majeur du déclin cognitif parmi les survivants d'une HIC symptomatique.

3.2. OBJECTIFS DE L'ETUDE

L'objectif de cette étude, basée sur la cohorte PITCH, était de déterminer l'incidence de la démence post-HIC et ses facteurs prédictifs. Dans la continuité de résultats d'une étude antérieure menée par notre groupe [69] suggérant une prévalence plus élevée de démence préexistante chez les patients ayant une HIC lobaire, nous avons fait l'hypothèse que les patients présentant une HIC lobaire - et sans démence préexistante - avait un risque plus élevé de développer une démence en raison de l'influence d'une angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente.

3.3. PATIENTS ET METHODE

3.3.1. Critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude PITCH est une étude observationnelle en cours, ayant inclus consécutivement les patients entre novembre 2004 et avril 2009 à Lille, France. Tout patient admis dans le service des urgences de l'Hôpital Universitaire de Lille ayant une HIC confirmée par une imagerie cérébrale était éligible. Les données de l'étude PITCH étaient comparables à celles d'un registre de population français (Dijon, France) [75] ce qui lui confère une excellente validité externe [76]. Les patients présentant une hémorragie extra-axiale, ou une HIC de cause secondaire manifeste (malformation vasculaire, traumatisme crânien, tumeur ou transformation hémorragique) n'ont pas été inclus dans l'étude. Les patients ayant des antécédents de démence préexistante ont été exclus en se basant sur la traduction française de la version courte de

l'Informant Questionnaire of Cognitive Decline (IQCODE) soit les patients ayant un score ≥ 64 en accord avec les recommandations antérieures [57]. L'étude porte sur les patients développant une démence au cours du suivi. Nous avons donc inclus les patients survivants au premier suivi soit à 6 mois après l'HIC.

3.3.2. Evaluation initiale

Les caractéristiques démographiques suivantes ont été collectées : âge, sexe, niveau éducationnel (≥ 8 ans d'études ou < 8 ans d'études). Nous avons colligé les données suivantes : facteurs de risque vasculaire, antécédents d'AVC ou d'Accident Ischémique cérébral (AIT), coronaropathie ischémique, fibrillation atriale (voir méthodologie PITCH, partie 2). Nous avons évalué le statut cognitif préexistant à la démence par le biais de la traduction française de la version courte de l'IQCODE [57]. Les patients ayant un déclin cognitif sans démence étaient ceux ayant un score entre 53 et 63 [57]. Le niveau de dépendance préexistant a été évalué par le score de Rankin modifié (mRS) [47], les patients ayant un score ≤ 2 étant considéré comme indépendant. La sévérité du déficit neurologique initial a été évaluée par le National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) à l'admission [49].

3.3.3. Evaluation radiologique

Tous les patients ont eu une imagerie cérébrale à leur admission. Les données scannographiques ont été analysées par un radiologue spécialiste de l'AVC, en aveugle des données cliniques. Nous avons classifié la localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) profonde, si l'origine était localisée au niveau du thalamus, du noyau

caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe ; (iii) fosse postérieure si l'origine était localisée au niveau cérébelleux ou du tronc cérébral ((iv) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine. Nous avons analysé sur scanner la présence d'atrophie corticale [58] et la leucoaraïose [59]. Le volume de l'HIC a été déterminé selon la méthode ABC/2 [60]. Les patients ne présentant pas de contre-indication ont eu une IRM les jours suivants comprenant les séquences suivantes : T1-weighted, T2-weighted, fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T2*- écho de gradient). L'atrophie corticale globale (ACG) a été évaluée par l'échelle d'évaluation à 4 points [61] qui a été dichotomisée en absence (ACG 0-1) ou présence (ACG 2-3) d'ACG. Les hypersignaux de substance blanche ont été évalués par l'échelle de Fazekas [62]: avec un score de 0 à 3 en substance blanche périventriculaire (0 : pas de lésion ; 1 : soulignement périventriculaire ; 2 : halo lisse ; 3 : irrégulier, extension en substance blanche profonde) et un score de 0 à 3 en substance blanche profonde (0 : pas de lésion ; 1 : punctiformes ; 2 : début de confluence ; 3 : confluentes). Les lacunes étaient définies comme des lésions focales supra-tentorielles > 3mm et < 15mm ayant un signal FLAIR hyperintense correspondant à une hyper et une hypointensité sur les séquences T2 et T1 respectivement. Les microbleeds cérébraux (MBc) étaient définis comme des petits hyposignaux en séquence T2*-écho de gradient inférieur à 10mm dans le parenchyme cérébral [63]. Le nombre de MBc a été classé en 2 groupes (<5; ≥5) [77]. La sidérose superficielle corticale était définie comme un hyposignal curviligne homogène sur la séquence T2*-écho de gradient dans les couches superficielles du cortex, à l'intérieur des espaces sous-arachnoïdiens à distance d'au moins 2 sulci de l'HIC sans signal

superposable sur les séquences T2 ou FLAIR. Nous avons classé la sidérose superficielle corticale en focale (≤ 3 sulci) ou disséminée (>3) [64].

3.3.4. Suivi Clinique

Les patients ont été invités à être suivis à 6 mois, 12 mois puis de façon annuelle au décours. A chaque visite, nous avons colligé la survenue éventuelle de nouvel AVC ou AIT, de crises ou autres évènements vasculaires. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone.

3.3.5. Evaluation cognitive

L'état cognitif était évalué à chaque visite de suivi par un interrogatoire sur les plaintes cognitives éventuelles avec le patient et son informant et par la réalisation de la version française GRECO validée du mini-mental test (MMSE) [66]. Les patients ayant un MMSE inférieur ou égal à 27 ont réalisé **une batterie de tests neuropsychologiques** en accord avec le National Institute of Neurological disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards (encadré 1) [78]. Ces tests incluaient l'évaluation des fonctions cognitives suivantes : fonctions exécutives, mémoire verbale à court et long terme, mémoire visuelle, langage, praxies gestuelles, gnosies, fonctions constructives et visuo-spatiales, concept et raisonnement). Le diagnostic de démence était basé sur les critères du National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups [79] qui nécessitent la présence de troubles cognitifs ou comportementaux (i) interférant avec la capacité de travailler ou de réaliser des activités de la vie quotidienne, (ii) représentant un déclin par rapport aux niveaux antérieurs, (iii) non expliqués par une

confusion ou des troubles psychiatriques. Les troubles cognitifs ont été diagnostiqués en combinant l'histoire de la maladie et une évaluation cognitive objective soit par le biais d'une évaluation « au lit » du patient soit par des tests neuropsychologiques. Les troubles cognitifs ou comportementaux impliquaient au minimum 2 des domaines suivants : mémoire, raisonnement et jugement, capacités visuo-spatiales, fonction du langage et changement de personnalité ou de comportement. Pour les patients ne pouvant passer une évaluation neuropsychologique, nous avons obtenu des informations sur l'état cognitif du patient, son comportement et ses capacités dans les activités de la vie quotidienne par le biais d'un proche du patient. Toutes les informations collectées au cours des consultations neurologiques, des entretiens téléphoniques et de l'évaluation neuropsychologique ont été examinées par un comité multidisciplinaire composé de neurologues vasculaires, d'un neurologue du Centre de la Mémoire et d'un neuropsychologue.

Encadré 1 : Description de l'évaluation neuropsychologique

L'évaluation neuropsychologique standardisée incluait une évaluation globale des fonctions cognitives avec l'utilisation de l'échelle de Mattis (1). Les fonctions cognitives suivantes étaient évaluées:

i) les fonctions attentionnelles et exécutives par le biais du Trail-making test (2), du test de Stroop (3), du test de Card Sorting modifié (4) et du test des fluences verbales (5)

ii) les fonctions mnésiques par le biais de l'empan digital direct et inversé pour tester la mémoire à court terme (6), le test de mémoire de Grober et Buschke avec une version adaptée du rappel libre et indicé (7,8), le test de la figure complexe de Rey (9) et le test des portes et des gens (10) pour tester la mémoire épisodique verbale et visuelle,

iii) les fonctions de langages en utilisant le test de dénomination à 36 items (11), le test des fluences verbales et le Token test (11) pour évaluer la compréhension iv) les compétences visuospaciales en utilisant la figure complexe de Rey (9) et v) les praxies en utilisant échelle d'évaluation brève (13).

Références :

- 1) Mattis S. Mental status examination for organic mental syndrome in the elderly patients. Bellack L and Karusu P. Geriatric psychiatry: a handbook for psychiatrists and primary care physicians, New York, Grune & Stratton, 1976; 77-121
- 2) Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an Indicator Organic Brain Damage. Percept Motor Skills, 1958; 8: 271-276.
- 3) Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935; 18: 643-662
- 4) Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. Cortex 1976; 12: 313-24.
- 5) Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level. Acta Neurol Belg 1990; 90: 207-17.
- 6) Wechsler D. Wechsler Memory Scale: Revised Manual. San Antonio. The Psychological Corporation 1987.
- 7) Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. Dev Neuropsychol 1987; 3: 13-36.
- 8) Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Van der Linden M et les membres du GREMEM. L'évaluation des troubles de la mémoire. Marseille. Solal Éditeur, 2004; 25-47
- 9) Osterrieth P. Le test de copie d'une figure complexe. Arch de Psychologie 1944; 30: 206-356.
- 10) Baddeley AD, Emslie H, Nimmo-Smith I. Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition. Bury St. Edmunds. Thames Valley Test Company 1994.
- 11) Bachy-Langedock N. Batterie courte spécifiquement adaptée à l'examen des troubles en dénomination chez le sujet âgé. Batterie d'Examen des Troubles en Dénomination. Brussels. Editest, 1989.
- 12) De Renzi E, Vignolo LA. The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. Brain 1962; 85: 665-78.
- 13) Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C, groupe de réflexion sur les praxies du CMRR Ile-de-France Sud. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients]. Rev Neurol (Paris) 2009; 165: 560-7.

3.3.6. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites par la médiane et l'interquartile (i.e. 25^{ième} et 75^{ième} percentiles) et les variables qualitatives par les effectifs et pourcentages. Chez les patients survivants à 6 mois de l'HIC (**analyse par Landmark** 6 mois après la survenue de l'HIC), les caractéristiques des patients à l'admission ont été comparées entre les patients inclus et non inclus (patients pré-déments et patients sans évaluation de la démence durant le suivi) par des tests du Chi-deux pour les variables qualitatives et par des tests U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (encadré 2). Chez les patients vivants à 6 mois et non déments au moment de l'événement initial (i.e. l'HIC), l'incidence cumulée de démence a été estimée par la méthode décrite par Kalbfleisch et Prentice en considérant le **décès comme événement compétitif** (encadré 2) [80]. Le modèle de Fine et Gray a été utilisé pour étudier les facteurs pronostiques de démence post-HIC [81]. Des analyses ajustées sur l'âge ont été dans un premier temps réalisées pour sélectionner les facteurs à inclure dans une analyse multivariée. Les facteurs associés à la démence en analyses ajustées sur l'âge au niveau de significativité de 0.10 ont été inclus dans un modèle de Fine et Gray ; la simplification de ce modèle a été effectuée par une procédure de sélection pas à pas descendante au niveau de significativité 0.10. Deux modèles multivariés ont été considérés ; un premier modèle incluant les variables collectées à l'admission (données démographiques, caractéristiques cliniques et radiologiques (scanner cérébral) ainsi que la récurrence d'AVC durant le suivi (inclus dans le modèle de Fine et Gray comme une variable dépendante du temps)) ; et un second modèle incluant uniquement les paramètres mesurés sur l'IRM cérébrale (réalisée dans les 6 mois de l'HIC). Les analyses ont été réalisées dans la population globale puis répétées dans un deuxième temps dans le sous-groupe de patients ayant une

hémorragie lobaire. Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%.
Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (version 9.3).

Encadré 2 : Explications des termes statistiques utilisés :

Analyse par « Landmark »:

L'analyse par Landmark consiste à fixer a priori un repère (« landmark » time point) comme point de départ de l'analyse de survie. Seuls les patients survivants au point de « landmark » ont été inclus dans l'analyse de survie et tous les événements survenus avant ont été ignorés. Le point de « landmark » a été fixé à 6 mois en raison de la mortalité importante dans les 6 mois suivant l'HIC initiale (environ 50%). La première évaluation neuropsychologique a été réalisée à 6 mois de l'HIC initiale afin d'éviter toute interférence avec un état neurologique encore non stabilisé.

Analyse de risques compétitifs :

Un risque compétitif est défini comme un événement qui peut cacher ou modifier la probabilité d'observer l'événement d'intérêt. Dans notre étude, la mort a été considérée comme un événement compétitif puisque certains patients sont décédés avant que le diagnostic de démence (événement d'intérêt) n'ait pu être posé et il n'est pas exclu que ces patients étaient en voie d'installer une démence. Dans les analyses de survie classiques (Kaplan Meier et analyse de régression de Cox), ces patients qui décèdent avant que le diagnostic de démence ne soit posé, sont traités comme des événements censurés au moment du décès. Si l'on suppose que ces patients représentaient des patients toujours à risque, ces analyses de survie classiques peuvent entraîner des biais dans l'estimation de la probabilité de la survenue d'une démence. Les méthodes de risques compétitifs permettent de traiter ce problème en estimant la fonction d'incidence cumulée. Dans la méthode Kalbfleisch et Prentice, la fonction d'incidence cumulée est estimée à la fois pour l'événement d'intérêt et pour les événements compétitifs et leurs estimations dépendent les unes des autres [81]. Le modèle de Fine et Gray est une analyse de régression de risques compétitifs modélisant la relation entre la fonction d'incidence cumulée et l'événement d'intérêt avec des covariables utilisant un modèle à hasards proportionnels [82]. La force de l'association entre les covariables et l'événement d'intérêt est évaluée en utilisant l'« hazard ratio » associé à la fonction d'incidence cumulée en présence et en l'absence de covariables appelés « sub-hazard ratio » (SHR). Ce ratio peut être interprété de façon similaire au « hazard ratio » dans le modèle de régression de Cox standard.

3.4. RESULTATS

3.4.1. Population d'étude

Parmi les 560 patients ayant une HIC spontanée inclus dans la cohorte PITCH, 264 étaient vivants à 6 mois. Parmi eux, nous avons exclu 31 patients ayant une démence préexistante et 15 patients sans évaluation cognitive durant le suivi (perdu de vue n=9 ; barrière de la langue n=2, aphasie sévère sans informant n=4). La population d'étude consistait donc en 218 patients (118 hommes ; 54%) avec un âge médian de 67.5 ans (IQR 55.0-76.0) (figure 3).

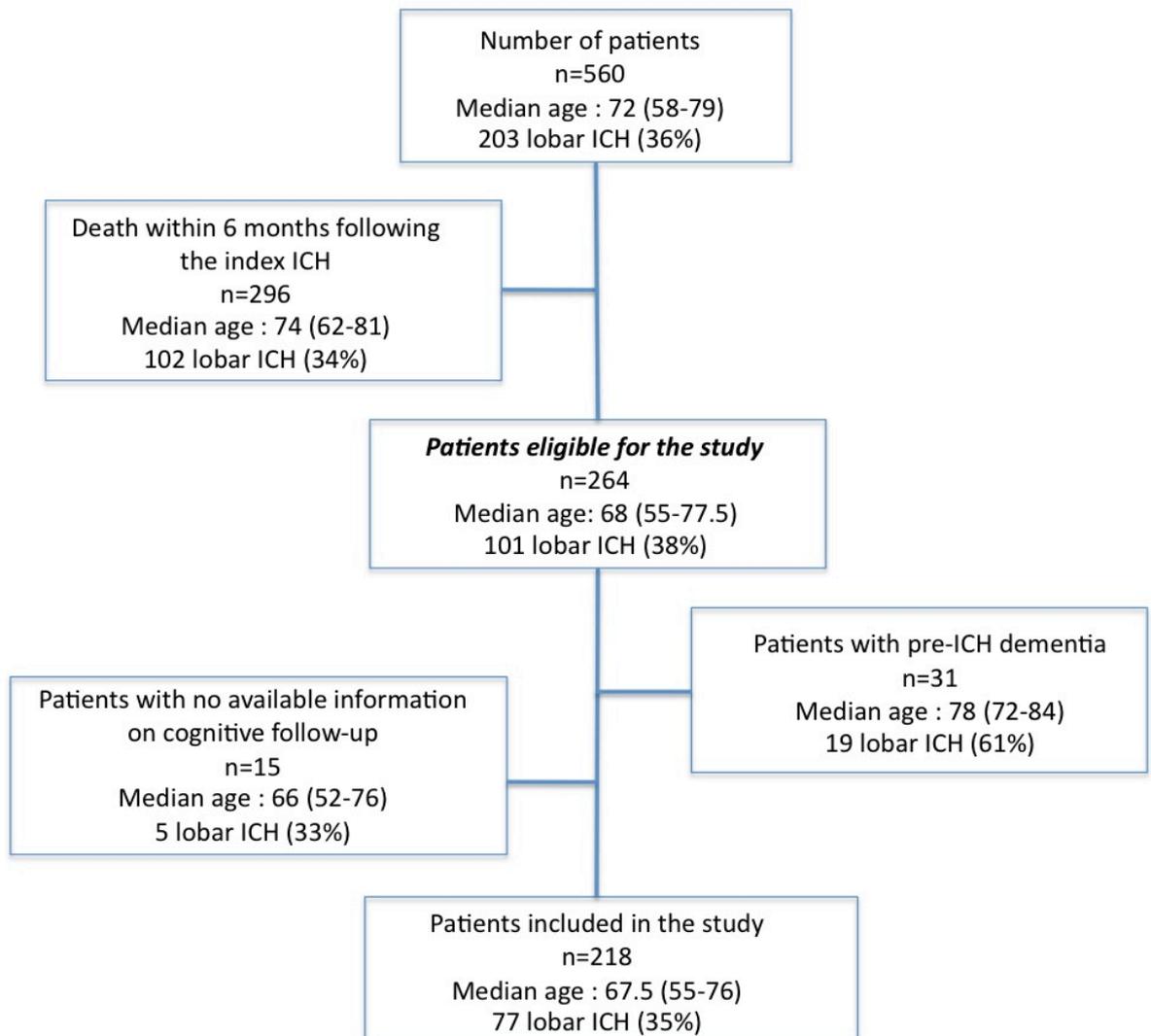


Figure 3. Flow chart des patients ayant une hémorragie intracérébrale inclus dans l'étude.

3.4.2. Incidence cumulée de la démence

Durant une médiane de suivi de 6 ans (IQR 5.1-8.1), 63 patients ont développé une démence de novo et 69 sont décédés (dont 29 patients décédés après le diagnostic de démence) conduisant à une incidence cumulée 14.2% (IC 95% 10.0-19.3) à 1 an après l'HIC, 19.8% (IC 95% 14.8-25.4) à 2 ans, 24.5% (IC 95% 19.0-30.5) à 3 ans, et 28.3% (IC 95% 22.4-34.5) à 4 ans. Parmi les 63 patients ayant développé une démence de novo, le délai moyen était de 12 mois (IQR 6.0-34.0). Les taux d'incidence cumulée des sous-groupes d'intérêt sont détaillés dans le tableau 5 et la figure 4.

Tableau 5 : Taux d'incidence cumulée de la démence de novo selon les sous-groupes d'intérêt.

Sous-groupe d'intérêt	1 an post-HIC	3 ans post-HIC
ATCD d'AVC ou d'AIT		
Non	14.6 (10.0 – 20.1)	21.8 (16.1 – 28.1)
Oui	15.2 (5.4 – 29.5)	45.5 (27.8 – 61.6)
Localisation de l'HIC		
Lobaire	23.4 (14.6 – 33.3)	35.1 (24.6 – 45.7)
Non lobaire	9.2 (5.1 – 14.7)	20.2 (14.0 – 27.3)

Les taux d'incidence cumulée de la démence de novo (exprimé en pourcentages) ont été estimés avec un intervalle de confiance à 95% en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice (calculé à 6 mois et 18 mois de l'HIC). Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; AVC : accident vasculaire cérébrale ; AIT : accident ischémique transitoire.

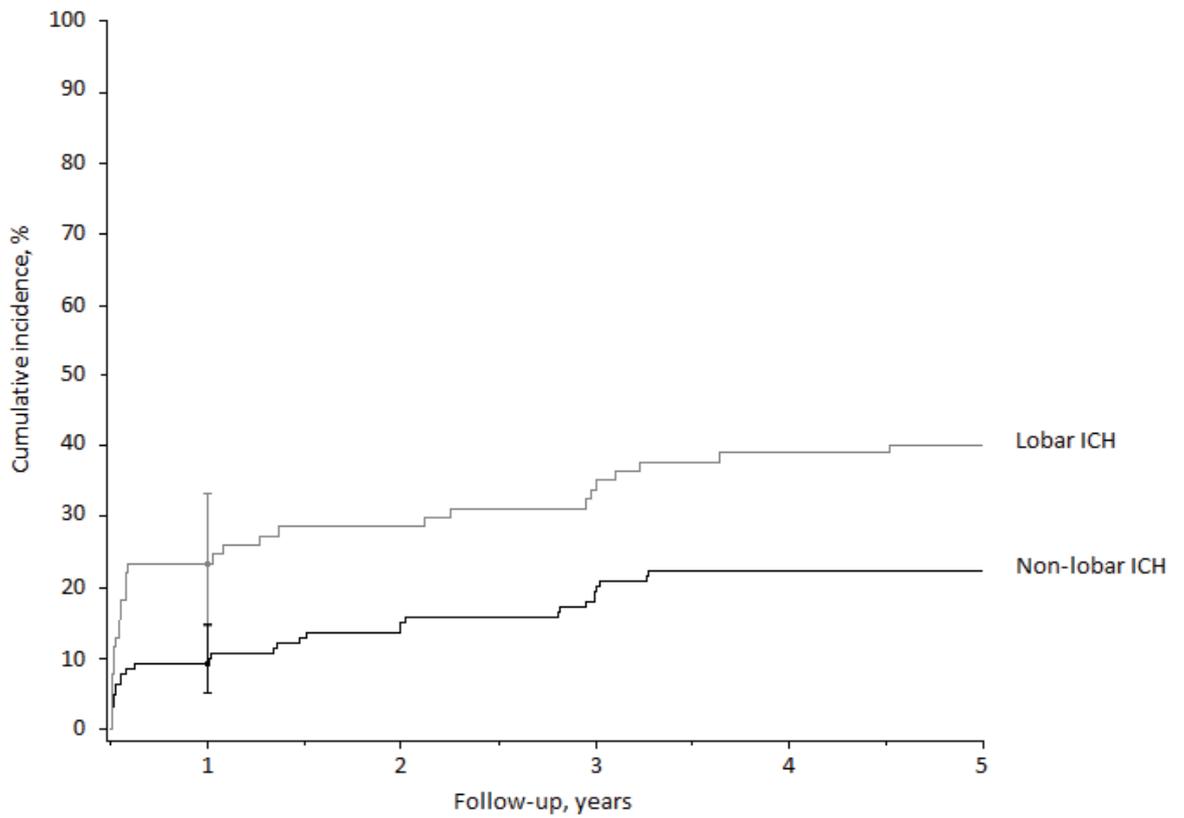


Figure 4 : Taux d'incidence cumulée de démence de novo selon la localisation de l'HIC (lobaire versus non lobaire). Les taux d'incidence cumulée à 1 an avec intervalle de confiance à 95% figurent sur le graphique.

3.4.3. Facteurs prédictifs de la démence de novo dans l'ensemble de la population

Les analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les caractéristiques à l'admission [démographique, clinique et radiologique (scanner cérébral)] ainsi que la survenue de tout type d'AVC ou d'AIT sont présentées dans le tableau 6. En analyse de régression multiple, les facteurs pronostiques indépendants identifiés de démence de novo étaient : la localisation lobaire de l'HIC (SHR 2.22; IC 95% 1.30-3.79), un score élevé de leucoaraïose (SHR pour un score ≥ 3 2.88; IC 95% 1.63-5.07), des antécédents d'AVC ou d'AIT (SHR 2.57; IC 95% 1.43-4.62), un âge élevé (SHR par hausse de 10 ans 1.84; IC 95% 1.43-2.38), un score NIHSS élevé à l'admission (SHR par hausse de 5 points 1.20; IC 95% 1.05-1.36), et la survenue de tout nouvel AVC ou AIT durant le suivi (SHR 3.22; IC 95% 1.27-8.15).

Parmi les 218 survivants à 6 mois, 188 (86.2%) étaient aptes à passer une IRM cérébrale (délai médian de l'IRM : 7 jours IQR [4-12] après la survenue de l'HIC) dont 52 ont développé une démence de novo. Les résultats des analyses ajustées sur l'âge entre les lésions visualisées à l'IRM cérébrale et la démence de novo sont présentés dans le tableau 7. En analyse multivariée : la sidérose superficielle corticale disséminée (SHR 7.45 ; IC 95% 4.27-12.99), un score d'atrophie corticale élevé (SHR par hausse de 1-point 2.61 ; IC 95% 1.70-4.01), un nombre plus élevé de MBc (SHR pour >5 MBc 2.33; IC 95% 1.38-3.94) et un âge plus élevé (SHR par hausse de 10 ans 1.34; IC 95% 1.00-1.79) étaient des facteurs prédictifs de démence de novo.

Tableau 6 : Analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les caractéristiques à l'admission [démographique, clinique et radiologique (scanner cérébral)] ainsi que la survenue de tout nouvel AVC ou AIT dans la population globale.

	n (%) ou médiane (IQR)	Nombre d'évènements	SHR (IC95%)	p
Caractéristiques démographiques				
Age	67.5 (55.0-76.0)	63	1.77 (1.44-2.17) par hausse de 10 ans	<0.001
Homme	118 (54.1)	25	1.35 (0.81-2.26)	0.25
Education (>8 ans)	87 (41.4)	22	1.10 (0.65-1.85)	0.72
Antécédents médicaux				
AVC ou AIT	33 (15.1)	18	1.95 (1.11-3.44)	0.020
Cardiopathie ischémique	21 (9.6)	9	0.88 (0.44-1.75)	0.71
Consommation excessive d'alcool	65 (29.8)	15	1.07 (0.57-1.98)	0.84
Troubles cognitifs pré-existants (scores IQCODE entre 53 et 63)	28 (14.1)	16	2.43 (1.31-4.52)	0.005
Statut fonctionnel				
Handicap fonctionnel préexistant (mRS>2)	38 (17.4)	19	1.72 (0.95-3.10)	0.074
Facteur de risque vasculaire				
Hypertension artérielle	141 (64.7)	47	1.24 (0.70-2.19)	0.46
Diabète	31 (14.2)	12	1.54 (0.86-2.75)	0.15
Hypercholestérolémie	69 (31.7)	24	1.07 (0.64-1.78)	0.79
Tabac	42 (19.3)	5	0.61 (0.24-1.56)	0.30
Sévérité de l'HIC				
Score NIHSS	8.0 (3.0-16.0)	63	1.17 (1.02-1.33) par hausse de 5 points	0.020
Données radiologiques				
Localisation lobaire	77 (35.3)	31	1.80 (1.11-2.93)	0.018
Score de leucoaraïose			1.44 (1.04-2.00)	0.030*
0	37 (17.4)	3	1.00 (ref.)	-
1	70 (32.9)	14	1.01 (0.43-2.35)	0.99
2	81 (38.0)	32	0.96 (0.36-2.52)	0.94
3	25 (11.7)	14	2.86 (1.11-7.36)	0.029
3 (sévère) vs. 0-2			2.90 (0.62-5.17)	<0.001
Score d'atrophie corticale			1.54 (1.07-2.22)	0.021*
0	72 (33.6)	11	1.00 (ref.)	
1	64 (29.9)	18	1.31 (0.34-5.07)	0.70
2	50 (23.4)	16	2.35 (0.60-9.27)	0.22
3	28 (13.1)	18	3.15 (0.69-14.35)	0.14
Volume de l'HIC	6.5 (2.0-21.0)	63	1.14 (0.91-1.43) par hausse de 1 log	0.24
Survenue d'un nouvel AVC ou AIT au cours du suivi‡	19 (8.7)	6	2.51 (0.91-6.95)	0.076

A l'exception de l'âge, les SHRs ont été calculés à partir des modèles de Fine et Gray ajustés sur l'âge. * SHR et p-value ont été calculés en utilisant des scores de variables ordinales.

‡ nombre de patients ayant un nouvel AVC ou AIT avant la survenue d'une démence de novo (parmi les 32 nouveaux AVC/AIT observés durant la période d'étude) Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; AVC : accident vasculaire cérébrale ; AIT : accident ischémique transitoire ; IC : intervalle de confiance ; mRS : score de Rankin modifié ; NIHSS : national institute of health stroke scale, SHR : subhazard ratio.

Tableau 7 : Analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les lésions visibles à l'IRM cérébrale dans la population globale.

	n (%) ou médiane (IQR)	Nombre d'évènements	SHR (IC95%)	p
Score de Fazekas			1.80 (1.17-2.75)†	0.007†
0	26 (13.8)	2	1.00 (ref)	-
1	51 (27.1)	8	1.37 (0.30-6.31)	0.69
2	68 (36.2)	18	1.66 (0.36-7.55)	0.51
3	43 (22.9)	24	4.09 (0.87-19.15)	0.074
Score d'atrophie corticale			2.02 (1.28-3.19) †	0.002†
0	36 (19.2)	2	1.98 (0.40-9.73)	0.40
1	67 (35.6)	11	4.78 (0.96-23.96)	0.057
2+3*	85 (45.2)	39	7.24 (1.10-47.74)	0.040
≥ 1 lacunes	72 (38.3)	26	1.48 (0.86-2.54)	0.16
≥1 HIC anciennes	42 (22.3)	19	2.90 (1.66-5.07)	<0.001
Sidérose superficielle corticale				
Tout type de SSc	35 (18.7)	17	2.31 (1.27-4.20)	0.006
SSc focale	22 (11.8)	6	0.98 (0.44-2.17)	0.96
SSc disséminée	15 (8.1)	12	4.10 (1.91-8.79)	<0.001
>5 microbleeds cérébraux	46 (24.7)	22	2.38 (1.39-4.09)	0.002

*9 patients côtés avec un score de 3.

Subhazard ratios ont été calculés par les modèles de Fine et Gray ajustés sur l'âge. † SHR et p-Value ont été calculés en utilisant un score de variables ordinales. Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; IC : intervalle de confiance ; SHR : subhazard ratio ; SSc : sidérose superficielle corticale.

3.4.4. Facteurs prédictifs de démence de novo parmi les patients ayant une HIC lobaire

Soixante-dix-sept patients (35.3%) avait une HIC lobaire dont 31 ont développé une démence de novo. Les analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les caractéristiques à l'admission [démographique, clinique et radiologique (scanner cérébral)] ainsi que la survenue de tout type d'AVC ou d'AIT sont présentés dans le tableau 8. En analyse de régression multiple, les facteurs pronostiques indépendants identifiés de démence de novo étaient : un score élevé de leucoaraïose (SHR pour un score ≥ 3 : 2.70; IC 95% 1.35-5.38), un score élevé d'atrophie corticale (SHR par hausse de 1 point 2.33; IC 95% 1.25-4.35), la présence de troubles cognitifs préexistants à l'HIC (SHR 3.84; IC 95% 1.79-8.20); un âge plus élevé (SHR par hausse de 10 ans 1.75; IC 95% 1.01-1.11) et un score NIH élevé à l'admission (SHR 1 par hausse de 5 points 1.42; IC 95% 1.16-1.74).

Les résultats des analyses ajustées sur l'âge entre les lésions visualisées à l'IRM cérébrale et la démence de novo sont présentés dans le tableau 9. En analyse multivariée, la présence d'une sidérose superficielle disséminée (SHR 7.25; IC95% 3.76-13.97), un score d'atrophie corticale élevé (SHR par hausse de 1 point 6.68; IC95% 2.29-19.50), la présence d'une HIC ancienne (SHR 3.60; IC95% 1.74-7.44), et un âge plus élevé (SHR par hausse de 10 ans 1.55; IC95% 1.03-2.33) étaient associés de façon indépendante avec la survenue d'une démence de novo.

Tableau 8 : Analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les caractéristiques à l'admission [(démographique, clinique et radiologique (scanner cérébral))] dans le sous-groupe des HIC lobaires.

	n (%) ou médiane (IQR)	SHR (IC95%)	P-Value
Caractéristiques démographiques			
Age	70.0 (57.0-77.0)	1.78 (1.30-2.43) pour une hausse de 10 ans	<0.001
Homme	43 (55.8)	0.98 (0.48-1.97)	0.95
Education (>8 ans)	29 (40.3)	1.06 (1.03-1.10)	<0.001
Antécédents médicaux			
AVC ou AIT	11 (14.3)	2.16 (0.98-4.77)	0.05
Cardiopathie ischémique	11 (14.3)	0.74 (0.34-1.67)	0.48
Consommation excessive d'alcool	20 (26.0)	1.06 (0.60-3.96)	0.36
Troubles cognitifs pré-existants (score IQCODE entre 53 et 63)	13 (18.3)	3.93 (1.78-8.64)	<0.001
Statut fonctionnel			
Handicap fonctionnel préexistant (mRS>2)	15 (19.5)	2.37 (1.15-4.87)	0.02
Facteurs de risque vasculaire			
Hypertension artérielle	43 (55.8)	1.33 (0.63-2.79)	0.45
Diabète	8 (10.4)	1.01 (3.38-2.67)	0.98
Hypercholestérolémie	27 (35.0)	1.15 (0.55-2.38)	0.71
Tabac	14 (18.2)	1.14 (0.34-3.82)	0.82
Sévérité de l'HIC			
Score NIHSS	7.0 (2.0-13.0)	1.29 (1.08-1.53) par hausse de 5 points	0.004
Données radiologiques			
Score de leucoaraïose		1.59 (1.07-2.37)	0.022
0	22 (28.6)	1.00 (ref.)	-
1	27 (35.1)	1.97 (0.48-8.03)	0.34
2	14 (18.2)	1.32 (0.27-6.47)	0.73
3	14 (18.2)	4.98 (1.13-21.97)	0.034
≥3 (sévère) vs. <3	14 (18.2)	3.13 (1.48-6.65)	0.003
Score d'atrophie corticale		2.30 (1.31-4.03)	0.004*
0	11 (14.3)	1.00 (ref.)	-
1	23 (30.0)	0.87 (0.08-9.78)	0.91
2	36 (46.7)	3.20 (0.31-33.24)	0.33
3	7 (9.09)	5.66 (0.50-63.79)	0.16
Volume de l'HIC	14.0 (4.0-26.0)	1.31 (0.90-1.90) par hausse de 1 log	0.15

A l'exception de l'âge, les SHRs ont été calculés à partir des modèles de Fine et Gray ajustés sur l'âge. * SHR et p-value ont été calculés en utilisant des scores de variables ordinales. Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; AVC : accident vasculaire cérébrale ; AIT : accident ischémique transitoire ; IC : intervalle de confiance ; mRS : score de Rankin modifié ; NIHSS: national institute of health stroke scale, SHR: subhazard ratio.

Tableau 9 : Analyses ajustées sur l'âge entre la démence de novo et les lésions visibles à l'IRM cérébrale dans le sous-groupe des HIC lobaires.

	n (%)	SHR (IC95%)	p
Score de Fazekas		1.60 (0.97-2.65)†	0.067†
0	12 (17.9)	1.00 (ref.)	-
1	11 (16.4)	2.42 (0.28-20.78)	0.42
2	25 (37.3)	2.31 (0.30-17.60)	0.42
3	19 (28.4)	4.76 (0.60-37.81)	0.14
Score d'atrophie corticale		3.10 (1.20-7.99)†	0.019†
0	11 (16.4)	1.00 (ref.)	-
1	20 (19.9)	1.25 (0.12-2.98)	0.85
2+3*	36 (53.7)	4.87 (0.48-49.09)	0.18
≥ 1 lacunes	19 (28.4)	1.24 (0.58-2.63)	0.58
≥ 1 ischémies anciennes	7 (10.45)	2.60 (1.02-6.60)	0.04
≥1 HIC ancienne	20 (29.8)	2.54 (1.21-5.33)	0.01
Sidérose superficielle corticale			
Tout type de SSc	24 (35.8)	2.39 (1.16-4.90)	0.01
SSc focale	13 (19.4)	1.15 (0.53-2.47)	0.72
SSc disséminée	13 (19.4)	2.77 (1.19-6.43)	0.01
>5 microbleeds cérébraux	18 (26.9)	2.11 (1.06-4.23)	0.03

*3 patients côtés un score de 3.

Subhazard ratios ont été calculés par les modèles de Fine et Gray models ajustés sur l'âge. † SHR et *p*-Value ont été calculés en utilisant un score de variables ordinales. Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; IC : intervalle de confiance, SHR: subhazard ratio ; SSc : sidérose superficielle corticale.

3.5. DISCUSSION

Dans une cohorte prospective de 218 patients ayant présenté une HIC inclus de façon consécutive, nous avons montré une incidence de démence de novo qui atteint 28.3% (IC 95% 22.4-34.5) 4 ans après la survenue de l'HIC. Dans la continuité des résultats d'une étude de notre groupe [69], nous avons mis en évidence que les patients ayant une HIC lobaire - sans démence préexistante – avait une incidence de démence de novo plus élevée que les patients ayant une HIC non lobaire. Cette différence tend à rester stable au cours du temps. Nous avons identifié pour la première fois la sidérose superficielle disséminée comme un facteur prédictif fort de démence de novo post-HIC (SHR 7.45; IC 95% 4.27-12.99) ce qui suggère une implication d'une AAC sous-jacente (SHR 2.61; IC 95% 1.70-4.01), et un nombre plus élevé de MBc (SHR pour une hausse de 5 MBc 2.33; IC 95% 1.38-3.94) étaient également en accord avec cette hypothèse.

Notre étude présente plusieurs forces. Il s'agit de la première étude prospective rigoureuse axée spécifiquement sur la démence de novo dans une cohorte de patients ayant présenté une HIC. La cohorte PITCH combine les avantages d'un recrutement hospitalier permettant un large échantillon avec une collection de données détaillées et standardisées avec peu de données manquantes et incluant des explorations IRM. De plus, nous avons précédemment montré que les caractéristiques à l'admission étaient comparables à celle d'un recrutement d'une étude de population [75] rassurant quant à la validité externe de la cohorte PITCH. Nous avons conçu une évaluation cognitive standardisée et approfondie basée sur un suivi en face à face. Nous avons exclu de façon stricte les patients ayant une démence préexistante. Nous avons choisi un intervalle de 6 mois après l'HIC pour les évaluations neuropsychologiques afin d'éviter des interférences avec un état neurologique précaire et instable fréquent au

décours d'AVC sévères telles que les HIC. Par conséquent, nous avons augmenté le nombre de patients capables d'avoir un suivi clinique et de réaliser des explorations neuropsychologiques. Enfin, dans une cohorte d'AVC et a fortiori d'HIC, le décès peut bien entendu survenir au cours du suivi et s'avérer être un important risque compétitif qui se doit d'être pris en compte. Par conséquent, nous avons choisi dans notre méthodologie statistique d'utiliser des modèles de risques compétitifs plutôt que des modèles de survie « classiques ».

Il existe des limites à notre travail. En effet, en excluant les patients chez qui l'évaluation cognitive n'était pas possible (par exemple avec une aphasie sévère ou avec une barrière de la langue sans informant fiable), nous avons pu sous-estimer le poids de la démence de novo dans notre cohorte. Nous avons cependant essayé d'être le plus inclusif possible afin d'éviter l'impact des critères de sélection à l'admission sur le taux de démence post-HIC [82]. L'évaluation de l'état cognitif préexistant à l'HIC est une préoccupation majeure dans une telle étude. Sans évaluation précise de l'état cognitif, il est difficile d'écarter avec fiabilité la démence préexistante à l'HIC. L'utilisation isolée de l'IQCODE peut être imparfaite. Afin de surmonter cette limitation, nous avons réalisé l'IQCODE auprès d'un proche du patient. Cette évaluation ne nécessite pas la participation du patient. Cela s'avère nécessaire pour 2 raisons : les fonctions neuropsychologiques et la vigilance peuvent être altérées en phase aiguë de l'HIC et les patients ayant des troubles cognitifs préexistants peuvent ne pas fournir des réponses correctes. Concernant le nombre de cas de démence de novo qui survient durant le suivi, nous ne pouvons pas exclure le risque de sur-ajustement dans les analyses multivariées ainsi qu'une perte de puissance pour identifier des facteurs prédictifs indépendants (dans notre analyse principale mais plus particulièrement dans l'analyse exploratoire menée dans le sous-groupe des patients

ayant une HIC lobaire. Enfin, notre analyse repose sur un centre unique nécessitant de facto une nouvelle validation externe.

Avant la publication de notre étude, seule une étude rétrospective et transversale, avait été publiée. Elle comprend 78 patients avec HIC et s'est spécifiquement axée sur la démence post-HIC dans un centre unique. Les auteurs ont mis en évidence qu'un patient sur quatre (23% ; IC 95% 13-32%) développait une démence 3 ans post-HIC [42]. Malheureusement les résultats ont été entravés par un effectif de petite taille et la structure de l'étude qui ne permet pas de comparaison avec nos résultats. Les quelques études antérieures sur les troubles cognitifs post-HIC étaient limitées par leur caractère rétrospectif, le manque d'évaluation systématique de l'état cognitif préexistant et le manque de données IRM [44,73]. Ainsi, les seuls facteurs prédictifs de démence identifiés en dehors de l'âge, étaient le volume et la localisation de l'HIC.

Plus de 85% des patients de l'étude ont pu avoir une IRM cérébrale ce qui a permis de développer une stratégie exploratoire dont l'objectif était de mieux comprendre l'implication des lésions anatomiques sous tendant le développement de la démence post-HIC. Il s'agit de la première étude ayant permis de tester des biomarqueurs radiologiques de nature à la fois ischémiques et hémorragiques et notamment la sidérose superficielle corticale évocatrice d'AAC dans un modèle prédictif de démence. Dans la continuité des résultats de nos travaux antérieurs sur la démence préexistante, les biomarqueurs de l'AAC présentaient un intérêt [69]. Nous avons choisi d'utiliser des biomarqueurs IRM individuels plutôt que les critères de Boston [6] de l'AAC afin d'évaluer le niveau de contribution des différents types de lésions IRM dans le développement de la démence. L'objectif était également de

générer des hypothèses sur les possibles mécanismes de la démence post-HIC. Nous avons mis en évidence que la localisation lobaire, la sidérose superficielle corticale et les MBc étaient des facteurs prédictifs de démence de novo. Bien que ces biomarqueurs IRM soient classiquement attribués à l'AAC, ils peuvent néanmoins être le reflet d'une large variété de microangiopathies sous-jacentes.

La sidérose superficielle corticale est un possible marqueur de risque de récurrence hémorragique [64]. Cependant, à notre connaissance, la sidérose superficielle corticale n'avait jamais été jusqu'ici identifiée comme un facteur prédictif de démence post-HIC. Des études antérieures ont décrit la prévalence de sidérose superficielle corticale au sein d'un Centre de Mémoire : 2% chez les patients ayant des troubles cognitifs modérés et 7% chez les patients déments (selon l'ICD 10) [83,84]. Il convient de préciser que la grande majorité de ces patients n'avaient pas d'antécédent d'HIC.

Les HIC lobaires sont, de par leur topographie, enclines à affecter les fonctions corticales ce qui peut par conséquent impacter la cognition. Ainsi, comme suggéré par le nombre de patients déments à la première visite (6 mois post-HIC), l'HIC en elle-même peut en partie expliquer la survenue d'une démence (figure 4). Cependant, concernant les patients qui développent une démence plus tardivement au cours du suivi, avec un taux presque identique d'incidence cumulée de démence tant chez les patients avec HIC lobaires et non lobaires, l'hypothèse d'un processus évolutif vasculaire et/ou dégénératif sous-jacent, activé par la survenue de l'HIC, peut être soulevée. Notre étude ne permet pas de déterminer la cause de la démence i.e. la présence d'un processus neurodégénératif. En effet, en raison de la structure observationnelle de l'étude, les marqueurs de maladie d'Alzheimer n'ont pas pu être déterminés de façon systématique. Cependant, des études neuropathologiques ont

montré que l'AAC est fréquemment associée à la démence de type Alzheimer [85]. De plus, l'AAC contribue faiblement à la démence vasculaire pure [86]. Par conséquent, un processus neurodégénératif de type Alzheimer pourrait être associé chez les patients développant une démence après une HIC lobaire. Cette conclusion est dans la continuité de nos résultats antérieurs montrant que les lésions neuropathologiques d'Alzheimer participent à la démence préexistante chez les patients ayant une HIC lobaire [69].

3.6. CONCLUSION DE L'ETUDE

Il existe un risque conséquent de démence de novo chez les patients survivant à une HIC spontanée. Ces conclusions ont une pertinence clinique immédiate dans la prise en charge des patients survivants d'une HIC spontanée et permettront d'informer de façon adéquate les patients et leurs aidants. Nos résultats montrent que les facteurs prédictifs de démence identifiés étaient déjà présents au moment de la survenue de l'HIC suggérant plus un processus évolutif des troubles cognitifs qu'une démence induite par l'HIC en elle-même. Ainsi, éviter le macro-évènement hémorragique ne serait pas suffisant pour prévenir la survenue d'une démence. Ceci souligne la nécessité de promouvoir un renforcement de collaboration entre les centres de la mémoire et les unités neurovasculaires afin de mieux identifier les patients à haut risque de développer une démence. La mise en place de mesures préventives axées sur les biomarqueurs IRM dit « silencieux » (tels que les MBc et la sidérose superficielle corticale) devra être étudiée. Dans cette optique, inclure un critère de jugement cognitif dans les essais dédiés aux HIC pourrait s'avérer pertinent.

Depuis la publication de notre article [87], une étude américaine, portant sur les facteurs de risque associés à la démence, est parue [88]. Ce travail soutient en grande

partie nos résultats. Il suggère qu'une démence de novo d'apparition précoce (dans les 6 mois après l'HIC) est associée au volume et à la localisation de l'hémorragie. En revanche, la démence de novo survenant plus tardivement au cours du suivi n'est pas associée aux caractéristiques aiguës de l'HIC.

3.7. PUBLICATIONS ORIGINALES

3.7.1. Article original : Annexe 2

3.7.2. Correspondance : Annexe 3

4. IMPACT DE LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE SUR LE PRONOSTIC DES HIC

4.1. INTRODUCTION

Dans l'étude précédente, nous avons exploré le rôle des lésions cérébrovasculaires visibles en IRM, dites « silencieuses », dans la survenue de la démence de novo après une HIC spontanée. En examinant ces biomarqueurs neuroradiologiques, nous avons montré qu'au-delà de la localisation lobaire de l'HIC, les MBc et la sidérose superficielle corticale (SSc) étaient des facteurs prédictifs majeurs de la survenue d'une démence post-HIC [87]. Ces résultats suggèrent que la microangiopathie sous-jacente à l'HIC et plus particulièrement l'AAC pourrait contribuer de façon non négligeable au risque de démence après une HIC spontanée. Le rôle potentiel émergent de la SSc dans la survenue d'une démence n'avait jamais encore été rapporté. Dans les différentes analyses de ce précédent travail, la SSc disséminée s'est avérée être un facteur prédictif puissant de la démence de novo et ce, tant dans la population globale de l'étude et que dans le sous-groupe des HIC lobaires. Bien que ces résultats nécessitent une validation externe, ils renforcent le fait que la SSc détient un rôle central en pratique clinique.

Schématiquement, la SSc affecte les convexités cérébrales, reflétant une rupture des petits vaisseaux sanguins du cortex ou de l'espace sous-arachnoïdien. Bien qu'il existe encore des incertitudes quant à sa physiopathologie, la SSc résulterait d'épisodes de saignements répétés (majoritairement asymptomatiques) issus des vaisseaux fragilisés par les dépôts amyloïdes des couches superficielles du cortex et des leptoméninges dans l'espace sous-arachnoïdien [89]. Par ailleurs, la SSc

augmente la sensibilité des critères de Boston pour le diagnostic d'AAC et est pourvoyeur d'épisodes de déficits neurologiques focaux transitoires (appelés « amyloid spells ») [90]. Récemment, plusieurs études ont suggéré que la SSc disséminée serait associée à un risque non négligeable de récurrences hémorragiques lobaires supérieures à celui des MBc [91,92]. De ce fait, l'association nouvellement identifiée entre SSc et démence de novo après une HIC spontanée pourrait en partie être liée au risque élevé de récurrence hémorragique. Ainsi, nous proposons dans cette 2^{ème} partie de la thèse de nous intéresser plus spécifiquement à la SSc et à son impact dans le pronostic à long terme des HIC.

4.1.1. Description de la sidérose superficielle corticale à l'imagerie

La sidérose superficielle n'a pu être clairement identifiée *in vivo* que depuis le développement de techniques d'IRM sensibles au fer telles que le T2*- gradient recalled echo (T2*-GRE) ou autres séquences de susceptibilité magnétiques (SWI) où elle apparaît sous forme d'un hyposignal. Nous nous intéressons dans ce travail à la sidérose superficielle dite « corticale » (SSc) localisée en supratentoriel au niveau des convexités des hémisphères cérébraux. Cette SSc est à distinguer de la sidérose superficielle dite « classique » du système nerveux central décrite par Hamill en 1908 qui affecte les régions infra-tentorielles et la moelle épinière qui répond à une toute autre physiopathologie et expression clinique.

L'aspect IRM de la SSc provient de la dégradation de résidus sanguins incluant l'hémosidérine qui constitue un produit stable de la dégradation finale du sang. L'hémosidérine est responsable d'une inhomogénéité du champ magnétique local et entraîne une baisse du signal sur le T2 écho de gradient (T2*) et les séquences de susceptibilité magnétique [93,94] prenant un aspect curviligne qui suit la surface

corticale des gyri (figure 5). La détection de SSc tout comme celle des MBc dépend du type de séquence et des différents paramètres incluant la résolution spatiale, le temps d'écho, l'épaisseur des coupes et l'intensité du champ magnétique. Les effets de susceptibilité sont généralement plus prononcés sur les IRM 3T que sur les 1,5T [95]. Le peu d'étude comparant les séquences de susceptibilité et T2* montrent une sensibilité supérieure des premières sur les secondes pour la détection des MBc. Néanmoins, bien que l'expérience clinique montre une nette supériorité des séquences de susceptibilité par rapport au T2* dans la détection de la SSc, aucune comparaison systématique n'a été publiée jusqu'à maintenant. La capacité des séquences de susceptibilité à produire des images projetées d'intensité minimale permet de mieux distinguer les veines corticales de la SSc. La SSc n'est classiquement pas détectée par les séquences pondérées en T1 et T2.

Les critères suggérés issus de la revue de Charidimou et coll. [64] pour identifier et différencier la SSc de ses « mimics » sont présentés dans le tableau 10.

Tableau 10. Adapté de Charidimou et al, *Brain* 2015

Critères recommandés pour l'identification de la sidérose superficielle corticale (SSc) et de l'hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) aiguë.	
✓	Hyposignal curviligne homogène bien défini (noir) en IRM sur les séquences de susceptibilité ou le T2* au niveau des couches superficielles du cortex et/ou dans les espaces sous-arachnoïdiens.
✓	Effet de distorsion sur les séquences de susceptibilité SWI et T2*GRE comparé aux séquences pondérées en T1 et T2.
✓	S'il existe un hypersignal correspondant dans l'espace sous-arachnoïdiens sur les séquences FLAIR (ou hyperdense au scanner cérébral), le terme d'HSA est recommandé.
✓	Les séquences FLAIR et pondérées en T1 devraient être utilisées pour les confirmations anatomiques de la localisation sur le gyrus de l'hyposignal détectée sur les séquences de susceptibilité et T2*.
✓	Absence de sidérose superficielle infratentorielle (cervelet, tronc cérébral et moelle épinière)
✓	S'assurer de l'exclusion des "mimics" hémorragiques et non hémorragiques (exemples : vaisseaux thrombosés, infarctus à transformation hémorragique, calcifications)

4.1.2. Etiologies de la sidérose superficielle corticale

Lorsque l'on évoque le diagnostic de SSc, l'existence d'antécédent de traumatisme crânien doit être écartée. Sur le plan étiologique, on distingue la SSc survenant chez le sujet jeune et celle survenant chez le sujet âgé (> 60 ans). En effet, chez le sujet jeune, le syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible est la cause principale de SSc alors que chez le sujet âgé, c'est l'angiopathie amyloïde cérébrale qui constitue l'étiologie la plus fréquente [96-98].

Les étiologies moins fréquentes de la sidérose superficielle corticale sont l'angéite primitive du système nerveux central, l'endocardite infectieuse [99], le syndrome d'hyperperfusion cérébrale survenant après revascularisation (stenting carotidien ou endartériectomie), les fistules durales artérioveineuses et les thromboses

veineuses corticales [100-103]. Les ruptures d'anévrismes sont majoritairement responsables d'hémorragie sous-arachnoïdiennes volumineuses impliquant les citernes de la base et les fissures inter-hémisphériques. Cependant, dans de rares cas, elles causent des hémorragies sous arachnoïdiennes convexes liées à la rupture de petits anévrismes périphériques.

4.1.3. Physiopathologie de la sidérose superficielle corticale

Dans la plupart des cas, la SSc proviendrait initialement d'une hémorragie sous-arachnoïdienne corticale aiguë [97,104] visualisée sous forme d'une hyperdensité dans les espaces sous-arachnoïdiens au scanner et en hypersignal sur les séquences densité de protons et FLAIR à l'IRM (figure 6). Les produits de dégradation de l'hémoglobine apparaissant en quelques semaines à quelques mois, les résidus sanguins (telle que l'hémosidérine stockée dans les macrophages [105]) sont déposés dans les couches superficielles du cortex. Ce processus physiopathologique entraîne un aspect de piste bilinéaire lié à la SSc déposée sur chaque bord du sillon cérébral [97,104]. Ainsi l'IRM permet de donner des informations sur les différents stades d'un même processus physiopathologique. Bien qu'il existe à l'heure actuelle peu d'études neuropathologiques sur le sujet, la SSc correspondrait à des dépôts d'hémosidérine au sein des macrophages au niveau des leptoméninges et couches superficielles du cortex cérébral [106,107].

L'AAC peut être la cause de la SSc par le biais de plusieurs mécanismes [64] :

- un mécanisme dit « primaire », lié aux épisodes de saignements sous-arachnoïdiens parfois répétés issus des vaisseaux des couches superficielles du cortex et leptoméningés atteint par l'AAC (mais distincts des HIC parenchymateuses étendues).

- un mécanisme dit « secondaire » lié à l'extension ou à la fuite d'une HIC lobaire (ou d'un MBc lobaire superficiel) dans l'espace sous-arachnoïdien.

- une transformation hémorragique d'un petit infarctus cortical.

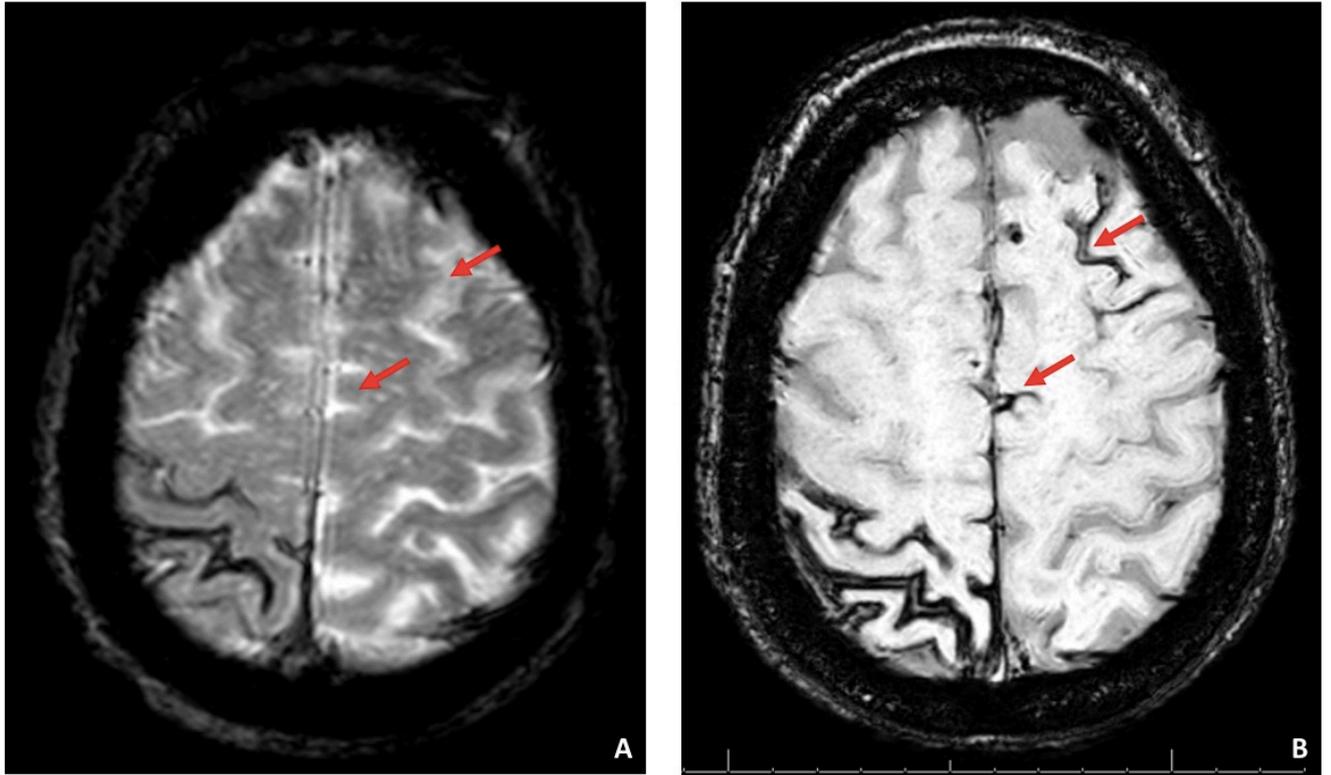


Figure 5 : Détection de la sidérose superficielle corticale (SSc) sur différentes séquences d'IRM chez un même patient suivi pour une angiopathie amyloïde cérébrale. A : Coupe axiale en T2 écho de gradient (T2*). B : Coupe axiale en imagerie de susceptibilité magnétique (SWI : Susceptibility Weighted Imaging). Les flèches rouges montrent la présence de SSc au niveau du gyrus frontal supérieur qui est uniquement visualisée sur la séquence SWI, plus sensible que le T2*.

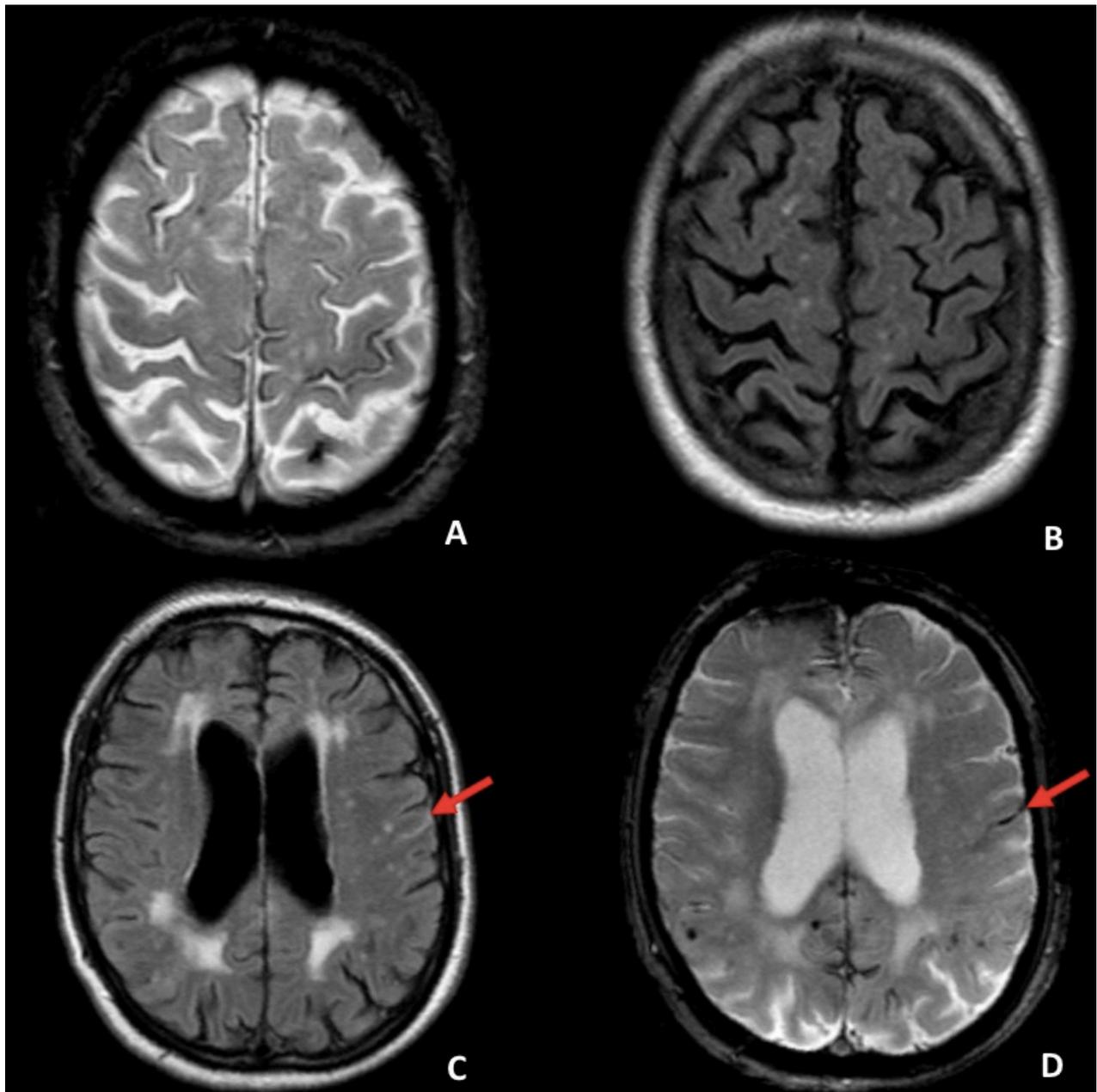


Figure 6 : Patient de 70 ans hospitalisé pour des paresthésies brachiofaciales droites transitoires. A, B : Sidérose superficielle corticale disséminée avec aspect d'hyposignal bilinéaire sur la séquence T2* (A) non visible sur la séquence FLAIR (B). Flèches rouges : Hémorragie sous arachnoïdienne corticale aiguë chez ce même patient visible en hyposignal T2* (C) et en hypersignal FLAIR (D) expliquant la symptomatologie. Disparition de l'hypersignal FLAIR et persistance de l'hyposignal T2* à distance (images non montrées).

4.1.4. Prévalence de la sidérose superficielle corticale

Dans une étude de population :

L'étude de population de Rotterdam comprenant 1062 patients de 60 ans et plus, non déments a rapporté en 2009 une prévalence de la SSc de 0,7% [108] comparé à une prévalence beaucoup plus élevée de MBc lobaires (environ 14%) [109]. Dans ce travail, tous les sujets présentant de la SSc avaient également des MBc lobaires dont au moins 1 à proximité de la SSc. Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'AAC serait la microangiopathie prédominante sous-tendant la SSc.

Dans l'angiopathie amyloïde cérébrale :

Dans une étude avec données anatomopathologiques, la SSc était présente chez 60,5% des AAC prouvées histologiquement alors qu'elle s'avérait absente chez les contrôles ayant une HIC non liée à une AAC [97]. La majorité des patients ayant une AAC prouvée histologiquement dans cette étude avait également une HIC symptomatique témoignant d'une AAC sous-jacente évoluée.

Une étude rétrospective avec données neuroradiologiques a rapporté une prévalence de près de 40% chez des patients ayant une AAC probable alors qu'elle n'atteignait pas 5% chez les patients ayant une HIC profonde [92]. Dans une autre étude longitudinale de cas d'AAC probables (n=84), la prévalence de la SSc atteignait 48% [110].

Dans un centre de la mémoire incluant des patients atteints de maladie d'Alzheimer :

Deux études avec données neuroradiologiques ont évalué la présence de SSc dans une cohorte néerlandaise issue de Centres de Mémoire [83,84]. Chez les

patients ayant des troubles cognitifs modérés ou une démence, la prévalence de la SSc allait de 2,1% (chez les troubles cognitifs modérés) à 7,1% (démence selon l'ICD-10) [83,84]. Chez les patients répondant aux critères de maladie d'Alzheimer, la prévalence atteignait 4,8%. La SSc était associée à un score de MMSE plus bas, au génotype e4 de l'apolipoprotéine E, à un nombre plus élevé de MBc et à une charge plus élevée d'hypersignaux de substance blanche [84]. Une étude plus récente sud-coréenne issue d'une population de Centre de Mémoire a mis en évidence que la SSc était également associée à des marqueurs d'AAC tels qu'une augmentation de la rétention corticale du PiB (Pittsburgh compound B) au TEP scanner (tomographie par émission de positons) et la présence du génotype e2 de l'apolipoprotéine E [111].

4.1.5. Sidérose superficielle corticale et risque d'hémorragie intracérébrale

Le risque d'HIC en présence de SSc a été étudié principalement dans l'AAC. Plusieurs études de cas ou de petites séries [96,112,113] suggèrent que la SSc est un marqueur prédisposant au saignement. Une cohorte rétrospective portant sur 51 patients atteints d'AAC avec SSc montrait la survenue d'un nouveau saignement intracrâniens chez 24 patients (47,1%), une nouvelle HIC chez 18 patients (35,3%) et une nouvelle hémorragie sous arachnoïdienne corticale aiguë chez 6 patients (11,7%) durant une médiane de suivi de 35,3 mois [91]. Une étude multicentrique européenne de patients ayant une AAC possible ou probable (n=118), avec ou sans SSc à l'inclusion a mis en évidence que 23 des 118 patients présentaient une HIC lobaire symptomatique durant une médiane de suivi de 24 mois [92]. Le risque d'HIC à 4 ans était de 25% (IC 95% 7,6-95,8) pour les patients sans sidérose, 28,9% (IC 95% 7,7-76,6) pour les patients ayant une SSc focale et 74% (IC 95% : 44,1-95,7) pour les

patients ayant une SSc disséminée (log rank test : $p=0,0031$). Ces résultats n'étaient pas modifiés après ajustement sur l'âge, la présence de Mbc lobaires multiples (≥ 2) et des antécédents d'HIC symptomatiques antérieures. De même, une étude issue d'une cohorte monocentrique ayant inclus des patients consécutifs ayant une HIC liée à une AAC possible ou probable selon les critères de Boston a mis en évidence que la SSc disséminée (HR 3.92 ; IC 95% 1.38-11.17, $p=0.011$) et l'hémorragie sous arachnoïdienne corticale aiguë corticale (HR 3.48 ; IC 95% 1.13-10.73, $p=0.030$) étaient des prédicteurs indépendants de récurrence hémorragique précoce (<6 mois de l'HIC index) [114]. Enfin, une étude menée par le même groupe a récemment montré qu'au sein d'une population de 236 patients ayant une AAC probable sans HIC lobaire, le risque de présenter une HIC lobaire à 5 ans était de 19% (IC 95% 11-32) pour les patients ayant de la SSc à l'admission versus 6% pour les patients n'ayant pas de SSc (IC 95% 3-12%) [115].

4.1.6. Sidérose superficielle corticale et traitements antithrombotiques

En dehors d'études observationnelles, il n'y a pas à l'heure actuelle de données pour guider la prescription des traitements antithrombotiques chez des patients ayant une SSc. Cependant, le risque de récurrence hémorragique chez les patients ayant un antécédent d'HIC liée à une AAC semble élevé : $\sim 10\%$ par an [116] et tendrait à augmenter sous traitement antithrombotique [116] ou avec la présence de SSc [92]. L'essai contrôlé randomisé en cours RESTART (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial, ISRCTN71907627) dont l'objectif est de comparer deux stratégies de prise en charge - prescription versus non prescription d'antiagrégants plaquettaires sur le risque de récurrence hémorragique cérébrale chez les patients ayant un antécédent d'HIC survenue sous antithrombotiques - permettrait de répondre de façon adéquate

à cette question. En effet, dans cet essai, les marqueurs IRM de microangiopathies dont la SSc, sont étudiés.

4.1.7. Conclusion

Pour conclure, il existe à ce jour de nombreuses preuves mettant en évidence que la SSc est un élément central dans les microangiopathies hémorragiques. La SSc ainsi que l'hémorragie sous arachnoïdienne aiguë corticale, semblent être associées à un risque hémorragique élevé pouvant être influencé par la prise de traitement antithrombotique. Sur le plan clinique, la SSc apparaît associée à des déficits neurologiques (dont les épisodes de déficits neurologiques focaux transitoires) et à des troubles cognitifs plus ou moins sévères. Cependant, les études disponibles sur le sujet comportent des limitations méthodologiques et des biais non négligeables. En premier lieu, la force de l'association entre SSc et AAC dépend de la cohorte étudiée. En effet, la majorité des études portant sur la SSc ont été menées soit chez des patients ayant une AAC, soit dans des cohortes cliniques de Centres de Mémoire où la sévérité et l'impact clinique de l'AAC doit encore être définie. Par ailleurs, la catégorie « AAC probable » des critères de Boston utilisés pour le diagnostic d'AAC, n'a pas une spécificité de 100% [6] ce qui peut entraîner un biais de classement dans ces études.

Les études prospectives à large échelle incluant des données non sélectionnées sur la SSc sont rares. Jusqu'à maintenant, les données reposent principalement sur un nombre restreint d'équipes de recherche ce qui peut favoriser les biais liés à un échantillonnage de commodité. Mieux définir l'intérêt clinique de la SSc repose donc sur son étude dans de larges études prospectives hospitalières ou de population permettant de limiter ces différents biais.

4.2. VALIDATION PROSPECTIVE DE L'ASSOCIATION DE LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE AVEC LES MARQUEURS D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE ET LE RISQUE HEMORRAGIQUE..

Solène Moulin, MD, Msc ; Barbara Casolla, MD; Gregory Kuchcinski, MD; Gregoire Boulouis, MD; Costanza Rossi, MD, PhD; Hilde Hénon, MD, PhD; Didier Leys, MD, FESO, FAAN, PhD ; Charlotte Cordonnier, MD, PhD

Soumis

4.2.1. Introduction et objectifs de l'étude

Bien que la SSc ne soit que rarement rencontrée dans les microangiopathies non amyloïdes [117], les études prospectives non sélectionnées restent rares. Il est donc actuellement difficile de tirer des conclusions définitives sur sa pertinence clinique dans les soins quotidiens. Ainsi, nous avons voulu déterminer au sein d'une cohorte observationnelle prospective avec un suivi au long cours : (i) la prévalence de la SSc, (ii) les marqueurs cliniques et neuroradiologiques associés à la SSc, et (iii) son influence sur le risque de récurrence d'HIC.

4.2.2. Patients et méthode

4.2.2.1. Plan de l'étude et sélection des patients

Nous avons inclus des patients de la cohorte PITCH précédemment décrite (voir méthodologie PITCH, partie 2). Pour cette étude sur la SSc, les critères d'inclusion spécifiques étaient (i) les survivants au décès (ii) l'IRM initiale avec des séquences de qualité satisfaisante (figure 7).

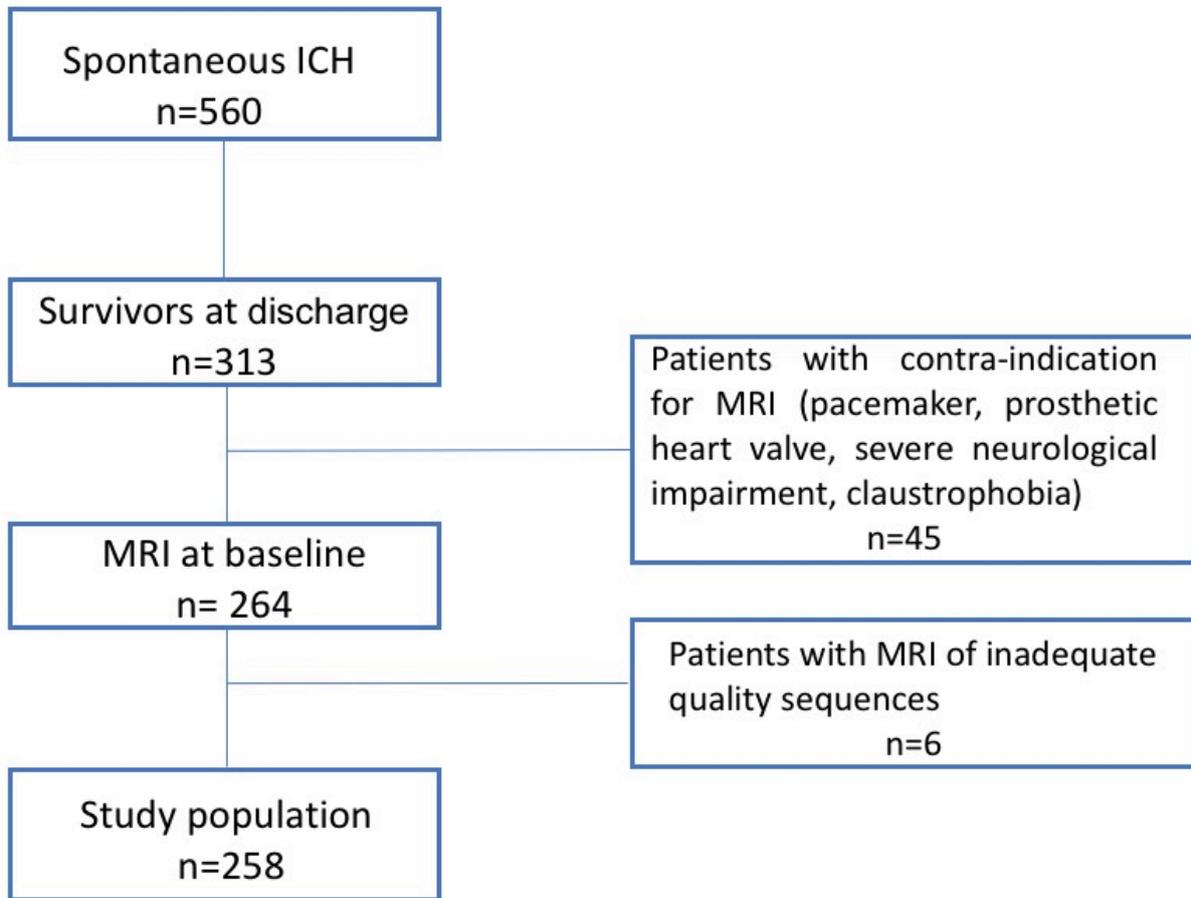


Figure 7 : Flow chart de la population d'étude

4.2.2.2. *Recueil des données*

Données cliniques à l'admission

Les caractéristiques démographiques et la présence de facteurs de risque vasculaires ont été collectées prospectivement selon les définitions rapportées précédemment (voir méthodologie PITCH, partie 2). Nous avons colligé les antécédents d'AVC (ischémiques ou hémorragiques) ou d'accident ischémique transitoire. Nous avons également collecté la prise de traitement antithrombotique selon le type (antiplaquettaires versus anticoagulants oraux) et l'utilisation de statine au moment de l'HIC. Nous avons déterminé le niveau de cognition préexistant à l'HIC en se basant sur la traduction française de la version courte de l'IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly; score >64 correspondant à la démence préexistante) [57].

Evaluation radiologique

En l'absence de contre-indication, les patients ont une IRM cérébrale rapidement après leur admission. Nous avons classifié la localisation de l'hémorragie cérébrale de la façon suivante : (i) lobaire : si l'origine était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital ; (ii) profonde, si l'origine était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe ; (iii) fosse postérieure si l'origine était localisée au niveau cérébelleux ou du tronc cérébral (iv) indéterminée si l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine. Les séquences d'IRM suivantes ont été réalisées : T1-weighted, T2-weighted, FLAIR et T2*-écho de gradient. L'atrophie corticale globale (ACG) a été évaluée par l'échelle

d'évaluation à 4 points [61] qui a été dichotomisée en absence (ACG 0-1) ou présence (ACG 2-3) d'ACG. Les hypersignaux de substance blanche ont été évalués par l'échelle de Fazekas [62]: avec un score de 0 à 3 en substance blanche périventriculaire (0 : pas de lésion ; 1 : soulignement périventriculaire ; 2 : halo lisse ; 3 : irrégulier, extension en substance blanche profonde) et un score de 0 à 3 en substance blanche profonde (0 : pas de lésion ; 1 : punctiformes ; 2 : début de confluence ; 3 : confluentes). Les lacunes étaient définies comme des lésions focales supra-tentorielles > 3mm et < 15mm ayant un signal FLAIR hyperintense correspondant à une hyper et une hypointensité sur les séquences T2 et T1 respectivement. La présence, le nombre et la localisation (lobaire versus non lobaire) de macro HIC ancienne (>10 mm) ont été colligés. Les MBc étaient définis comme des petits hyposignaux en séquence T2*-GRE inférieur à 10mm dans le parenchyme cérébral [63]. La présence de MBc a été définie comme la présence d'au moins 1 MBc et leur localisation définie comme strictement lobaire, strictement non lobaire ou mixte. La sidérose superficielle corticale était définie comme un hyposignal curviligne homogène sur la séquence T2*-GRE dans les couches superficielles du cortex, à l'intérieur des espaces sous-arachnoïdiens à distance d'au moins 2 sulci de l'HIC sans signal superposable sur les séquences T2 ou FLAIR. Nous avons classé la sidérose superficielle corticale en focale (≤ 3 sulci) ou disséminée (> 3) [64].

Données de suivi

Les patients ont été invités à être suivis à 6 mois, 12 mois puis de façon annuelle au décours. A chaque visite, nous avons colligés la survenue éventuelle de nouvel AVC (ischémique ou hémorragique) ou AIT, de crises ou autres évènements

vasculaires. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone.

4.2.2.3. *Analyses statistiques*

Les variables discrètes sont présentées en pourcentage (%) et les variables continues en moyenne ou médiane selon le cas. Nous avons comparé les groupes en utilisant les tests du Chi-deux pour les variables qualitatives et par les tests U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Nous avons défini la prévalence de la SSc en pourcentage dans l'ensemble de la population d'étude. Nous avons comparé les 2 groupes de patients (avec et sans SSc sur l'IRM initiale) avec des analyses bivariées. Nous avons identifié les facteurs associés parmi les caractéristiques cliniques et démographiques. La même approche a été répétée pour les marqueurs neuroradiologiques. Nous avons ensuite réalisé une régression logistique pas à pas descendante avec la SSc en variable dépendante. Pour l'analyse multivariée, nous avons sélectionné les variables issues de l'analyse bivariée avec un critère de sélection à 0.1. Les variables candidates parmi les facteurs cliniques et démographiques étaient : l'âge à la survenue de l'HIC, la démence préexistante, les antécédents d'HIC et l'utilisation de statines à l'admission. Parmi les marqueurs neuroradiologiques, les variables candidates étaient : la localisation lobaire de l'HIC, le score d'hypersignaux de substance blanche, l'absence de lacune ancienne et la présence de MBc de localisation strictement lobaire. Les corrélations entre variables ont été vérifiées pour éviter toute collinéarité définie par une valeur de $r > 0.6$.

Les analyses de Kaplan-Meier ont été utilisées afin de déterminer en analyse univariée les facteurs prédictifs d'HIC récidivante. Nous n'avons considéré que les évènements survenant après la sortie de l'hôpital. Pour les patients ayant des HIC

récidivantes multiples au cours du suivi, les données ont été censurées au premier évènement. Les modèles multivariés de Cox ont été utilisés pour identifier des facteurs prédictifs indépendants d'HIC récidivante. Afin de diminuer le risque de surajustement, nous avons sélectionné les variables issues de l'analyse univariée avec un niveau de moins de 0.05 comme critère de sélection. Les variables suivantes ont été incluses : présence de SSc disséminée, présence de macrohémorragie ancienne, présence de MBc de localisation strictement lobaire. Bien que la variable "localisation lobaire de l'HIC" soit sélectionnée, nous ne l'avons pas inclus dans le modèle multivarié en raison d'une forte colinéarité avec la variable "SSc disséminée". Le niveau de signification des tests statistiques a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v22.0 (windows).

4.2.3. Résultats

Des 560 patients ayant une HIC spontanée issus de la cohorte PITCH, 313 étaient vivants à la sortie de l'hôpital. La population d'étude consistait en 258 patients (âge médian 68 ans, IQR 55 - 77) qui avait au moins une IRM à l'admission de qualité satisfaisante. La première IRM a été réalisée à un délai médian de 7 jours (IQR 4 - 14) de l'HIC initiale. Le flow chart de la population d'étude est présenté dans la figure 7.

4.2.3.1. Prévalence de la SSc et facteurs associés

Quarante-neuf des 258 patients inclus (19% ; IC 95% 14 - 24) présentaient de la SSc sur l'IRM cérébrale réalisée à l'admission. La SSc disséminée était observée chez 20 patients (8% ; IC 95% 4 - 11). Les comparaisons des patients avec et sans SSc sont présentées dans les tableaux 11 et 12. En analyse multivariée, les caractéristiques cliniques et démographiques à l'admission associées de façon

indépendante à la présence de SSc étaient : un âge élevé (odds ratio [OR] 1.03 pour une augmentation d'1 an ; IC 95% 1.001 - 1.06; p=0.04), une démence préexistante (OR 2.62; IC 95% 1.05 - 6.51; p=0.04), les antécédents d'HIC (OR 4.02; IC 95% 1.25-12.95 ; p=0.02). Les marqueurs neuroradiologiques associés avec la SSc étaient : la localisation lobaire de l'HIC (OR 6.8; IC 95% 3.2 - 14.46; p<0.001), un score élevé d'hypersignaux de substance blanche (OR 2.6; IC 95% 1.17-5.78 ; p=0.02) et l'absence de lacune (OR 2.35; IC 95% 1.06 - 5.22; p=0.03).

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques cliniques et démographiques des patients avec et sans SSc.

	Patients avec cSS n=49	Patients sans cSS n=209	<i>p</i>
Données démographiques			
Age^a	73 (64-80)	67 (54-77)	.006
Sexe féminin	25 (51.0%)	83 (39.7%)	.1
Facteur de risque vasculaire			
Hypertension artérielle	28 (57.1%)	137 (65.6%)	.17
Diabète	6 (16.7%)	30 (14.4%)	.45
Tabac	9 (18.4%)	45 (21.5%)	.39
Antécédents médicaux			
Démence pré-existante	11 (22.4%)	15 (7.2%)	.003
Antécédent d'HIC	6 (12%)	7 (3.3%)	.02
Médicaments à l'admission			
Statines	14 (28.6%)	37 (17.7%)	.08
Antiagrégant plaquettaire	18 (36.7%)	55 (26.3%)	.1
Anticoagulants oraux	6 (12.2%)	23 (11.0%)	.48

Résultats des analyses bivariées. a: Médiane (interquartile range, Mann-Whitney test). Les valeurs de p sont en gras quand significatives. SSc, sidérose superficielle corticale ; HIC, hémorragie intracérébrale

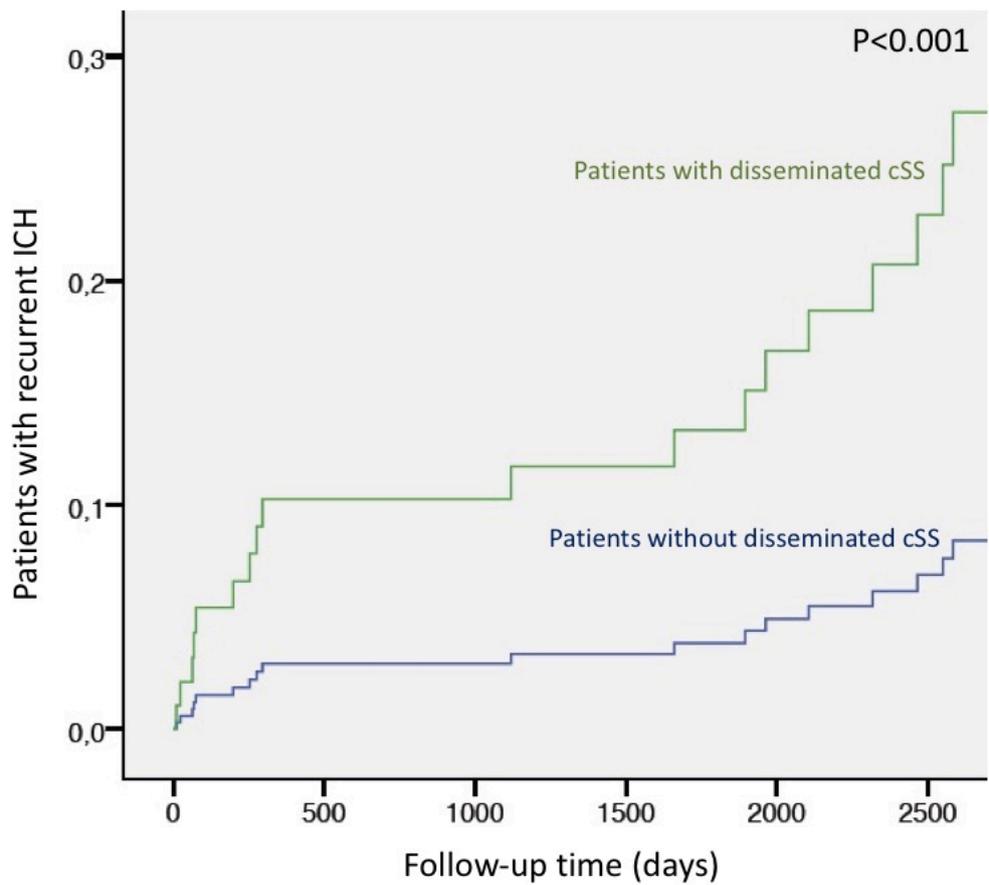
Tableau 12 : Comparaison des marqueurs neuroradiologiques des patients avec et sans SSc.

	Patients avec SScs n=49	Patients sans SSc n=209	p
Localisation de l'HIC lobaire	38 (77.6%)	63 (30.1%)	< 0.001
Volume de l'HIC (ml)^a	19.95 (5.56-37.39)	6.56 (1.99-18.91)	< 0.001
Sévérité des hypersignaux de substance blanche			0.03
0-1	13 (26.5%)	88 (42.1%)	
2-3	36 (73.5%)	121 (57.9%)	
Sévérité de l'atrophie corticale globale			0.48
0-1	24 (49.0%)	106 (50.7%)	
2-3	25 (51.0%)	103 (49.3%)	
Absence de lacune	36 (73.5%)	114 (54.5%)	0.01
MBc			
Nombre total de MBc^a	1.00 (0.00-4.50)	1.00 (0.00-5.00)	0.59
Présence d'au moins 1 MBc	26 (53.1%)	117 (56.0%)	0.41
MBc strictement lobaire (0-1)	10 (20.4%)	18 (8.6%)	0.02
Présence d'HIC ancienne	17 (34.7%)	52 (24.6%)	0.11

Résultats des analyses bivariées. a: Médiane (interquartile range, Mann-Whitney test). Les valeurs de p sont en gras quand significatives. Abréviations : MBc, microbleeds cérébraux; HIC, hémorragie intracérébrale; SSc, sidérose superficielle corticale.

4.2.3.2. *Sidérose superficielle corticale et risque de récurrence hémorragique*

Durant une médiane de suivi de 6.67 ans (IQR 2.91 - 8.41), une récurrence d'HIC était observée chez 19 patients (8%). Les récurrences hémorragiques sont survenues en médiane 4.5 ans (IQR 0.5 - 6.7) après l'HIC initiale. Huit des 19 (42%) HIC récurrentes étaient lobaires. En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'HIC récurrente symptomatique étaient : la présence de SSc ($p < 0.001$) (Figure 8), la présence de macrohémorragie ancienne ($p = 0.02$), la présence de MBc strictement lobar (p=0.01) et la localisation lobar de l'HIC ($p = 0.04$). L'âge à la survenue de l'HIC initiale, l'utilisation d'antiplaquettaire ou d'anticoagulant, l'utilisation de statine, l'existence d'une démence préexistante, la présence de SSc, la présence d'une SSc focale, la localisation lobar de l'HIC et un score élevé d'hypersignaux de substance blanche n'ont pas été identifiés comme des facteurs de risque d'HIC récurrente ($p > 0.05$). En analyse multivariée, la présence de macrohémorragie ancienne (HR 2.67; IC 95% 0.83 - 18.49; $p = 0.08$) et la présence de MBc strictement lobaires (HR 2.8; IC 95% 0.86 - 5.51; $p = 0.1$) n'étaient pas associés à une récurrence d'HIC symptomatiques. Seuls les patients présentant une SSc sur l'IRM initiale avaient un risque significatif de récurrence hémorragique (Hazard Ratio (HR) 4.69; IC95% 1.49 - 14.71; $p = 0.008$). Chez les patients ayant une SSc disséminée, toutes les HIC récurrentes étaient de localisation lobar (Figure 9).



Patients at risk :	20	12	8	7	5	3
	238	196	186	172	149	116

Figure 8 : Sidérose superficielle corticale disséminée et récidence d'hémorragie intracérébrale symptomatique. Les lignes verte et bleue représentent respectivement les patients avec et sans sidérose superficielle disséminée.

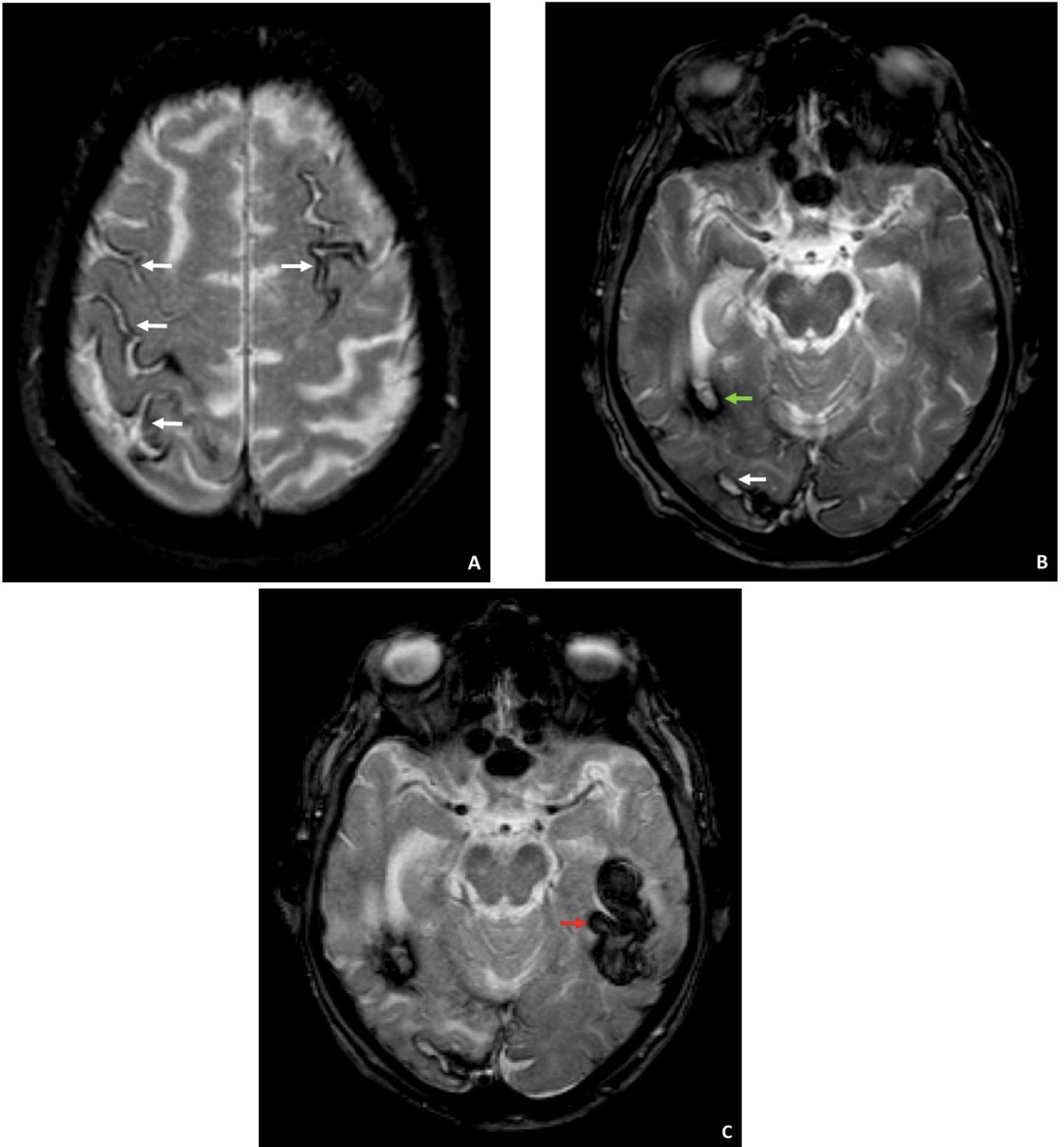


Figure 9 : Sidérose superficielle corticale disséminée et HIC récurrente. IRM coupes axiales, T2*GRE-MRI. A,B: sidérose superficielle corticale disséminée chez un homme de 67 ans (flèches blanches); B: l'HIC index (flèche verte). C: Nouvelle HIC symptomatique temporelle gauche 2 ans plus tard (flèche rouge).

4.2.4. Discussion

Dans une cohorte prospective de 258 patients survivant à une HIC et inclus de façon consécutive, nous avons mis en évidence qu'1 patient sur 5 avait de la SSc sur l'IRM réalisée à l'admission. En ce qui concerne les marqueurs cliniques, nous avons trouvé que la SSc était associée à un âge plus élevé, à l'existence d'une démence préexistante et à des antécédents d'HIC. Ces résultats suggèrent l'implication d'une AAC sous-jacente. De façon similaire, les marqueurs neuroradiologiques associés à la SSc tels que la localisation lobaire de l'HIC et un score d'hyperintensités de la substance blanche plus élevé étaient également en faveur de cette hypothèse. Ainsi, la SSc ne devrait pas être considérée comme un marqueur général de microangiopathie mais comme étant le signe de la présence d'une AAC.

A notre connaissance, la prévalence et les facteurs associés à la SSc dans une cohorte prospective de patients ayant une HIC spontanée n'avaient pas encore été rapportés. Les études qui se sont axées sur la SSc ont été principalement menées dans des cohortes qui ont inclus des patients ayant une AAC ou qui ont comparé des patients avec AAC à un groupe contrôle sélectionné ne permettant donc pas de comparaison avec nos résultats [83,92,97,117,118].

Afin d'éviter un raisonnement circulaire, nous avons étudié la localisation de l'HIC ainsi que les marqueurs individuels d'AAC plutôt que d'identifier les diagnostics cliniques d'AAC par le biais des critères de Boston qui restent imparfaits en l'absence de preuve histopathologique [6]. Nos résultats viennent renforcer des travaux antérieurs démontrant que la SSc est un marqueur hémorragique clé de l'AAC. Nous avons montré un lien fort entre la SSc et la démence préexistante ce qui appuie une étude antérieure menée au sein de notre groupe suggérant une prévalence plus

élevée de démence préexistante chez les patients ayant une HIC lobaire en raison de l'influence de l'AAC.[69]

Durant un long suivi médian d'environ 6 ans, 19 HIC récidivantes symptomatiques sont survenues. Nous avons montré que le seul facteur associé de façon indépendante à un risque augmenté de récurrence hémorragique était la présence de SSc disséminée sur l'IRM à l'admission. Ces résultats suggèrent que dans une population de patients survivant à une HIC, le risque de récurrence d'HIC est fortement associé à une AAC plutôt de forme évoluée. Comme montré précédemment au sein d'études rétrospectives, la SSc a été identifiée comme un signe de future HIC [91,118,119]. Seule une étude longitudinale, restreinte à des patients ayant une AAC, s'est focalisée sur la SSc et la survenue de récurrence d'HIC symptomatique précoce (dans les 6 mois suivant l'HIC index) [114]. De façon similaire, dans cette étude, seule la SSc disséminée a été identifiée comme un facteur prédictif significatif de récurrence hémorragique.

Ce travail comporte des forces notables. Il s'agit de la première étude qui s'est spécifiquement axée sur la SSc au sein d'une cohorte d'HIC spontanées ayant un design prospectif et rigoureux. La cohorte PITCH comporte l'avantage d'un recrutement hospitalier permettant un échantillon large, un recueil de données détaillé et standardisé avec peu d'informations manquantes notamment concernant les données IRM. Par ailleurs nous avons déjà démontré que les caractéristiques à l'admission des patients inclus dans la cohorte PITCH étaient comparable à celles d'un recrutement d'étude de population ce qui rassure quant à la validité externe de la cohorte PITCH [75]. Une autre force de ce travail est l'évaluation systématique des

données IRM par des évaluateurs entraînés et l'utilisation d'échelle validées concernant les marqueurs neuroradiologiques de microangiopathies.

Néanmoins, nous sommes conscients des limites de ce travail. En effet, malgré un suivi prolongé, seuls 19 évènements hémorragiques sont survenus. Nous avons pu sous-estimer le nombre de récurrence d'HIC notamment en raison du fait que les décès brutaux n'ont pas été considérés comme potentiellement liés à une HIC fatale. Cependant, il faut souligner que dans le Nord de la France, les patients présentant un déficit brutal avec coma décèdent rarement à leur domicile ou en maison de retraite car ils sont de manière générale transférés aux urgences. Par conséquent, seuls les cas présentant un décès d'emblée n'ont pas été pris en compte. Devant ce faible effectif de récurrences, nous ne pouvons pas exclure le risque de sur-ajustement dans les analyses multivariées de même que le manque de puissance statistique pour identifier des facteurs prédictifs indépendants. Nous ne pouvons pas exclure que nos modèles n'aient pas été ajustés sur de potentiels facteurs confondants. Cependant, en se basant sur les analyses univariées, notre modèle multivarié a pris en compte tous les facteurs prédictifs significatifs excepté la localisation lobaire en raison d'une colinéarité importante avec la SSc. Une autre limite de cette étude est que les résultats sont basés sur un seul centre hospitalier ce qui nécessitera à l'avenir une validation externe.

4.2.5. Conclusions de l'étude

Ces résultats apportent des preuves essentielles concernant le lien fort entre la SSc et l'AAC. Chez les patients survivant à une HIC spontanée, la SSc apparaît être un facteur neuroradiologique prédictif majeur de récurrence hémorragique. Ces marqueurs apportent des informations nouvelles sur l'évaluation du risque de récurrence

hémorragique avec un retentissement direct pour ce qui est de la pratique clinique et de la prise en charge des patients ayant eu une HIC. Dans la continuité des essais randomisés en cours tels que RESTART (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial, ISRCTN71907627), RESTART-Fr (NCT02966119) ou APACHE-AF (Apixaban versus Antiplatelet drugs after anticoagulation-associated intracerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation, NCT02565693), nos résultats peuvent permettre d'aider à stratifier le risque lié à la reprise des traitements antithrombotiques après une HIC. Des données longitudinales seront nécessaires pour étudier le rôle de la SSc dans le choix des décisions thérapeutiques.

4.2.6. Annexe 4 : article soumis

5. CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Nous avons mis en évidence qu'il existait un risque majeur de démence de novo chez les patients ayant une HIC. Les facteurs prédictifs de démence identifiés tels que la localisation lobaire ou la SSc suggèrent que la physiopathologie sous-jacente pourrait impliquer l'AAC. Ces conclusions ont une pertinence clinique immédiate dans la prise en charge des patients ayant eu une HIC et permettront d'informer de façon adéquate les patients et leurs aidants. Par ailleurs, nous avons également montré qu'au sein de la cohorte prospective PITCH, un patient sur cinq avait de la SSc sur l'IRM réalisée à l'admission. Nous avons également démontré sans a priori que les facteurs associés à la SSc témoignaient du lien fort entre ce marqueur radiologique et l'AAC. La SSc apparaît être un facteur neuroradiologique prédictif majeur de récurrence hémorragique. Ce marqueur apporte des informations nouvelles sur l'évaluation du risque de récurrence hémorragique avec un retentissement direct en termes de pratique clinique et de prise en charge des patients survivant à une HIC. Ce travail peut permettre non seulement d'aider à la stratification du risque lié à la reprise des traitements antithrombotiques après une HIC mais également de développer de nouvelles cibles thérapeutiques.

Dans le cadre de l'étude du pronostic à long terme des HIC spontanées, les perspectives de ce travail comportent 3 volets qui ont pour objectifs (i) d'approfondir nos connaissances sur la signification clinique de SSc ; (ii) de dépasser l'« hémophobie » en considérant les récurrences vasculaires en général ; et enfin (iii) de s'intéresser à l'impact de la reprise des traitements antithrombotiques dans le cadre d'un essai prospectif, randomisé multicentrique.

5.1. SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE ET RISQUE DE RECIDIVE HEMORRAGIQUE CHEZ LES PATIENTS AYANT UNE AAC : ETUDE MULTICENTRIQUE

Il s'agit d'une étude coordonnée par l'équipe du Prof. Greenberg au Massachusetts General Hospital à Boston dont l'objectif principal est d'explorer à plus large échelle l'association entre la SSc et le risque de récurrence hémorragique chez les patients ayant une AAC possible ou probable en regroupant les données de différentes cohortes à travers le monde. En effet, les patients ayant eu une HIC liée à l'AAC sont considérés comme à risque plus élevé de présenter des récurrences hémorragiques cérébrales. Ces récurrences hémorragiques constituent une complication majeure des HIC responsable d'une augmentation de la mortalité et du handicap post-HIC. Lors d'une collaboration antérieure avec le groupe de Boston, nous avons mis en évidence que la présence de MBc multiples à l'admission (versus pas de MBc) était associée à un risque de récurrence hémorragique cérébrale durant un suivi de 1-3 ans (Annexe 5). De façon intéressante, les analyses préliminaires ont montré que dans les modèles incluant la SSc, les MBc n'apparaissaient plus comme des facteurs prédictifs indépendants de récurrence hémorragique. Ce travail multicentrique incluant des cohortes prospectives ayant un design de qualité permettra donc d'augmenter la puissance de ces analyses et d'obtenir une estimation précise du risque de récurrence hémorragique cérébrale lié à la SSc. Dans ce projet, mon travail consiste en la préparation de la base des patients à inclure issus de la cohorte PITCH, l'interprétation des résultats et la révision du manuscrit.

5.2. EVALUATION DE LA BALANCE ISCHEMIE/HEMORRAGIE AU DECOURS DES HIC SPONTANÉES

Les patients ayant une HIC spontanée présentent fréquemment des facteurs de risque vasculaires tels que l'hypertension artérielle (47-66%), le tabac (41%) et le diabète (11-14%) ou encore l'âge [120,121]. Ces facteurs de risque favorisent la survenue de pathologies vasculaires telles que des accidents ischémiques cérébraux (14-23%), des cardiopathies ischémiques (8-21%), ou la fibrillation atriale (11-14%). Les patients ayant eu une HIC présentent donc un risque considérable de récurrences vasculaires ischémiques. Les AVC récidivants sont souvent responsables d'une mortalité plus élevée ou d'un handicap plus sévère en comparaison au premier événement [122]. Bien que la récurrence hémorragique cérébrale constitue une préoccupation majeure du neurologue vasculaire, les événements ischémiques (notamment l'accident ischémique cérébral et l'infarctus du myocarde) peuvent être au moins aussi fréquents après une HIC spontanée [30,123]. Ce travail réalisé dans le cadre de la thèse d'université du Dr Barbara Casolla, basé sur la cohorte PITCH, aura pour objectif (i) de déterminer l'incidence et la nature des événements vasculaires (à la fois ischémique et hémorragique, cérébral et extra-cérébral) sur une longue période de suivi d'environ 10 ans, (ii) d'identifier les facteurs prédictifs (démographiques, cliniques et radiologiques) de survenue d'événement vasculaire avec une attention particulière portée sur l'impact des traitements antithrombotiques et enfin (iii) de définir l'influence de la survenue d'événements vasculaires sur le pronostic à long terme (vital, fonctionnel et cognitif). Mon rôle dans ce travail porte sur le recueil des données, la préparation de la base de données, l'interprétation des résultats et la révision du manuscrit.

5.3. IMPACT DES TRAITEMENTS ANTITHROMBOTIQUES SUR LE PRONOSTIC DES HIC SPONTANÉES : ETUDE RESTART-FR

Il existe peu de données sur les risques de récurrence vasculaire (ischémique / hémorragique ; cérébral / extra-cérébral) chez le sous-groupe de patients ayant une HIC spontanée et des antécédents de pathologie vasculaire ischémique (accident ischémique cérébral, infarctus du myocarde). Pourtant, leur risque de récurrence d'évènement ischémique est par voie de conséquence plus important en l'absence de reprise d'un traitement antithrombotique. Parmi les individus ayant des antécédents de pathologie vasculaire ischémique, les traitements antiagrégants plaquettaires ont fait la preuve de leur efficacité : l'aspirine permet une réduction du risque absolu (i) de 8,2 % à 6,7% par an d'évènement vasculaire grave, (ii) de 2,5% à 2,1% par an d'AVC et (iii) de 5,3% à 4,3% par an de coronaropathie ischémique et ce malgré une augmentation non significative du risque de récurrence d'HIC [124]. Cependant, les patients avec HIC spontanée n'ont pas été inclus dans les essais contribuant à ces analyses [125]. Bien que les patients avec HIC spontanée soit exposé à un risque plus élevé de récurrence hémorragique cérébrale, il est fort probable que certains d'entre eux bénéficient également des antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire. Les biomarqueurs neuroradiologiques visibles en IRM pourraient aider à mieux définir de manière individuelle la balance bénéfico-risque de ces traitements.

L'essai en cours RESTART-Fr coordonné à Lille par le Prof. Charlotte Cordonnier (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial [RESTART]-France ; NCT02966119) permettra d'aborder cette problématique. Il s'agit d'une étude prospective, randomisée et multicentrique en ouvert avec évaluation du critère de jugement principal en aveugle du groupe de randomisation. Cette étude représente le volet français de l'étude (RESTART <http://www.RESTARTtrial.org>; ISRCTN71907627)

menée au Royaume-Uni par le Prof. Rustam Al-Shahi Salman de l'université d'Edimbourg. L'objectif est de comparer deux stratégies de prise en charge : prescription versus non prescription d'antiagrégants plaquettaires sur le risque de récurrence hémorragique cérébrale chez les patients ayant un antécédent d'HIC survenue sous antithrombotiques (anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires) prescrits pour la prévention d'un événement thromboembolique, sur une période de suivi de 2 ans. Ma contribution personnelle sera d'envisager l'implication du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg dans ce travail.

6. RÉFÉRENCES

1. Wiggins WS, Moody DM, Toole JF, Laster DW, Ball MR. Clinical and computerized tomographic study of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol.* 1978 Dec;35(12):832–3.
2. Furlan AJ, Whisnant JP, Elveback LR. The decreasing incidence of primary intracerebral hemorrhage: a population study. *Ann Neurol.* 1979 Apr;5(4):367–73.
3. Woo D, Sauerbeck LR, Kissela BM, Khoury JC, Szaflarski JP, Gebel J, et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. 2002 May;33(5):1190–5.
4. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, et al. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000 Jan 27;342(4):240–5.
5. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment. *Neurology.* 1998 Sep;51(3):690–4.
6. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology.* 2001 Feb 27;56(4):537–9.
7. Béjot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboule C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain.* 2013 Feb 13;136(2):658–64.
8. van Beijnum J, Lovelock CE, Cordonnier C, Rothwell PM, Klijn CJM, Al-Shahi Salman R, et al. Outcome after spontaneous and arteriovenous malformation-related intracerebral haemorrhage: population-based studies. *Brain.* 2009 Feb;132(Pt 2):537–43.
9. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, et al. Prediction of Functional Outcome in Patients With Primary Intracerebral

Hemorrhage: The FUNC Score. 2008 Jul 28;39(8):2304–9.

10. Fogelholm R, Nuutila M, Vuorela AL. Primary intracerebral haemorrhage in the Jyväskylä region, central Finland, 1985-89: incidence, case fatality rate, and functional outcome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992 Jul;55(7):546–52.
11. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. Elsevier Ltd; 2010 Feb 1;9(2):167–76.
12. Moon J-S, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):172–5.
13. Dowlatshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, Ali M, Lyden PL, Smith EE, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1238–44.
14. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. 1993 Jun 30;24(7):987–93.
15. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, Brun NC, Diringer MN, Mayer SA, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1175–81.
16. Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, Farrall AJ, Wardlaw JM, White PM, et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: population-based study. 2015 Feb;46(2):361–8.
17. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. 2001 Apr;32(4):891–7.

18. Demchuk AM, Dowlatshahi D, Rodriguez-Luna D, Molina CA, Blas YS, Dzialowski I, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2012 Apr;11(4):307–14.
19. Hemphill JC, Newman J, Zhao S, Johnston SC. Hospital usage of early do-not-resuscitate orders and outcome after intracerebral hemorrhage. 2004 May;35(5):1130–4.
20. Vermeer SES, Algra AA, Franke CLC, Koudstaal PJP, Rinkel GJEG. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002 Jul 22;59(2):205–9.
21. Fogelholm R. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005 Nov 1;76(11):1534–8.
22. Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006 Apr 24;66(8):1182–6.
23. Poon MTC, Fonville AF, Salman RA-S. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014 May 31;85(6):660–7.
24. Hansen BM, Nilsson OG, Anderson H, Norrving B, Säveland H, Lindgren A. Long term (13 years) prognosis after primary intracerebral haemorrhage: a prospective population based study of long term mortality, prognostic factors and causes of death. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013 Sep 30;84(10):1150–5.
25. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. 2013 Nov;44(11):3044–9.

26. Vibo R, Kõrv J, Roose M. One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia. *Eur J Neurol.* 2007 Apr;14(4):435–9.
27. Marini C, Totaro R, De Santis F, Ciancarelli I, Baldassarre M, Carolei A. Stroke in young adults in the community-based L'Aquila registry: incidence and prognosis. 2001 Jan;32(1):52–6.
28. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi C, Araya F, et al. Incidence, 30-day case-fatality rate, and prognosis of stroke in Iquique, Chile: a 2-year community-based prospective study (PISCIS project). *Lancet.* 2005 Jul;365(9478):2206–15.
29. Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, Moro CHC, Costa G, Amaral CH, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2009 Jul;80(7):755–61.
30. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2001 Mar 27;56(6):773–7.
31. Hackett ML, Anderson CS, Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) Study Group. Frequency, management, and predictors of abnormal mood after stroke: the Auckland Regional Community Stroke (ARCOS) study, 2002 to 2003. 2006 Aug;37(8):2123–8.
32. Christensen MC, Mayer SA, Ferran J-M, Kissela B. Depressed mood after intracerebral hemorrhage: the FAST trial. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27(4):353–60.
33. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov;4(11):752–9.
34. Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, Pondal M, Vivancos J, Del Ser T. Poststroke dementia : clinical features and risk factors. 2000

Jul;31(7):1494–501.

35. Henon H, Durieu I, Guerouaou D, Lebert F, Pasquier F, Leys D. Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline. *Neurology*. 2001 Oct 9;57(7):1216–22.
36. Madureira S, Guerreiro M, Ferro JM. Dementia and cognitive impairment three months after stroke. *Eur J Neurol*. 2001 Nov;8(6):621–7.
37. Altieri M, Di Piero V, Pasquini M, Gasparini M, Vanacore N, Vicenzini E, et al. Delayed poststroke dementia: a 4-year follow-up study. *Neurology*. 2004 Jun 22;62(12):2193–7.
38. Tang WK, Chan SSM, Chiu HFK, Ungvari GS, Wong KS, Kwok TCY, et al. Frequency and determinants of poststroke dementia in Chinese. 2004 Feb 26;35(4):930–5.
39. de Koning I, van Kooten F, Koudstaal PJ, Dippel DWJ. Diagnostic value of the Rotterdam-CAMCOG in post-stroke dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005 Feb;76(2):263–5.
40. Ihle-Hansen H, Thommessen B, Bruun Wyller T, Engedal K, Øksengård AR, Stenset V, et al. Incidence and subtypes of MCI and dementia 1 year after first-ever stroke in patients without pre-existing cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* [Internet]. 2011;32(6):401–7.
41. Douiri A, Rudd AG, Wolfe CDA. Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995-2010. 2013 Jan;44(1):138–45.
42. Garcia PY, Roussel M, Bugnicourt JM, Lamy C, Canaple S, Peltier J, et al. Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013 Jan;22(1):80–6.
43. Nakase T, Sasaki M, Yoshioka S, Ikeda Y, Suzuki A. Risk of cognitive impairment in acute phase of intracerebral haemorrhage. *Int J Stroke*. 2013

Jun;8(4):E15.

44. Koivunen RJ, Harno H, Tatlisumak T, Putaala J. Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand*. 2015 Jan 30;132(3):179–84.
45. Nys GMS, van Zandvoort MJE, de Kort PLM, Jansen BPW, de Haan EHF, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):408–16.
46. Cordonnier C. Relations entre hémorragies cérébrales et déclin cognitif. 159p. Thèse de doctorat, Discipline: Neurosciences. Université du Droit et de la Santé; Lille ; 2007. n°2007LIL2S033.
47. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. 1988 May;19(5):604–7.
48. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81–4.
49. The National Institute of Neurological Disorders, Group SR-PSS. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
50. Jorm AF, Korten AE. A method for calculating projected increases in the number of dementia sufferers. *Aust N Z J Psychiatry*. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 1988 Jun;22(2):183–9.
51. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989 Nov;19(4):1015–22.
52. Jorm AF, Scott R, Cullen JS, MacKinnon AJ. Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening

- test for dementia. *Psychol Med.* 1991 Aug;21(3):785–90.
53. Jorm AF, Christensen H, Henderson AS, Jacomb PA, Korten AE, Mackinnon A. Informant ratings of cognitive decline of elderly people: relationship to longitudinal change on cognitive tests. *Age Ageing.* 1996 Mar;25(2):125–9.
 54. Mulligan R, Mackinnon A, Henderson S. Screening tests and diagnosis of dementia. *Lancet.* 1996 Aug 10;348(9024):413.
 55. Folstein MFM, Folstein SES, McHugh PRP. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975 Oct 31;12(3):189–98.
 56. Mulligan R, Mackinnon A, Jorm AF, Giannakopoulos P, Michel JP. A comparison of alternative methods of screening for dementia in clinical settings. *Arch Neurol.* 1996 Jun;53(6):532–6.
 57. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med.* 1994 Feb;24(1):145–53.
 58. Leys D, Pruvo JP, Petit H, Gaudet Y, Clarisse J. [Alzheimer's disease. Statistical analysis of CT scanner data]. *Rev Neurol (Paris).* 1989;145(2):134–9.
 59. Blennow K, Wallin A, Uhlemann C, Gottfries CG. White-matter lesions on CT in Alzheimer patients: relation to clinical symptomatology and vascular factors. *Acta Neurol Scand.* 1991 Mar;83(3):187–93.
 60. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. 1996 Aug;27(8):1304–5.
 61. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol.* 1996;36(5):268–72.

62. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351–6.
63. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CLM, et al. Improving Interrater Agreement About Brain Microbleeds: Development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). 2008 Dec 29;40(1):94–9.
64. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain.* 2015 Jul 23;138(8):2126–39.
65. Mahoney F, Barthel D. Functional evaluation: The Barthel index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61–5.
66. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J. Etalonnage français du MMS version GRECO. de neuropsychologie R, editor. *Revue de neuropsychologie.* 2003;13:209–36.
67. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001380.
68. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Elsevier Ltd; 2009 Nov 1;8(11):1006–18.
69. Cordonnier C, Leys D, Dumont F, Deramecourt V, Bordet R, Pasquier F, et al. What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain.* 2010 Oct 28;133(11):3281–9.
70. Smith EE, Gurol ME, Eng JA, Engel CR, Nguyen TN, Rosand J, et al. White matter lesions, cognition, and recurrent hemorrhage in lobar intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2004 Nov 9;63(9):1606–12.

71. Viswanathan A, Patel P, Rahman R, Nandigam RNK, Kinnecom C, Bracoud L, et al. Tissue microstructural changes are independently associated with cognitive impairment in cerebral amyloid angiopathy. 2008 Jul;39(7):1988–92.
72. Murao K, Rossi C, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage and cognitive decline. *Rev Neurol (Paris)*. 2013 Oct;169(10):772–8.
73. Tveiten A, Ljøstad U, Mygland Å, Naess H. Functioning of long-term survivors of first-ever intracerebral hemorrhage. *Acta Neurol Scand [Internet]*. 2013 Sep 20;129(4):269–75.
74. Benedictus MR, Hochart A, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, van der Flier WM, et al. Prognostic Factors for Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. 2015 Oct;46(10):2773–8.
75. Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune JP, Garrigue D, et al. Intra-cerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neurol*. 2009 Mar 6;256(2):198–202.
76. Elm von E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007 Oct 20;370(9596):1453–7.
77. Dannenberg S, Scheitz JF, Rozanski M, Erdur H, Brunecker P, Werring DJ, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. 2014 Oct;45(10):2900–5.
78. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards. 2006 Aug 17;37(9):2220–41.
79. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations

from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. 2011. pp. 263–9.

80. Prentice RL, Kalbfleisch JD, Peterson AV, Flournoy N, Farewell VT, Breslow NE. The analysis of failure times in the presence of competing risks. *Biometrics*. 1978 Nov 30;34(4):541–54.
81. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J Am Stat Assoc*. 1999;94:496–509.
82. Pendlebury ST, Chen P-J, Bull L, Silver L, Mehta Z, Rothwell PM, et al. Methodological factors in determining rates of dementia in transient ischemic attack and stroke: (I) impact of baseline selection bias. 2015 Mar;46(3):641–6.
83. Wollenweber FA, Buerger K, Mueller C, Ertl-Wagner B, Malik R, Dichgans M, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in patients with cognitive impairment. *J Neurol*. 2013 Nov 13;261(2):277–82.
84. Zonneveld HI, Goos JDC, Wattjes MP, Prins ND, Scheltens P, van der Flier WM, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in a memory clinic population. *Neurology*. 2014 Feb 24;82(8):698–704.
85. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 2015 Nov 30;85(22):1930–6.
86. Thal DR, Grinberg LT, Attems J. Vascular dementia: different forms of vessel disorders contribute to the development of dementia in the elderly brain. *Exp Gerontol*. 2012 Nov;47(11):816–24.
87. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2016 Jul;15(8):820–9.
88. Biffi A, Bailey D, Anderson CD, Ayres AM, Gurol EM, Greenberg SM, et al. Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral

- Hemorrhage. *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1;73(8):969.
89. Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, Miller GM, Piepgras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology.* 2006 Apr 25;66(8):1144–52.
 90. Charidimou A, Law R, Werring D. Amyloid "spells" trouble. *The Lancet.* Elsevier Ltd; 2012 Nov 3;380(9853):1620.
 91. Linn J, Wollenweber FA, Lummel N, Bochmann K, Pfefferkorn T, Gschwendtner A, et al. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol.* Springer-Verlag; 2013 Jan;260(1):176–81.
 92. Charidimou A, Peeters AP, Jäger R, Fox Z, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2013 Nov 5;81(19):1666–73.
 93. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology.* 1996 Jun;46(6):1751–4.
 94. Haacke EM, Xu Y, Cheng Y-CN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med.* 2004 Sep;52(3):612–8.
 95. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol.* 2008 Jul;15(7):895–900.
 96. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology.* 2010 Mar 16;74(11):893–9.
 97. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010 Apr 26;74(17):1346–50.
 98. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* American Heart Association, Inc; 2014

Apr;45(4):1151–3.

99. Goulenok T, Klein I, Mazighi M, Messika-Zeitoun D, Alexandra JF, Mourvillier B, et al. Infective endocarditis with symptomatic cerebral complications: contribution of cerebral magnetic resonance imaging. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(4):327–36.
100. Cuvinciuc V, Viguier A, Calviere L, Raposo N, Larrue V, Cognard C, et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Neuroradiology.* 2010 Sep;31(8):1355–62.
101. Beitzke M, Enzinger C, Wunsch G, Asslaber M, Gattringer T, Fazekas F. Contribution of convexal subarachnoid hemorrhage to disease progression in cerebral amyloid angiopathy. 2015 Jun;46(6):1533–40.
102. Field DK, Kleinig TJ. Aura attacks from acute convexity subarachnoid haemorrhage not due to cerebral amyloid angiopathy. *Cephalalgia.* SAGE PublicationsUK; 2011 Feb;31(3):368–71.
103. Geraldes R, Sousa PR, Fonseca AC, Falcão F, Canhão P, Pinho e Melo T. Nontraumatic convexity subarachnoid hemorrhage: different etiologies and outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* Elsevier; 2014 Jan;23(1):e23–30.
104. Linn J, Herms J, Dichgans M, Bruckmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid Hemosiderosis and Superficial Cortical Hemosiderosis in Cerebral Amyloid Angiopathy. *American Journal of Neuroradiology.* 2008 Jan 1;29(1):184–6.
105. Oehmichen M, Raff G. Timing of cortical contusion. Correlation between histomorphologic alterations and post-traumatic interval. *Z Rechtsmed.* 1980 Jan;84(2):79–94.
106. Koeppen AH, Barron KD. Superficial siderosis of the central nervous system. A histological, histochemical and chemical study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971 Jul;30(3):448–69.

107. Koeppe AH, Michael SC, Li D, Chen Z, Cusack MJ, Gibson WM, et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* Springer-Verlag; 2008 Oct;116(4):371–82.
108. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology.* 2009 Jul 21;73(3):202–5.
109. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2008 Apr 1;70(14):1208–14.
110. Shoamanesh A, Martinez-Ramirez S, Oliveira-Filho J, Reijmer Y, Falcone GJ, Ayres A, et al. Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2014 Nov 11;83(20):1838–43.
111. Na HK, Park J-H, Kim J-H, Kim HJ, Kim ST, Werring DJ, et al. Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. *Neurology.* 2015 Feb 24;84(8):849–55.
112. Katoh M, Yoshino M, Asaoka K, Aoki T, Imamura H, Kashiwazaki D, et al. A restricted subarachnoid hemorrhage in the cortical sulcus in cerebral amyloid angiopathy: could it be a warning sign? *Surg Neurol.* Elsevier; 2007 Oct;68(4):457–60.
113. Profice P, Pilato F, Marca Della G, Colosimo C, Gaudino S, Arena V, et al. Recurrent subarachnoid bleeding and superficial siderosis in a patient with histopathologically proven cerebral amyloid angiopathy. *Case Rep Neurol.* Karger Publishers; 2011 May;3(2):124–8.
114. Roongpiboonsopit D, Charidimou A, William CM, Lauer A, Falcone GJ, Martinez-Ramirez S, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage. *Neurology [Internet].* 2016 Oct 31;87(18):1863–70.
115. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Jessel MJ, Roongpiboonsopit D, Ayres A, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in

- cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017 Apr 24;88(17):1607–14.
116. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010 Aug 24;75(8):693–8.
 117. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, Gesierich B, Achmüller M, Jouvent E, et al. Cortical Superficial Siderosis in Different Types of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2017 May;48(5):1404–7.
 118. Charidimou A, Jäger RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):626–32.
 119. Ni J, Auriel E, Jindal J, Ayres A, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, et al. The characteristics of superficial siderosis and convexity subarachnoid hemorrhage and clinical relevance in suspected cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(5-6):278–86.
 120. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, Snider R, Rosand J, Greenberg SM, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):206–9.
 121. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. 2009 Jun;40(6):2068–72.
 122. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CDA. Cause of Stroke Recurrence Is Multifactorial. *Stroke*. 2003 Jun 1;34(6):1457–63.
 123. Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage. 2000 Jan;31(1):123–7.
 124. Collaboration ATA. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2009 May 30;373(9678):1849–60.

125. Flynn RWV, MacDonald TM, Murray GD, MacWalter RS, Doney ASF. Prescribing Antiplatelet Medicine and Subsequent Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2010 Oct 25;41(11):2606–11.