



**HAL**  
open science

# Pronostic vasculaire au long cours des patients après une hémorragie intracérébrale

Barbara Casolla

► **To cite this version:**

Barbara Casolla. Pronostic vasculaire au long cours des patients après une hémorragie intracérébrale. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2019. Français. NNT : 2019LILUS026 . tel-02506432

**HAL Id: tel-02506432**

**<https://theses.hal.science/tel-02506432v1>**

Submitted on 12 Mar 2020

**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 2018-2019

**THESE**

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

**PRONOSTIC VASCULAIRE AU LONG COURS DES PATIENTS  
APRES UNE  
HEMORRAGIE INTRACEREBRALE**

**Spécialité : Neurosciences**

Soutenue publiquement  
Le 5 Novembre 2019

Par **Barbara Casolla**

JURY

Examineurs :

Prof. Didier LEYS – Lille  
Prof. Karin Klijn – Nijmegen

Rapporteurs :

Prof. Sonia ALAMOWITCH – Paris VI  
Prof. Yannick BEJOT – Dijon

Directrice de thèse :

Dr. Hilde Henon – Lille

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 Docteur Hilde Hénon,

Je te remercie d'avoir accepté le rôle de directrice de cette thèse. Ton expérience, ton sens clinique et ta passion pour la neurologie vasculaire a été et restera toujours pour moi une source d'inspiration. J'ai eu la chance de travailler avec toi en clinique comme dans le domaine de la recherche et je garderai précieusement le bagage de connaissances et compétences que tu m'as transmis.

Monsieur le Professeur Yannick Béjot,

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.

Madame le Professeur Sonia Alamowitch,

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 de votre présence ce jour pour juger ce travail. Vous représentez un pilier de mon parcours de formation en tant que neurologue vasculaire et je vous suis reconnaissante pour votre accompagnement, votre enthousiasme et vos encouragements. Vos enseignements ont pour moi une valeur inestimable.

Professor Karin Klijn,

I am really honored and grateful that you have accepted to review my thesis. I am sure that your comments and remarks will add an important value to this work and will be a source of inspiration for my future path in clinical research.

Je souhaite aussi remercier :

Toute l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille et en particulier, Maeva et Julien, pour m'avoir accueillie tout au long de ce parcours, pour votre soutien pendant les moments difficiles et pour m'avoir donné les outils méthodologiques qui ont été indispensables pour la rédaction de cette recherche. Merci pour les beaux liens personnels que nous avons construit pendant ces dernières années et que j'espère nous garderions à vie.

Le « stroke team » de la Neurologie B, Nelly Dequatre, Marie Bodenant, Lucie Della Schiava, Marco Pasi et François Caparros. Merci pour le soutien et pour les enseignements (professionnels et personnels) que j'ai appris à vos côtés. Merci à Maryse, Julie, Florence et Violaine, pour votre aide constante.

Toute l'équipe INSERM U1171, et en particulier, le Professeur Régis Bordet, et l'équipe du Bloody Friday, Vincent Berezowski, Maud Petrault, Thavarak Ouk, Laurent Puy. Merci pour nos échanges enrichissants, pour votre soutien et pour votre disponibilité.

Serafino, depuis toujours tu es mon principal supporteur, ta présence inconditionnée et tes conseils ont été indispensables. Merci pour être las à tous moments, y compris pendant les insomnies, avec ta bonne humeur, tes attentions et ton amour.

Mes parents et ma petite sœur Giulia, pour leur présence constante et leur soutien. Ma mère pour son écoute, son attention et ses voyages à Lille pour être à mes côtés pendant les moments difficiles, mon père pour sa présence, ses conseils et sa sagesse et ma petite sœur Giulia, merci pour tes énergies positives, pour ta patience et, bien sûr, pour ta contribution à l'iconographie de mon papier !

Luana, merci pour être là à tout moment, à l'écoute. Merci pour tes précieux conseils, tes critiques et tes paroles, toujours rassurantes.

Mon ami d'enfance, Lorenzo, mes amies Sofia et Viola, et les « menti bacate », les « Dapprima Lento » et les amis « khachapuri ». Merci d'être toujours à mes côtés, avec une amitié toujours aussi solide au fil du temps et malgré notre distance.

Les amis réanimateurs lillois, Juliette, Arthur et Raphael, merci pour votre accueil, votre présence, pour les beaux moments et pour vos précieux conseils.

Un remerciement particulier à mon Mentor, le Professeur Charlotte Cordonnier, je vous remercie pour votre encadrement et votre accompagnement tout au long de ce parcours, pour votre soutien et votre rigueur qui m'ont permis d'avancer malgré les moments difficiles.

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION GENERALE</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1 MORTALITE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE</b> .....	<b>15</b>
1.1.1 Mortalité à court terme .....	15
1.1.2 Mortalité à long terme.....	17
<b>1.2 PRONOSTIC FONCTIONNEL</b> .....	<b>18</b>
<b>1.3 RECIDIVES VASCULAIRES</b> .....	<b>19</b>
<b>2. OBJECTIFS DE LA THESE</b> .....	<b>21</b>
<b>3. METHODOLOGIE GENERALE DE LA COHORTE PITCH</b> .....	<b>22</b>
<b>3.1 RECRUTEMENT DE LA POPULATION</b> .....	<b>22</b>
<b>3.2 FACTEURS DE RISQUE, ANTECEDENTS ET CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES</b> .....	<b>22</b>
<b>3.3 EVALUATION CLINICO-BIOLOGIQUE A L'ADMISSION ET A LA SORTIE</b> .....	<b>24</b>
<b>3.4 DONNEES NEURORADIOLOGIQUES</b> .....	<b>25</b>
<b>3.5 SUIVI DES PATIENTS</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6 ETHIQUE</b> .....	<b>28</b>
<b>4. RECIDIVES VASCULAIRES APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE</b> .....	<b>29</b>
<b>4.1 INTRODUCTION</b> .....	<b>29</b>
4.1.1 Évènements vasculaires ischémiques et hémorragiques cérébraux .....	30
4.1.2 Influence des antithrombotiques sur le risque de récives vasculaires cérébrales.....	32
4.1.3 Évènements vasculaires extra-cérébraux .....	34
<b>4.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE</b> .....	<b>34</b>
<b>4.3 PATIENTS ET METHODE</b> .....	<b>34</b>
4.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	34
4.3.2 Évaluation clinico-biologique initiale .....	34
4.3.3 Évaluation radiologique .....	35
4.3.4 Suivi clinique .....	35
4.3.5 Définition des évènements vasculaires .....	36
4.3.6 Analyses statistiques.....	40
<b>4.4 RESULTATS</b> .....	<b>42</b>
4.4.1 Population d'étude .....	42
4.4.2 Incidence cumulée des évènements vasculaires et traitements au cours du suivi .....	44
4.4.3 Incidence cumulée des évènements vasculaires cérébraux .....	46
4.4.4 Incidence cumulée des évènements vasculaires cérébraux en fonction de la localisation .....	47
4.4.5 Incidence cumulée des évènements extra-cérébraux .....	49
4.4.6 Incidence cumulée des évènements ischémiques majeurs .....	50
4.4.7 Incidence cumulée des évènements hémorragiques majeurs .....	51
4.4.8 Impact sur le pronostic .....	51
4.4.9 Impact de la localisation de l'hémorragie.....	52
4.4.10 Facteurs prédictifs des évènements vasculaires.....	54
<b>4.5 DISCUSSION</b> .....	<b>57</b>
<b>4.6 CONCLUSIONS DE L'ETUDE</b> .....	<b>59</b>
<b>4.7 ARTICLE ORIGINAL : ANNEXE 1</b> .....	<b>60</b>
<b>4.8 CORRESPONDANCE : ANNEXE 2</b> .....	<b>60</b>

<b>5. MARQUEURS D'IMAGERIE DES RECIDIVES VASCULAIRES CEREBRALES.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1 LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE ET LE RISQUE D'HEMORRAGIE INTRACEREBRALE ...</b>	<b>62</b>
5.1.1. Introduction générale .....	62
5.1.2. Objectif de l'étude .....	65
5.1.3 Patients, critères d'inclusion et d'exclusion.....	65
5.1.4 Données clinico-biologiques à l'admission .....	65
5.1.5 Évaluation radiologique .....	66
5.1.6 Suivi clinique .....	67
5.1.7 Analyses statistiques.....	67
5.1.8 Résultats .....	68
5.1.9 Discussion .....	74
5.1.10 Conclusions de l'étude.....	76
5.1.11 Publication originale : Annexe 3 .....	76
<b>5.2 MICROHEMORRAGIES ET RISQUE DE RECIDIVE VASCULAIRE CEREBRALE .....</b>	<b>77</b>
5.2.1 Que représentent les microhémorragies cérébrales ? .....	77
5.2.1.1 Potentiels mécanismes physiopathologiques des microhémorragies cérébrales.....	78
5.2.2 Microhémorragies et risque de récurrence hémorragique cérébrales : une méta-analyse de la littérature.....	82
5.2.2.1 Objectifs de l'étude.....	82
5.2.2.2 Méthodes et analyses statistiques.....	82
5.2.2.3 Résultats.....	84
5.2.2.4 Discussion.....	92
5.2.2.5 Conclusions de l'étude .....	94
5.2.3 Publications originales : Annexe 4 et 5 .....	94
<b>6. CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>95</b>
<b>6.1 VALIDATION DES CRITERES D'EDINBURGH D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE AU SEIN DE LA COHORTE PITCH .....</b>	<b>96</b>
<b>6.2 ETUDE CLINIQUE RANDOMISEE A3ICH .....</b>	<b>97</b>
<b>6.3 CONSORTIUM INTERNATIONAL COCROACH.....</b>	<b>98</b>
<b>7. REFERENCES .....</b>	<b>100</b>
<b>8. ANNEXES.....</b>	<b>111</b>
<b>8.1 ANNEXE 1 - FIVE-YEARS RISK OF MAJOR ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC EVENTS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE. ....</b>	<b>111</b>
<b>8.2 ANNEXE 2 - FIVE-YEARS RISK OF MAJOR ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC EVENTS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: AUTHOR'S RESPONSE.....</b>	<b>111</b>
<b>8.3 ANNEXE 3 - CORTICAL SUPERFICIAL SIDEROSIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY.....</b>	<b>111</b>
<b>8.4 ANNEXE 4 - CEREBRAL MICROBLEEDS: BEYOND THE MACROSCOPE. ....</b>	<b>111</b>
<b>8.5 ANNEXE 5 - BRAIN HEMORRHAGE RECURRENCE, SMALL VESSEL DISEASE TYPE, AND CEREBRAL MICROBLEEDS: A META-ANALYSIS. ....</b>	<b>111</b>



## Résumé

### **Titre : Pronostic vasculaire au long cours des patients après une hémorragie intracérébrale**

**Contexte** : Les hémorragies intracérébrales spontanées (HIC) présentent une mortalité élevée et un pronostic fonctionnel sombre. Les survivants sont à haut risque d'évènements vasculaires majeurs mais les données concernant le pronostic au long terme des HIC sont limitées. L'objectif principal de ce travail était d'étudier le pronostic vasculaire cérébral et extra-cérébral au long cours.

**Méthodes** : Nous avons inclus les patients de la cohorte prospective et observationnelle PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage), qui a recruté 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 des évènements vasculaires majeurs, ischémiques et hémorragiques, ainsi que leurs facteurs prédictifs cliniques et neuroradiologiques ; (ii) la prévalence de la sidérose superficielle corticale (SSc) et les facteurs cliniques et radiologiques associés ; (iii) l'impact des microhémorragies cérébrales sur le risque de récurrence hémorragique.

**Résultats** : Nous avons mis en évidence qu'il existait un risque élevé d'évènements vasculaires majeurs, cérébraux et extra-cérébraux, chez les patients ayant souffert d'une HIC. Au long cours, le risque d'évènements ischémiques dépasse le risque hémorragique, en particulier chez les patients avec une hémorragie profonde. Concernant le risque hémorragique cérébral, nous avons montré qu'au sein de notre cohorte, un patient sur cinq avait de la SSc sur l'IRM cérébrale réalisée à l'admission et que la présence de SSc est un facteur neuroradiologique prédictif majeur de récurrence hémorragique, suggérant l'implication de l'angiopathie amyloïde cérébrale. Un nombre élevé de microhémorragies cérébrales est par ailleurs associé à un risque de récurrence hémorragique plus importante.

**Conclusion** : Les résultats de ce travail ont un impact clinique important, ils suggèrent l'indication d'un suivi au long cours et multidisciplinaire des patients ayant présenté une HIC. Ils apportent des informations nouvelles sur le risque extra-cérébral et sur les prédicteurs de récurrence hémorragique.

**Mots clés :** Hémorragie cérébrale, évènements vasculaires majeurs, études de cohorte, sidérose superficielle corticale, microhémorragies cérébrales.

## **Abstract**

**Title:** Long term vascular prognosis after intracerebral haemorrhage

**Background:** Spontaneous (non-traumatic) intracerebral hemorrhage (ICH) is the most dramatic type of stroke being responsible for the majority of mortality and stroke-related disability. Survivors are at high risk of major vascular events, nevertheless, data on long-term prognosis after ICH are scarce. The main objective was to study long term cerebral and extra-cerebral vascular prognosis after ICH.

**Methods:** We included patients from the PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage) cohort which is a prospective and observational study that included consecutive adults admitted at the Lille University Hospital for spontaneous ICH between 2004 and 2009. We aimed to determine (i) cumulative incidence of major ischemic and hemorrhagic vascular events and their clinical and radiological predictors; (ii) the prevalence of cortical superficial siderosis (cSS) and its associated factors; (iii) the impact of cerebral microbleeds on ICH recurrence.

**Results:** We showed that ICH survivors are at high risk of major cerebral and extra-cerebral vascular events. Ischemic risk overwhelmed the hemorrhagic one on long term, particularly in deep index ICH. Concerning recurrent ICH, we found that in our cohort, one out of five patients had cSS on baseline MRI and its presence was a strong predictor of recurrent ICH, suggesting the implication of underlying cerebral amyloid angiopathy. Global burden of microbleeds was also associated with higher rate of ICH recurrence.

**Conclusion:** These findings have immediate clinical relevance and suggest that ICH survivors should benefit of a long-term and multidisciplinary follow-up. These results may also provide additional information on the risk of major ischemic and hemorrhagic events after ICH and on radiological predictors of recurrence risk.

**Keywords:** Intracerebral haemorrhage, major vascular events, cohort study, cortical superficial siderosis, cerebral microbleeds.

## Publications issues de la Thèse

1. **Casolla B**, Moulin S, Kyheng M, Hénon H, Labreuche J, Leys D, Bauters C, Cordonnier C. Five-years risk of major ischemic and hemorrhagic events after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2019 May;50(5):1100-1107 (IF 6.082).
2. **Casolla B**, Cordonnier C. Five-years risk of major ischemic and hemorrhagic events after intracerebral hemorrhage: author's response. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):e234 (IF 6.082).
3. Moulin S, **Casolla B**, Kuchcinski G, Boulouis G, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Cortical superficial siderosis: A prospective cohort study. *Neurology*. 2018 Jul 10;91(2):e132-e138 (IF 8.055).
4. Pétrault M, **Casolla B**, Ouk T, Cordonnier C, Bérézowski V. Cerebral microbleeds: Beyond the microscope. *Int J Stroke*. 2019 Feb 12:1747493019830594 (IF 4.029).
5. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, Baron JC, Hernandez-Guillamon M, Montaner J, **Casolla B**, Gregoire SM, Kang DW, Kim JS, Naka H, Smith EE, Viswanathan A, Jäger HR, Al-Shahi Salman R, Greenberg SM, Cordonnier C, Werring DJ. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):820-829 (IF 8.055).

# 1. INTRODUCTION GENERALE

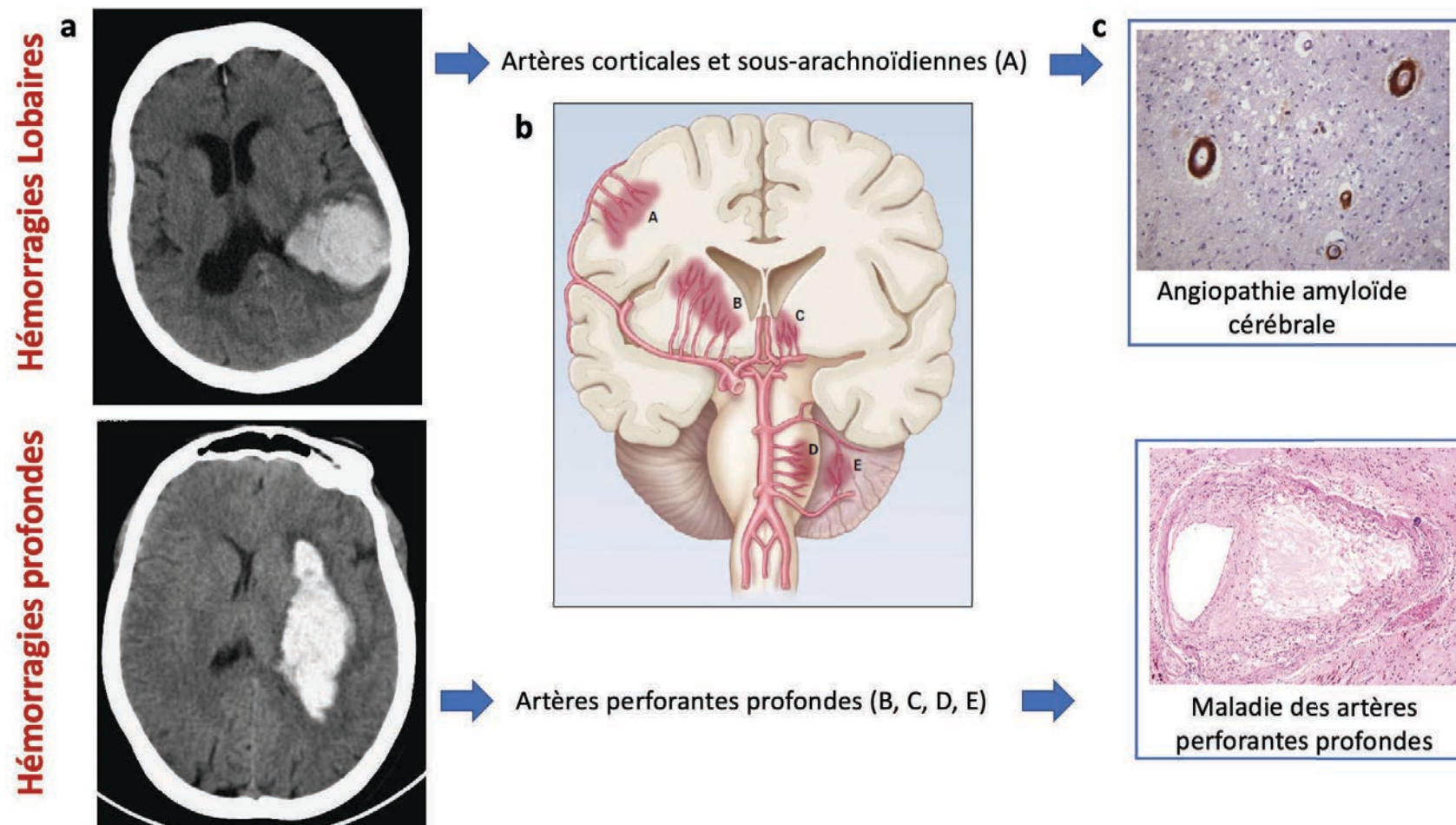
Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) occupent une place importante en matière de santé publique. Ils sont fréquents (2400 nouveaux AVC chaque année pour un million d'habitants) et graves (1<sup>ère</sup> cause de handicap physique acquis de l'adulte, 2<sup>ème</sup> cause de démence et 3<sup>ème</sup> cause de mortalité). Les hémorragies intracérébrales non traumatiques ne représentent que 11 à 22% des AVC dans les pays occidentaux<sup>1</sup>, mais elles sont responsables de la moitié des décès liés aux AVC et de 47 millions (42%) d'années de vie ajustées sur le facteur invalidité, en anglais appelées « disability-adjusted life years » ou « DALYs »<sup>2</sup>. Une hémorragie cérébrale est le résultat d'une rupture artérielle qui entraîne une collection focale de sang au sein du parenchyme cérébral, elles sont classées en fonction leur étiologie. La présence d'anomalies macrovasculaires ou tissulaires, comme les malformations vasculaires, les tumeurs, les thromboses veineuses cérébrales, ainsi que différents types de maladies inflammatoires ou infectieuses, classifie l'hémorragie comme « secondaire »<sup>3</sup>. Dans cette thèse, nous étudions les hémorragies cérébrales non traumatiques appelées historiquement « primaires/primitives » ou « spontanées », c'est-à-dire sans évidence d'anomalie macrovasculaire ou tissulaire sous-jacente. Ces hémorragies intracérébrales non traumatiques « spontanées » (HIC), surviennent suite à la rupture des petites artères, artérioles et capillaires : les petits vaisseaux impliqués dans les HIC sont touchés par différents types de microangiopathies en fonction de leur localisation, profonde ou corticale. La localisation de l'HIC oriente sur la typologie de la microangiopathie sous-jacente (Figure 1). Sur le plan clinique et physiopathologique, nous distinguons les HIC localisées dans les régions profondes du cerveau, qui touchent préférentiellement le pont, le putamen, le noyau caudé et le thalamus, et qui sont le résultat de la rupture des artères perforantes profondes. Ces petites artères profondes, qui se caractérisent par un diamètre entre 50 et 400 µm, sont touchées par une microangiopathie souvent appelée « maladie des petites artères », favorisée par l'âge, l'hypertension artérielle et le diabète<sup>4</sup>. La maladie de petites artères s'exprime avec le dépôt progressif de matériel fibrinoïde et un rétrécissement conséquent de la lumière des vaisseaux, un processus appelé sur le plan histologique lipohyalinose ou artériolosclérose (figure 1c), qui induit des phénomènes occlusifs et hémorragiques. En revanche, les artérioles perforantes de petit et moyen calibre, présentes dans le cortex cérébral et au niveau des

leptoméninges, sont atteintes d'une vasculopathie secondaire au dépôt progressif de protéine amyloïde A $\beta$ , appelée angiopathie amyloïde cérébrale (AAC)<sup>5,6</sup>, qui est associée à une localisation lobaire des HIC (Figure 1 c). L'accumulation progressive de la protéine amyloïde A $\beta$  dans la paroi des artères de petit et moyen calibre, localisées au niveau cortical, entraîne à la fois une expression hémorragique, consécutive à la dilatation de la paroi artérielle et à sa fragmentation focale, et une expression ischémique, secondaire à un épaississement progressif de la paroi artérielle et à une perte de vasoréactivité<sup>7</sup>.

L'identification de la microangiopathie sous-jacente représente un enjeu majeur car l'histoire naturelle de la maladie et le risque de récurrence est différent. Le diagnostic étiologique se base en 2019 sur un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques.

Sur le plan épidémiologique, l'incidence globale des HIC est stable mais le profil des microangiopathies sous-jacentes a changé au cours des dernières années. Une étude de population française a étudié la variation d'incidence des HIC sur une période d'environ vingt ans (1985-2008), en fonction de la localisation, de l'âge, des facteurs de risque et des médicaments antithrombotiques : pendant la période étudiée, les auteurs ont observé une augmentation de 80% de l'incidence des HIC chez les patients âgés de plus de 75 ans et une diminution de 50% chez les patients jeunes (moins de 60 ans)<sup>8</sup>. Ces résultats suggèrent que, d'un côté, la meilleure prise en charge de l'hypertension artérielle a permis une diminution de l'incidence des HIC profondes liées à la maladie des petites artères, de l'autre côté, l'incidence des HIC lobaires, liés à une AAC, augmente chez les sujets âgés, en parallèle à l'utilisation accrue des traitements antithrombotiques au sein d'une population plus âgée. Quelle que soit leur localisation, les HIC sont grevées d'un pronostic vital et fonctionnel sombre.

Figure 1 : Localisation de l'hémorragie et microangiopathie sous-jacente (adaptée de Qureshi, NEJM, 2001<sup>3</sup>).



## 1.1 MORTALITE APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE

### 1.1.1 Mortalité à court terme

En 2019, les HIC restent le type d'AVC la plus grave : le taux de mortalité à 30 jours est à 40% (13 - 61%), avec des variations en fonction des études et une globale stabilité sur les 30 dernières années (de 1980 à 2008)<sup>9</sup>. Plus récemment, les résultats d'une étude de population aux États-Unis avaient aussi démontré la stabilité du taux de mortalité pendant les 10 dernières années, sans néanmoins analyser spécifiquement les données sur la mortalité très précoce<sup>10</sup>. Une analyse des données du registre de population de Dijon, a permis d'analyser séparément la variation de la mortalité très précoce (< 48h), liée à l'HIC, et de la mortalité à 30 jours, plutôt secondaire aux complications de phase aiguë. Pendant la période étudiée (entre 1985 et 2011), les auteurs ont démontré une diminution de la mortalité à 30 jours de l'HIC et une stabilité de la mortalité très précoce, cette dernière responsable de 38-51% de la mortalité globale des HIC<sup>8</sup>. Ces données illustrent l'impact des Unités de Soins Intensifs Neuro-Vasculaires sur le pronostic vital entre 48h et 30 jours, grâce à la prévention des complications de phase aiguë, et soulignent le besoin de développer des nouvelles thérapeutiques de phase aiguë. Plusieurs prédicteurs cliniques et radiologiques de mortalité précoce ont été identifiés et validés. Sur le versant clinique, les prédicteurs de mortalité incluent l'âge, l'état fonctionnel avant l'AVC, le Glasgow Coma Scale (GCS) initial, la pression artérielle systolique, la présence d'une coagulopathie, les limitations thérapeutiques précoces<sup>11</sup>. L'âge est à la fois un facteur de risque d'HIC (le risque relatif d'HIC augmente de 1.97 tous les 10 ans) et un facteur de mauvais pronostic, néanmoins, son poids spécifique comme déterminant du pronostic est difficile à définir à cause de son association avec d'autres comorbidités, et notamment à l'hypertension<sup>12</sup>. L'état fonctionnel préalable a un impact sur le pronostic qui est à la fois direct et indirect, par le biais des limitations thérapeutiques : celles-ci induisent des prises en charge responsables elles-mêmes de prophéties auto-réalisatrices et sont des prédicteurs indépendants de mortalité<sup>13,14</sup>. L'échelle de GCS a été largement démontrée comme prédicteur de mortalité précoce car l'altération de la vigilance traduit souvent une augmentation de la pression intracrânienne. Environ 20% des patients présentent une aggravation neurologique initiale, définie par la perte de 2 points sur le GCS entre l'examen clinique initiale et l'arrivée du patient aux urgences<sup>15</sup> et cela est un prédicteur indépendant



de la mortalité précoce<sup>16,17</sup>. La pression artérielle représente une variable particulièrement importante dans le cadre des HIC. En effet, la pression artérielle systolique élevée en phase aiguë, favorise l'expansion du volume de l'hémorragie qui survient après le saignement. La présence d'une coagulopathie est également un déterminant crucial de l'expansion du volume de l'HIC. La prise d'un traitement antithrombotique au préalable de la survenue d'une HIC a été indiquée par plusieurs études comme un facteur de mauvais pronostic<sup>18</sup>. La proportion de ces patients victime d'une HIC sous traitement antithrombotiques, en particulier sous anticoagulants, a augmenté dans les dernières années, à cause du vieillissement de la population, et donc de la présence de comorbidités comme la fibrillation auriculaire<sup>19</sup>. Dans le contexte des patients sous anticoagulants (environ 20-30 % des patients), la mortalité est plus élevée en raison d'une expansion du volume plus importante et plus durable, sans différence entre les anti-vitamines K et les anticoagulants oraux directs<sup>20</sup>. Ces deux derniers prédicteurs cliniques sont en lien direct et indirect avec le plus important des prédicteurs radiologiques de mortalité : le volume de l'HIC. En effet, le risque estimé de mort ou handicap augmente de 5% pour chaque millimètre d'expansion du volume en phase aiguë<sup>21</sup>. Approximativement un tiers des patients présentent une expansion significative de l'hémorragie dans les 24 heures suivant le début des symptômes ce qui peut en partie expliquer la détérioration neurologique précoce<sup>22</sup>. Une revue systématique et méta-analyse de la littérature a récemment montré que la probabilité d'expansion du saignement augmente de façon non linéaire en fonction du volume initiale de l'hémorragie, de la prise d'antithrombotiques et de la fenêtre thérapeutique du début des symptômes à l'imagerie<sup>23</sup>. Plusieurs marqueurs d'imagerie ont été associés à l'expansion du volume, par exemple le scanner avec injection du produit de contraste iodé permet de visualiser en phase aiguë l'extravasation de produit de contraste au sein de l'HIC, également appelé « spot sign »<sup>24</sup>. Néanmoins, des études récentes sur le « spot sign » ont mis en évidence que la sensibilité et la spécificité pour la prédiction de l'expansion du volume étaient plus basses qu'attendu<sup>24-26</sup>. Plusieurs définitions du « spot sign » semblent associées à une performance diagnostique variable et dépendante des protocoles d'acquisition de l'angioscanner cérébral. Une synthèse des prédicteurs cliniques et radiologiques plus largement utilisées est le « intracerebral hemorrhage score » ou « ICH score », qui est le plus largement utilisé pour évaluer le risque de décès dans le mois suivant la survenue de l'HIC<sup>27</sup>.

### **1.1.2 Mortalité à long terme**

A l'heure actuelle, il existe peu de données sur la mortalité à long terme survenant au décours d'une HIC. Il s'agit souvent d'études rétrospectives et limitées par de petits effectifs<sup>28,29</sup>. Une étude observationnelle longitudinale récente réalisée sur 22929 patients recrutés dans le registre nationale de population suédoise (Riksstroke) a montré que la mortalité au long cours est superposable pour les AVC ischémiques et hémorragiques, alors que la mortalité à court terme est plus élevée chez les patients ayant souffert d'une HIC<sup>30</sup>. En particulier, le taux de survie des HIC était de 58.1% à 12 mois, et de 37.8% à 5 ans. Une méta-analyse de 122 études de cohortes longitudinales sur le pronostic au long cours des HIC, retrouvait un taux de survie à 1 an de 46% et de 29.2% à 5 ans<sup>31</sup>. Le taux de mortalité à long terme chez les patients survivants 1 an après une HIC reste plus élevé par rapport à la population générale<sup>32,33</sup>. Les facteurs prédictifs les plus fréquemment étudiés sont ceux du score pronostique d'HIC de Hemphill, tels que l'âge, un score de Glasgow bas à l'admission, un volume important de l'HIC à l'admission, et la localisation profonde ou infratentorielle de l'HIC<sup>31</sup>. Néanmoins, ces prédicteurs de décès à court terme ont probablement moins d'impact sur le long terme. En effet, les facteurs de risque vasculaires des HIC, prédisposent à d'autres maladies vasculaires chroniques. En particulier, l'âge, le diabète et les traitements anticoagulants à l'admission ont été identifiés comme les facteurs prédicteurs de mortalité au long cours chez les survivants à 1 an après une HIC<sup>32</sup>, et la consommation excessive d'alcool est également prédictive de mortalité à long terme (2 ans après l'HIC), surtout chez les patients jeunes (< 60 ans) et avec une localisation profonde des HIC<sup>34</sup>.

La pathologie vasculaire représente une cause importante de mortalité à long terme : ces données soutiennent l'hypothèse que les HIC entrent dans le cadre plus large de maladie vasculaire « systémique » et en représentent l'une des expressions les plus sévères. Cette association de comorbidités, dans une population de sujet âgés, est probablement responsable d'une augmentation ultérieure de mortalité<sup>35</sup>. Le handicap fonctionnel sévère et la démence représentent d'autres facteurs influençant la surmortalité longtemps après l'HIC, probablement à cause des complications secondaires à l'immobilisation et aux conséquences du déclin cognitif<sup>36</sup>.

## 1.2 PRONOSTIC FONCTIONNEL

La définition du pronostic fonctionnel dans le cadre des HIC est difficile. Il s'agit d'une pathologie grave où le pronostic fonctionnel a été historiquement, dans la plupart des articles, évalué avec l'échelle de Rankin modifiée (mRS) et l'échelle de Barthel<sup>37,38</sup>. Un mRS entre 0 et 2 définit l'indépendance fonctionnelle, mais l'analyse des résultats portant sur le pronostic fonctionnel est souvent complexe. Dans une méta-analyse menée par le groupe d'Edinburgh, Poon *et al.* retrouvaient que 33-42% des patients étaient autonomes (soit 54 à 84% des survivants) à 6 mois et que 17–25% (soit 54–57% des survivants) l'étaient 1 an après l'HIC. L'hétérogénéité des méthodologies et la variabilité du délai d'évaluation des 4 études de populations sur lesquelles la méta-analyse avait été réalisée, rendent ces données fragiles<sup>39–42</sup>. Une étude du « South London Stroke Register » a analysé le pronostic fonctionnel des patients suivi pendant 10 ans et recrutés entre 1995 et 2011 : un bon pronostic fonctionnel, défini avec un score de Barthel  $\geq$  à 15, était retrouvé chez 25% des patients survivants à 7 jours, chez 65% de survivants à 3 mois et chez environ 70% après<sup>43</sup>. Le pronostic fonctionnel des HIC est globalement plus sombre que celui des AVC ischémiques<sup>30,44,45</sup>. Le score FUNC a été créé pour prédire la probabilité de bon pronostic fonctionnel après une HIC : ce score a l'avantage d'être disponible dès l'admission du patient, et il prend en compte la présence d'un déclin cognitif préalable à l'HIC, l'âge, le GCS à l'admission, le volume de la HIC et la localisation<sup>46</sup>. Parmi les déterminants du pronostic en phase aiguë, la prise en charge de ces patients en Unités de Soins Intensif est un facteur prédictif majeur de bon pronostic fonctionnel pour les patients présentant une HIC, qui semblent en bénéficier autant que les patients ayant un AVC ischémique cérébral<sup>47</sup>. Sur le plan épidémiologique, le taux de handicap fonctionnel est probablement sous-estimé car les patients dépendants sont plus souvent perdus de vue dans les études et, de plus, le handicap fonctionnel est un prédicteur indépendant de mortalité au long cours<sup>30,36,48</sup>. Une étude récente de population française a démontré que, pendant les dernières 27 années, la réduction de mortalité en phase aiguë des HIC, se traduit par une augmentation du handicap fonctionnel à la marche et par une diminution de la capacité des patients à rentrer à leur domicile après l'AVC, ce qui a un impact majeur en matière d'organisation du système des soins<sup>49</sup>. Par ailleurs, d'autres conditions cliniques secondaires aux HIC peuvent sévèrement impacter le pronostic fonctionnel à long terme : c'est le cas de la dépression et des troubles cognitifs<sup>31,50–52</sup>.

### 1.3 RECIDIVES VASCULAIRES

Les HIC partagent les mêmes facteurs de risque des AVC ischémiques. En effet, parmi les patients avec une HIC, 60% sont hypertendus, 15% diabétiques, 16% présentent un tabagisme actif (16%) et 20% présentent une consommation excessive d'alcool<sup>19,53</sup>. La présence de ces facteurs de risque explique la fréquence élevée des comorbidités chez les patients présentant une HIC: antécédents d'AVC ischémiques (14-23%), infarctus du myocarde (8-21%), fibrillation atriale (11-14%). Cette population est donc à haut risque d'évènements vasculaires majeurs, cérébraux et extra-cérébraux, au cours du suivi au long cours. Alors que les récides d'hémorragies cérébrales représentent l'inquiétude principale des patients et des médecins, les évènements ischémiques, cérébraux ou extra-cérébraux (myocardique, membres inférieurs, systémiques) pourraient être aussi fréquents. Peu d'études ont analysé cette hypothèse au niveau du risque d'évènements cérébraux ischémiques<sup>54,55</sup>. Les données de littérature sur le risque d'évènement ischémique et hémorragique après une HIC sont hétérogènes. Une revue systématique avait montré que le risque annuel par patient de récide hémorragique était variable en fonction du design de l'étude (études de population vs. études des cohortes hospitalières, 6 vs. 4% respectivement) et que le risque annuel de récide ischémique cérébrale était plus bas, d'environ 1.1%<sup>55</sup>. Les résultats d'une méta-analyse plus récente montraient que le risque d'AVC ischémique semblerait rejoindre le taux de récide hémorragique à partir d'un an après l'hémorragie intracérébrale : le risque de récide hémorragique annuel était estimé entre 1.8-7.4%<sup>28,54,56-61</sup> à partir d'un an après l'HIC et risque d'AVC ischémique estimé entre 1.4% et 6.8%, en fonction du design de l'étude et du délai d'évaluation<sup>28,56</sup>. Parmi les études s'intéressant à cette question, très peu de données sont disponibles à plus long terme et les différences méthodologiques, ainsi que les différents délais de suivi des patients dans les études, limitent la solidité de ces conclusions.

Par ailleurs, en s'éloignant de la perspective focalisée sur les évènements cérébraux, très peu de données sont disponibles pour quantifier le risque d'évènements ischémiques extra-cérébraux : il s'agit surtout d'études limitées par le design rétrospectif, et qui n'avaient pas spécifiquement étudié les évènements ischémiques extra-cérébraux<sup>31</sup>. Pourtant, ces données sont cruciales pour prendre en charge les patients dans leur globalité. Notamment, la prescription des antithrombotiques (anticoagulants ou antiagrégants) en prévention

secondaire après une hémorragie cérébrale, représente un des dilemmes fréquemment rencontrés par les neurologues.

## **2. OBJECTIFS DE LA THESE**

Cette thèse a pour objectif principal d'étudier l'histoire naturelle des hémorragies intracérébrales et, en particulier, les événements vasculaires qui surviennent au cours du suivi au long terme.

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

1) la première partie porte sur l'analyse des événements vasculaires majeurs au décours d'une hémorragie intracérébrale : leur incidence et les facteurs prédictifs démographiques, cliniques et radiologiques.

2) la deuxième partie, qui vise à identifier les facteurs d'imagerie associés à la survenue de récurrences vasculaires cérébrales.

### **3. METHODOLOGIE GENERALE DE LA COHORTE PITCH**

#### **3.1 RECRUTEMENT DE LA POPULATION**

La cohorte PITCH est une cohorte observationnelle, prospective et monocentrique (Prognosis of InTra-Cerebral Haemorrhages)<sup>63,64</sup>. Elle a été constituée de Novembre 2004 à Mars 2009 et le suivi est en cours. Les critères d'inclusion étaient les adultes de plus de 18 ans (pas de limite supérieure) admis consécutivement en urgence au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille, sans passer par un autre établissement hospitalier, ayant une hémorragie cérébrale parenchymateuse spontanée sur l'imagerie réalisée à l'admission (scanner ou IRM) au service des Urgences. Les critères d'exclusion étaient : les patients transférés d'autres établissements, la présence d'une hémorragie purement sous-arachnoïdienne ou purement intraventriculaire, purement sous durale ou extradurale, les patients ayant des hémorragies pétéchiales survenant dans un contexte de traumatisme crânien, les patients ayant une malformation vasculaire intracrânienne déjà connue ou évidente dès la première imagerie ou un infarctus cérébral déjà identifié et secondairement hémorragique. Une fois le diagnostic d'hémorragie cérébrale parenchymateuse spontanée posé, selon le cas, les patients étaient pris en charge en unité neurovasculaire, dans un service de neurologie, en réanimation neurochirurgicale ou polyvalente, en neurochirurgie ou pour quelques cas particuliers, dans d'autres services (en cas de nécessité de prise en charge spécifique). Les patients répondant aux critères d'inclusion ont été prospectivement recrutés quel que soit le lieu d'hospitalisation au décours de leur prise en charge aux urgences.

#### **3.2 FACTEURS DE RISQUE, ANTECEDENTS ET CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES**

Les facteurs de risque vasculaires du patient ont été systématiquement recueillis pour chaque patient par un neurologue vasculaire, à travers l'interrogatoire du patient (quand cela était possible), de la famille ou par le biais de l'appel de son médecin généraliste. Les facteurs de risque vasculaire recueillis étaient : hypertension artérielle (HTA), diabète, hypercholestérolémie, tabagisme actif ou sevré, consommation excessive d'alcool.

Les définitions des facteurs de risque vasculaires étaient les suivantes<sup>65,66</sup> :

- 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 de protection coronarienne ;
- Tabagisme actif : consommation quotidienne ou arrêt depuis moins d'un an ;
- Consommation excessive d'alcool : consommation hebdomadaire de plus de 300 grammes d'alcool.

Les caractéristiques démographiques, en particulier l'âge et le sexe, ont été colligés prospectivement.

L'histoire clinique du patient a été systématiquement recueilli à son admission. Les antécédents qui ont été colligés incluaient :

- Antécédent d'AVC (ischémique, hémorragique ou de nature indéterminée) ;
- Antécédent d'accident ischémique transitoire (AIT) ;
- Antécédent de coronaropathie ;
- Antécédent d'artériopathie des membres inférieurs ;
- Antécédent de thrombose veineuse périphérique ;
- Antécédent d'embolie pulmonaire ;
- Antécédent de fibrillation atriale.

Nous avons colligé toutes les thérapeutiques en cours au moment de l'admission, notamment, l'utilisation de médicaments antihypertenseurs, antiagrégants et anticoagulants. Le niveau de dépendance préexistant à l'AVC était évalué par l'échelle de Rankin modifiée (mRS), illustrée dans le tableau 1<sup>37</sup>. Les sujets ayant un mRS  $> 2$  étaient considérés comme dépendants.



Tableau 1 : Échelle de Rankin modifié<sup>37</sup>.

**SCORE DE RANKIN MODIFIE**

Niveau	Description des symptômes
0	Aucun Symptôme
1	Présente des symptômes mais capable d'accomplir tous ses actes quotidiens
2	Léger handicap mais capable de s'occuper de ses propres affaires sans assistance
3	Handicap modéré : requérant une aide mais marche sans assistance
4	Handicap modérément sévère : aide à la marche et aux besoins corporels
5	Handicap sévère : grabataire

**3.3 EVALUATION CLINICO-BIOLOGIQUE A L'ADMISSION ET A LA SORTIE**

Les données cliniques suivantes ont été collectées :

- (i) Délai entre la survenue des symptômes de l'AVC et admission aux urgences ;
- (ii) Délai entre l'admission et réalisation de l'imagerie cérébrale aux urgences ;
- (iii) Examen neurologique incluant :
  - a. Niveau de conscience évalué par le score à l'échelle de Glasgow<sup>67</sup>;
  - b. 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)<sup>68</sup> ;
- (iv) Le poids du patient.

Les données biologiques de base, incluant entre autres la numération formule sanguine, l'ionogramme sanguin, la fonction rénale, ont été systématiquement recueillies. 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)<sup>69</sup>.

Au moment de la sortie, nous avons évalué le statut fonctionnel avec l'échelle mRS<sup>37</sup>. La sévérité du déficit neurologique était évaluée avec l'échelle du NIHSS<sup>68</sup>. L'ensemble des traitements reçus au cours de l'hospitalisation et à la sortie du patient a été colligé.

### 3.4 DONNEES NEURORADIOLOGIQUES

#### *Scanner cérébral*

Les scanners cérébraux ont été réalisés sur une machine de type GE monobarette jusqu'en février 2005. De février 2005 à mars 2009, les examens ont été réalisés sur une machine de type Siemens 16 barrettes : acquisition hélicoïdale avec reconstruction en coupes fines de 1 mm tous les 3 mm en fosse postérieure, et de 5 mm tous les 5 mm à l'étage supratentoriel ; largeur et hauteur du fenêtrage 95UH/35UH en fosse postérieure et 70UH/35UH à l'étage supratentoriel ; paramètres d'acquisition 120 Kv et 320 mAs. Le protocole incluait des coupes axiales sans injection de produit de contraste, avec des coupes fines sur la fosse postérieure. Les données scannographiques prospectivement recueillies sur l'imagerie de l'admission étaient :

- Localisation de l'hémorragie : frontale, temporale, pariétale, occipitale, lenticulaire, caudée, capsule interne, capsule externe, thalamus, corps calleux, tronc cérébrale, cervelet ;
- Classification de l'hémorragie selon son origine, en :
  - (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 (en raison du très gros volume de l'hémorragie) ;
- La latéralisation de la lésion : droite ou gauche ;
- Calcul du volume avec la formule  $AxBxC/2^{70}$ ;
- Forme générale : régulière ou irrégulière ;
- Extension intraventriculaire (présence de sang dans les ventricules latéraux, 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> ventricules) ;
- Nombre de ventricules atteints ;
- Extension sous-arachnoïdienne ou sous-durale ;
- Présence d'un effet de masse sur la ligne médiane ;

- Hydrocéphalie ;
- 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<sup>71</sup>;
- Sévérité et extension des lésions de la substance blanche periventriculaire, cotées selon l'échelle de Blennow<sup>72</sup> ;

Toutes les données ont été recueillies en aveugle des données cliniques.

### IRM cérébrale

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 2<sup>64</sup>.

**Tableau 2** : Paramètres des séquences utilisées en IRM.

MACHINE		T2*-GRE	FLAIR	T2	T1 3D GADO MPR	DWI
PHILIPS	<b>Coupes</b>	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
	Épaisseur	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	<b>Coupes</b>	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
	Épaisseur	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. T2\*-GRE = 2\*- gradient recalled echo.

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) : Nombre et localisations
- Présence et description des autres lésions :
  - Nombre et localisations d'anciennes HIC (>10 mm);
  - Nombre et localisations d'infarctus territoriaux anciens ;
  - Nombre et localisations de lacunes anciennes ;
  - Présence et sévérité de l'atrophie cérébrale cotée selon l'échelle de Pasquier et coll.<sup>73</sup>;
  - Présence et sévérité des hypersignaux de la substance blanche sont cotées selon l'échelle de Fazekas<sup>74</sup>;
  - Nombre et localisation des microhémorragies cérébrales (CMB) cotés selon l'échelle BOMBS (Brain Observer MicroBleed Scale)<sup>75</sup>.
  - Présence de sidérose superficielle corticale définie comme un hyposignal curviligne homogène sur la séquence T2\*-écho de gradient (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 ( $\leq 3$  sulci) ou disséminée ( $> 3$ )<sup>76</sup>.

L'ensemble des données de l'imagerie a été interprété en aveugle des données cliniques et pronostiques.

### **3.5 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), ou autres évènements vasculaires extra-cérébraux, ischémiques ou hémorragiques. Pour tous les nouveaux évènements cérébraux, toutes les données de neuroimagerie ont été revues par un neurologue vasculaire pour confirmer la présence d'une nouvelle hémorragie ou d'une ischémie cérébrale. Les

étiologies des AVC ischémiques étaient classifiées selon la classification TOAST<sup>77</sup>. Dans les cas où la neuroimagerie n'avait pas été réalisée, la récurrence d'AVC était considérée indéterminée. Les traitements étaient recueillis à chaque visite de suivi, notamment la prise d'antihypertenseurs, et d'antithrombotiques. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone avec le patient, son aidant ou son médecin traitant.

### **3.6 ETHIQUE**

Le comité d'éthique du CHU 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<sup>78</sup>.

## **4. RECIDIVES VASCULAIRES APRES UNE HEMORRAGIE INTRACEREBRALE**

### **Risque d'évènements ischémiques et hémorragiques majeurs 5 ans après une hémorragie cérébrale spontanée**

Barbara Casolla, MD; Solène Moulin, PhD; Maéva Kyheng, Bst; Hilde Hénon, PhD; Julien Labreuche, Bst; Didier Leys, PhD; Christophe Bauters, MD; Charlotte Cordonnier, PhD.

Publié, *Stroke*, 2019

#### **4.1 INTRODUCTION**

Les données de littérature suggèrent que les survivants d'une HIC présentent un profil à haut risque de nouveaux évènements vasculaires cérébraux et extra-cérébraux<sup>31</sup>. Une synthèse des données disponibles sur le risque ischémique et hémorragique cérébral et sur l'impact de la reprise des antithrombotiques après une HIC est présentée dans les premiers chapitres de l'introduction de ce travail. A l'heure actuelle, aucune donnée observationnelle prospective n'est disponible concernant les évènements ischémiques et hémorragiques extra-cérébraux au long cours après une HIC. Le poids global des évènements vasculaires ischémiques et hémorragiques (cérébraux et extra-cérébraux) et l'impact de ceux-ci sur le pronostic au long cours chez les survivants d'une HIC, restent inconnus. Or, les décisions thérapeutiques et les stratégies de prévention secondaires sont basées, à l'échelle individuelle, sur le profil global du patient, et la balance bénéfice risque des antithrombotiques devrait prendre en compte que le risque ischémique et hémorragique va au-delà du cerveau. Par ailleurs, les variables impliquées dans la détermination du risque d'évènements vasculaires sont potentiellement nombreuses, mais restent peu étudiées.

#### **4.1.1 Évènements vasculaires ischémiques et hémorragiques cérébraux**

Une revue systématique publiée en 2001 s'était focalisée sur le pronostic vasculaire cérébral des patients ayant présenté une HIC, en analysant le risque de récurrence hémorragique et le risque d'AVC ischémique au cours du suivi. Les résultats de cette revue, obtenus à partir de 10 études publiées entre les années 1982 et 2000, étaient basés sur 1880 survivants d'une hémorragie cérébrale (146 patients inclus dans des études de population et 1734 patients inclus dans des cohortes hospitalières), suivi pendant une moyenne de 3,4 ans par patient<sup>54,55,59,61,79-84</sup>. Le taux de survenue de tous types d'évènements vasculaires cérébraux confondus était de 4.3% par patient/an (95% CI, 3.5-5.4), et ce taux était plus élevé dans les études de population plutôt que dans les cohortes hospitalières (6.2% vs. 4.0% per patient/an,  $p < 0.04$ ). Environ  $\frac{3}{4}$  des évènements vasculaires cérébraux étaient des récurrences hémorragiques, ce qui représentait un taux de risque de 2.3% per patient/an (95% CI, 1.9-2.7), avec un taux de récurrences hémorragiques plus élevé chez les patients avec une HIC lobaire comparée au taux chez les patients avec une HIC profonde (4.4% vs. 2.1% per patient/an ;  $p < 0.002$ ). Le taux de récurrence ischémiques était plus bas, de l'ordre de 1.1% per patient/an (95% CI, 0.8-1.7). Ces résultats sont limités par la méthodologie hétérogène des études incluses dans la revue systématique, qui ont été réalisées à une époque où l'accès à la neuroimagerie cérébrale en urgence était limité. Ainsi, on note dans cette revue un risque de biais de classification des évènements. Une méta-analyse plus récente, publiée en 2014 par le groupe d'Edinburgh, a permis d'intégrer les résultats de plusieurs études de cohorte réalisées plus récemment, avec une quantification des risques ischémiques et hémorragiques cérébraux chez les survivants d'une HIC<sup>31</sup>. Les résultats étaient obtenus sur 9 études qui rapportaient le risque de récurrence à 1 an, prenaient en compte toutes les récurrences d'HIC, fatales ou non<sup>28,54,56-61,85</sup>. Le risque annuel de récurrence hémorragique était environ de 2%, et la proportion de patients ayant une récurrence hémorragique à 1 an variait de 1.8% à 7.0% en fonction des études, sur des périodes de suivi de 1 à 7 ans. Les prédicteurs indépendants de récurrence hémorragique étaient étudiés en analyse multivariée dans 6 études, avec un suivi médian de 3 ans<sup>54,57,58,86-88</sup>. Deux de ces études trouvaient une association significative avec la localisation lobaire pour la survenue d'une récurrence hémorragique, deux études rapportaient une association avec un antécédent d'HIC et une étude rapportait une association significative avec le génotype APOE. La quantification du risque ischémique à long terme est moins solide. Dans la méta-analyse,

seulement 12 études rapportaient le risque ischémique et l'analyse était réalisée à des temps différents et avec des méthodes hétérogènes, rendant difficile la comparaison des résultats<sup>28,29,54,56,62,89-95</sup>. Deux de ces études avaient limité l'analyse à une population de patients avec une HIC supratentorielle<sup>54,89</sup>, trois études n'avaient pas analysé séparément les événements ischémiques<sup>90,91,96</sup> et 3 études rapportaient les taux d'évènements moyens et n'étaient donc pas exploitables<sup>29,92,95</sup>. Les résultats des taux d'AVC ischémiques au sein de quatre études dont les résultats ont pu être analysés sont résumés dans le tableau 3. Les résultats de cette méta-analyse soulignent l'absence à l'heure actuelle de données solides concernant le risque à long terme des événements ischémiques et hémorragiques cérébraux. Les données sur le taux de récurrences hémorragiques et les prédicteurs démographiques, cliniques, et radiologiques, et notamment la localisation lobaire, sont variables en fonction de la méthodologie des études. Par ailleurs d'autres variables comme la prévalence de l'AAC au sein des cohortes, les stratégies de prévention secondaire, la maîtrise des facteurs de risque vasculaires, et bien évidemment la prescription d'antithrombotiques, jouent un rôle clé sur le taux d'évènements au long cours. De plus, le risque de récurrence hémorragique ou d'AVC ischémique varie probablement dans le temps, avec un risque de récurrence hémorragique précoce (< 1 an après l'HIC index) et un risque d'AVC ischémique plus important au long cours (> 1 an). Ce risque ischémique reste probablement sous-estimé en raison de l'absence de données observationnelles au long cours. Sur le versant ischémique, les prédicteurs cliniques et radiologiques de récurrence cérébrale ischémique, ne sont pas connus à l'heure actuelle. L'analyse de ces prédicteurs est difficile car les mêmes marqueurs, surtout radiologiques, semblent être associées au risque ischémique et hémorragique. Ceci est particulièrement vrai pour les marqueurs d'IRM, qui pourraient être les mêmes pour les deux expressions pathologiques des microangiopathies, ischémique et hémorragique.



**Tableau 3** : Risque de récurrence d'hémorragie cérébrale (HIC) et d'accident vasculaire (AVC) ischémique après une hémorragie cérébrale. Adapté de Poon *et al.*<sup>31</sup>

Étude	Échantillon	Période	Début (jours)	Temps (ans)	AVC ischémique (% ; 95% CI)	Récidive d'HIC (% ; 95% CI)
Vermeer <i>et al.</i>	243	1986-1995	365	1	1.4 (0.8 - 2.3) *	2.1 (1.4 - 3.3) *
Zia <i>et al.</i>	353	1993-2000	28	1	2.8*	2.3*
				3	6.8 (4.6 - 10.0)	5.7 (3.7 - 8.6)
Azarpazhooh <i>et al.</i>	191	1996-1999	28	2	3.7 (1.6 - 7.5)	2.6 (1.0 - 6.2)
Yokota <i>et al.</i>	350	1997-2000	0	2	4.0 (2.3 - 6.7)	3.4 (1.9 - 6.0)

Les études sont présentées en fonction de l'année du début de leurs périodes d'études \*Taux déclarés par patient/an.

#### **4.1.2 Influence des antithrombotiques sur le risque de récurrences vasculaires cérébrales**

L'influence des antithrombotiques sur le risque de récurrence représente une thématique complexe aux multiples facettes, ce qui a conduit à la publication de nombreuses études sur le sujet. Les deux situations cliniques les plus fréquentes sont : les patients qui présentent une HIC sous antiagrégants, prescrits pour une indication souvent extra-neurologique, et les patients qui présentent une HIC sous anticoagulants, dans la plupart des cas, pour un antécédent de fibrillation atriale.

Concernant le premier cas de figure, une étude rétrospective observationnelle sur 206 patients avait montré que les antiplaquettaires étaient prescrits chez 22% des survivants d'une HIC en prévention secondaire d'une pathologie ischémique myocardique. La reprise des antiagrégants n'était pas associée à un risque augmenté de récurrence hémorragique au cours de 2 ans de suivi, ni chez les survivants d'une hémorragie lobaire (Hazard ratio [HR] 0.8, 95% CI 0.3-2.3,  $p=0.73$ ), ni chez les survivants d'une hémorragie profonde (HR 1.2, 95% CI 0.1- 14.3,  $p=0.88$ )<sup>97</sup>. Une étude prospective monocentrique réalisée par le même groupe sur 104 patients de la même cohorte, ayant une hémorragie lobaire, avait montré des résultats contradictoires, et en particulier, les auteurs montraient que la prise d'antiagrégants après une hémorragie lobaire, était un prédicteur indépendant de récurrence hémorragique en analyse multivariée (HR 3.95, 95% CI 1.6–8.3,  $p=0.021$ ). Une potentielle explication de cette différence de résultats était que les auteurs avaient sélectionné les patients avec une AAC et stratifié les données sur d'autres marqueurs d'imagerie, notamment les microhémorragies cérébrales (CMB)<sup>98</sup>. Une seule étude clinique randomisée multicentrique réalisée sur 537 patients

recrutés sur 122 hôpitaux du Royaume Uni, récemment publiée dans le Lancet par l'équipe d'Edinburgh, est à ce jour disponible pour l'évaluation de l'impact de la reprise des antiagrégants après une hémorragie cérébrale sur le risque de récurrence hémorragique<sup>99</sup>. Les résultats de cette étude ont montré que la reprise des antiagrégants après une hémorragie cérébrale n'augmente pas le risque de récurrence hémorragique (dans l'étude, 268 patients avaient été traités par antiagrégants et 269 étaient randomisés dans le groupe sans antiagrégants). Une analyse d'un sous-groupe de l'étude Restart a aussi montré que la reprise des antiagrégants chez les patients avec des CMB ne comporte pas de risque surajouté de récurrence d'HIC. En effet, parmi les 254 patients (48% des patients de l'étude, 122 randomisés dans le groupe antiagrégants et 132 dans le groupe sans antiagrégants) qui avaient bénéficié d'une IRM, il n'y avait pas de différence significative sur le taux de récurrences d'HIC chez les patients avec nombre de CMB égal ou supérieur à 2 versus le groupe sans CMB (0 ou 1 CMB), avec un (hazard ratio ajusté [HR] 0.30 [95% CI 0.08–1.13] vs 0.77 [0.13–4.61]; p interaction=0.41), ni de différence significative dans l'analyse sur le nombre de CMB ( 0–1 versus 2–4 versus 5 ou plus CMB, HR 0.77 [0.13–4.62] vs 0.32 [0.03–3.66] vs 0.33 [0.07–1.60]; p interaction=0.75), ni sur la localisation strictement lobaire versus d'autres localisations des CMB (HR 0.52 [0.004–6.79] vs 0.37 [0.09–1.28]; p interaction=0.85)<sup>100</sup>.

Concernant les anticoagulants oraux (OAC), la plupart des données sur la reprise des anticoagulants après une HIC dont nous disposons aujourd'hui, repose sur des cohortes hospitalières avec de petits effectifs, qui ne permettent pas de formuler des conclusions définitives<sup>101–104</sup>. Les résultats de trois registres de population ont montré que la reprise des OAC après une HIC survenue en cours de traitement anticoagulant, pourrait être bénéfique, avec une réduction du risque d'AVC ischémique. Néanmoins, les résultats concernant le risque de récurrence hémorragique sont hétérogènes au sein des trois études, avec une étude retrouvant un risque augmenté<sup>105</sup>, la deuxième ne montrant pas d'augmentation du risque<sup>106</sup> et la dernière montrant une discrète réduction du risque de récurrence hémorragique<sup>104</sup>. Une méta-analyse récente réalisée sur 8 études incluant 5306 patients avec des HIC survenues sous anticoagulants (quasi exclusivement anticoagulants de type anti vitamines K), suggérait que la reprise des anticoagulants était associée à un risque diminué de complications thromboemboliques (risque relatif, 0.34; 95% CI 0.25-0.45, p pour l'hétérogénéité=0.28), sans augmentation du risque de récurrence hémorragique cérébrale, malgré une hétérogénéité significative des études incluses (risque relatif 1.01; 95% CI 0.58 to 1.77)<sup>107</sup>. D'autres études

ont aussi mis en évidence une réduction de mortalité chez les patients ayant une fibrillation atriale et un antécédent d'HIC, chez qui les anticoagulants étaient repris après l'HIC<sup>108,109</sup>.

#### ***4.1.3 Évènements vasculaires extra-cérébraux***

Aucune étude à l'heure actuelle n'a prospectivement étudié le risque ischémique ou hémorragique extra-cérébral, au long cours chez les survivants d'une HIC. Néanmoins, ces données sont cruciales car elles sont déterminantes pour la prise en charge thérapeutique de ces patients.

### **4.2 OBJECTIFS DE L'ETUDE**

L'objectif de cette étude, basée sur la cohorte PITCH, était de déterminer l'incidence des évènements vasculaires ischémiques et hémorragiques, cérébraux et extra-cérébraux, et leurs facteurs prédictifs. Nous avons fait l'hypothèse que l'incidence des évènements ischémiques et hémorragiques différait en fonction de la localisation lobaire ou profonde de l'hémorragie, en raison de l'influence de la microangiopathie sous-jacente.

### **4.3 PATIENTS ET METHODE**

#### ***4.3.1 Critères d'inclusion et d'exclusion***

Dans cette étude prospective, nous avons inclus les patients de la cohorte PITCH (voir méthodologie générale de la cohorte PITCH, partie 3 de la Thèse).

Cette étude porte sur les évènements vasculaires après une HIC au long cours du suivi. Au vu de la mortalité élevée en phase aiguë<sup>29</sup>, nous avons donc inclus uniquement les patients survivants à 30 jours après l'HIC. La méthodologie observationnelle de l'étude respecte les critères STROBE<sup>110</sup> et elle est adaptée aux recommandations PROGRESS<sup>78</sup>.

#### ***4.3.2 Évaluation clinico-biologique initiale***

Les caractéristiques démographiques (âge et sexe), la présence des facteurs de risque vasculaire et l'histoire clinique des patients ont été prospectivement recueillis. En particulier, nous avons colligé les antécédents d'AVC ischémique ou d'Accident Ischémique transitoire (AIT), les antécédents d'HIC, de coronaropathie ischémique, fibrillation atriale (voir

méthodologie générale cohorte PITCH, partie 3). Le niveau de dépendance préexistant a été évalué par le score de Rankin modifié (mRS) (tableau 1), les patients ayant un score  $\leq 2$  étant considéré comme indépendants<sup>37</sup>. La sévérité du déficit neurologique initial a été évaluée par le National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) à l'admission<sup>68</sup>. Au moment de l'inclusion, nous avons recueilli prospectivement les traitements en cours, notamment, l'utilisation de traitements antihypertenseurs, antiagrégants et anticoagulants. Le poids du patient était aussi colligé. Sur le plan biologique, la valeur de la créatininémie était prospectivement recueillie au moment de l'admission à l'hôpital. Avec les données de ces deux dernières variables, la fonction rénale était évaluée avec le calcul du taux de filtration glomérulaire selon la formule de la « Modification of Diet in Renal Disease equation » (MDRD). Cette variable était, dans un deuxième temps, dichotomisée comme filtration glomérulaire estimée  $\geq 60$  ou  $< 60$  mL/min per  $1.73 \text{ m}^2$ , cette dernière indiquant une insuffisance rénale.

#### **4.3.3 Évaluation radiologique**

Tous les patients ont eu une imagerie cérébrale à leur admission au CHRU de Lille. Les données scannographiques ont été analysées en aveugle des données cliniques. La localisation de l'hémorragie cérébrale était classée de la façon suivante : (i) lobaire : frontale, temporale, pariétale et occipitale, si l'origine était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel par rapport aux structures de substance grise profondes ; (ii) profonde, si l'origine était localisée au niveau du thalamus, du noyau caudé, du noyau lenticulaire, de la capsule interne ou externe ou de la fosse postérieure (au niveau cérébelleux ou du tronc cérébral). Les hémorragies dont l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine étaient considérées à localisation indéterminée. Le volume de l'HIC a été déterminé selon la méthode  $AxBxC/2$ <sup>70</sup>. Nous avons analysé sur scanner la présence d'atrophie corticale sur une échelle de 4 points, ou un score plus élevé dénotait une atrophie cérébrale majeure<sup>71</sup> et les hypointensités de la substance blanche, sur une échelle de 0 à 3, ou 0 en signifiait l'absence et un score de 3 indiquait la présence d'anomalies de la substance blanche sévères.

#### **4.3.4 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 tout nouvel AVC symptomatique

(ischémique ou hémorragique), et la survenue d'autres évènements vasculaires. Les traitements en cours étaient aussi prospectivement colligés : traitement antihypertenseur, antiagrégant ou anticoagulant. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone avec le patient, son aidant ou son médecin traitant.

#### **4.3.5 Définition des évènements vasculaires**

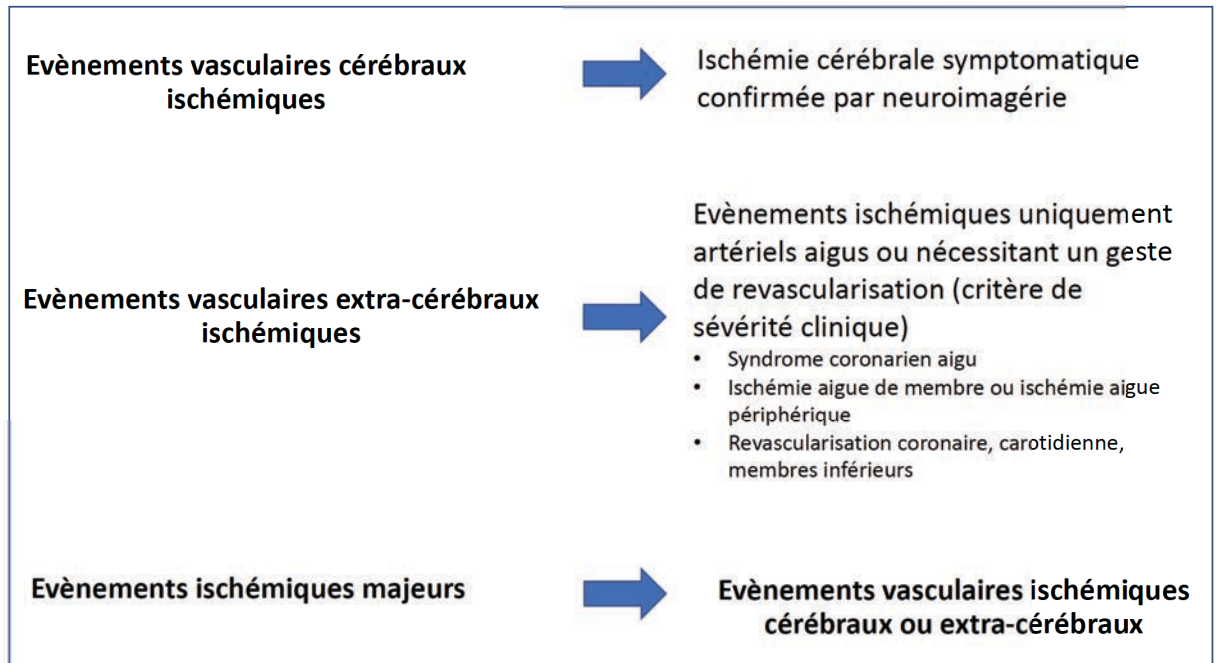
Concernant la récurrence d'AVC, nous avons étudié uniquement les AVC symptomatiques, c'est-à-dire, la survenue d'un déficit neurologique focal et brutal en accord avec la définition clinique d'AVC ischémique ou d'hémorragie cérébrale. Pour chaque évènement, le dossier de neuroimagerie (et si nécessaire, le dossier clinique) était analysé pour confirmer la présence d'un nouveau (et différent par rapport à l'hémorragie cérébrale « index ») AVC ischémique ou hémorragique. Les étiologies des AVC ischémiques étaient classifiées selon les critères du Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST)<sup>77</sup>. Dans les cas où la neuroimagerie n'avait pas été réalisée, la récurrence d'AVC était considérée comme indéterminée. Les AVC asymptomatiques et les AIT n'étaient pas étudiés dans notre étude. Nous avons colligé aussi les évènements vasculaires systémiques, qui étaient classés de la façon suivante : syndrome coronarien aigu, ischémie aiguë de membre ou périphérique, syndrome coronarien ayant nécessité d'une procédure de revascularisation (soit par voie percutanée, soit chirurgicale de bypass coronaire), maladie artérielle oblitérante des membres inférieurs (*i.e.* sténose artérielle symptomatique ou geste de revascularisation) et une sténose carotidienne sévère ayant conduit à un geste de revascularisation. Une synthèse des évènements ischémiques étudiés et des définitions est proposée dans l'encadré 1. Les évènements hémorragiques étaient recueillis et classés selon le Bleeding Academic Research Consortium (BARC)<sup>111</sup>. Les évènements hémorragiques majeurs étaient classés comme BARC  $\geq 3$  (type 3a: saignement avec une déglobulisation de 3–5 g/dL ou une indication de transfusion érythrocytaire; type 3b: saignement avec une déglobulisation de  $\geq 5$  g/dL ou nécessitant un geste d'hémostase pour le contrôle de l'hémorragie ou indiquant l'initiation d'un traitement vasoactif; type 3c: hémorragie intracrânienne confirmée à la neuroimagerie [*i.e.*, hémorragie sous durale, extradurale, sous-arachnoïdienne, purement intraventriculaire, post-traumatique], intra spinale ou intraoculaire; type 4: hémorragie secondaire à un bypass-coronarien; type 5:

hémorragie fatale). Dans notre étude, les hémorragies post-traumatiques étaient incluses dans cette définition, en revanche, les hémorragies intra parenchymateuses non traumatiques, étaient incluses dans la catégorie des récurrences hémorragiques cérébrales. L'encadré 2 synthétise la classification BARC et la définition d'évènement hémorragique majeur utilisée dans notre étude.

Nous avons créé des variables composites appelées « évènements ischémiques majeurs » et « évènements hémorragiques majeurs ». Les évènements ischémiques majeurs incluaient les AVC ischémiques et les évènements vasculaires ischémiques extra-cérébraux. Les « évènements hémorragiques majeurs » incluaient les récurrences hémorragiques cérébrales et les hémorragiques systémiques graves, définis comme BARC  $\geq 3$ . L'encadré 3 synthétise la définition des variables composites utilisées dans notre étude.

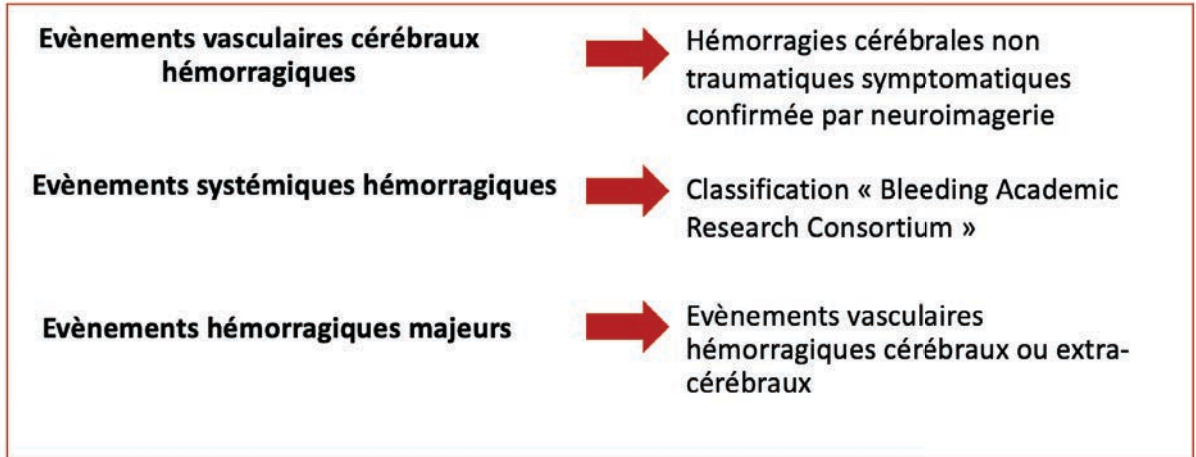
Tous les évènements vasculaires étaient considérés comme fatals quand le décès survenait dans les 30 jours suivant l'évènement.

**Encadré 1 :** La classification et les définitions des évènements vasculaires ischémiques systémiques et de la variable composite « évènements ischémiques majeurs ».



**Encadré 2 :** Les définitions des événements vasculaires hémorragiques systémiques et des « événements hémorragiques majeurs » (2a) et la classification Bleeding Academic Research Consortium (BARC)<sup>112</sup> (2b).

2a



2b

### **Classification Bleeding Academic Research Consortium (BARC)**

**Type 1 :** hémorragie sans conséquence ne nécessitant aucune prise en charge

**Type 2 :** hémorragie identifiée (clinique ou imagerie), mais qui n'atteint pas le type 3

**Type 3 :** hémorragie cliniquement grave:

**3a:** Hémorragie avec baisse d'hémoglobine  $\geq 3$  g/dl nécessitant une transfusion érythrocytaire

**3b:** Baisse d'hémoglobine  $\geq 5$  g/dl nécessitant un traitement vasoactif ou un geste d'hémostase pour arrêter le saignement

**3c:** Hémorragie intracrânienne, intraoculaire ou intra-spinale, confirmée à la neuroimagerie

**Type 4 :** Hémorragie après chirurgie cardiaque (pontage coronarien)

**Type 5 :** Hémorragie fatale



#### 4.3.6 Analyses statistiques

Premièrement, nous avons estimé l'incidence cumulée des événements vasculaires majeurs (critères combinés et individuels ; chez les patients toujours en vie 30 jours après l'HIC), en considérant la mort pour cause non vasculaire comme un événement concurrent ; pour un critère de jugement principal donné, les décès non inclus dans ce critère étaient traités comme des événements concurrents<sup>113</sup>. Les analyses bivariées comparant les caractéristiques des patients à l'inclusion en fonction de la localisation de l'HIC (HIC profond ou lobaire) ont été effectuées en utilisant le test t de Student pour les variables continues gaussiennes, le test U de Mann-Whitney pour les variables continues non gaussiennes et le *test*  $\chi^2$  (ou test exact de Fisher lorsque la fréquence cellulaire attendue est  $<5$ ) pour les variables catégorielles. Nous avons étudié les associations entre les caractéristiques des patients à l'inclusion (données démographiques, cliniques et radiologiques (tomodensitométrie) à l'admission à l'hôpital et le risque d'événements ischémiques majeurs et hémorragiques majeurs à l'aide de modèles de Fine-Gray univariés et multivariés<sup>114</sup>. L'hypothèse de log-linéarité pour l'âge (la seule variable continue) a été vérifiée après avoir examiné les résidus de la Martingale et en utilisant des fonctions spline cubiques restreintes. La variable ordinale du score d'atrophie corticale sur CT a été analysée comme une variable catégorielle à 4 niveaux. La variable ordinale du score de leucoaraïose sur CT a été analysée comme variable catégorielle à 2 niveaux : leucoaraïose sévère (score de 3 contre 0-2). Les variables associées aux événements d'intérêt en analyses univariées avec un seuil de 20% ont été implémentées dans un modèle multivarié pas à pas descendant avec un seuil de sortie à 20%. Nous avons évalué la colinéarité entre les variables candidates en calculant les facteurs d'inflation de variance avec un seuil d'alerte de 2,5. Nous avons évalué l'hypothèse des risques proportionnels pour chaque facteur pronostique potentiel en examinant les résidus de Schoenfeld. Les associations du traitement anticoagulant au cours du suivi avec les événements hémorragiques majeurs et les événements ischémiques majeurs ont été étudiées par prédiction dynamique des risques concurrents à l'aide d'un ensemble de points de repère (landmark)<sup>115</sup>. Tous les tests statistiques ont été effectués au niveau bilatéral  $\alpha$  de 0,05. Les données ont été analysées à l'aide de SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

### Encadré 3 : L'analyse statistique de « risque compétitif »

#### **Analyse statistique de « risque compétitif »**

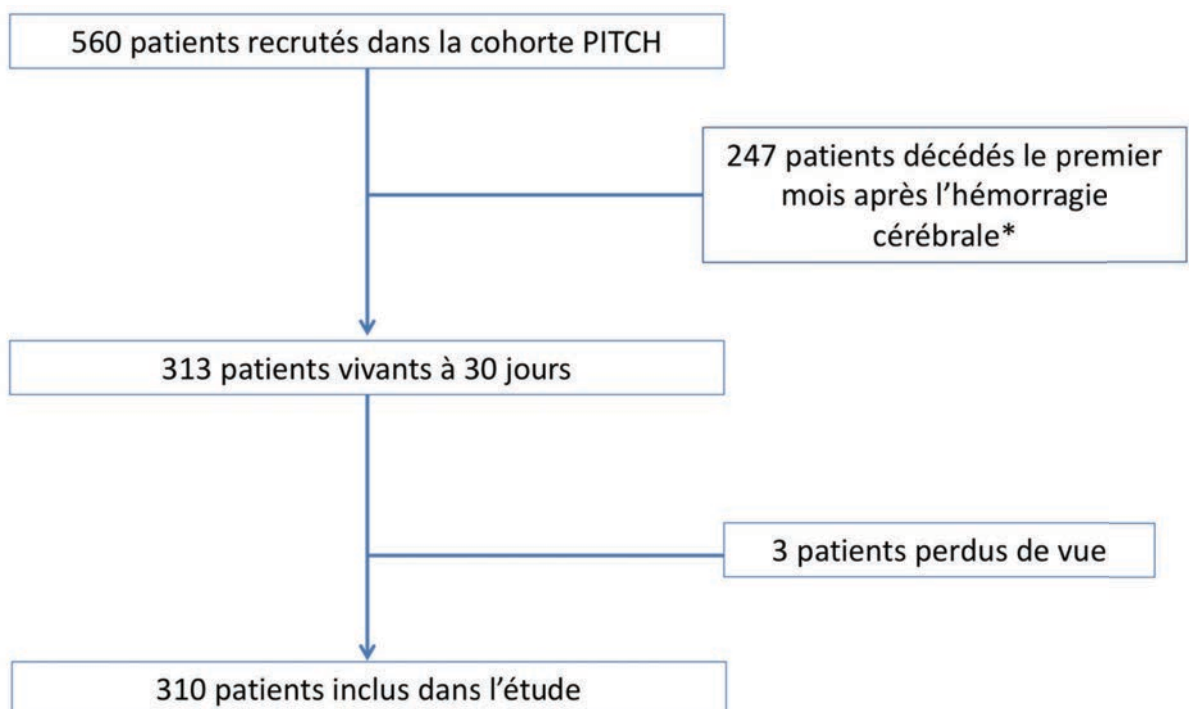
Dans le cas du risque compétitif, un sujet peut être à risque de subir plusieurs événements différents au cours du suivi : les événements sont en concurrence les uns avec les autres et un événement peut empêcher ou modifier la probabilité d'observer l'évènement d'intérêt car au maximum un événement sera observé. Dans notre étude, le décès a été considéré comme un événement compétitif puisque certains patients pouvaient être décédés avant que l'on puisse observer la survenue d'un événement vasculaire au cours du suivi. Dans les analyses de survie classiques (Kaplan Meier et analyse de régression de Cox), ces patients qui décèdent avant la survenue d'un événement vasculaire, 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'un événement vasculaire. Dans le cas du modèle de risque compétitif, on fixe un seul événement d'intérêt (dans notre étude, la survenue d'une récurrence vasculaire) et on analyse l'évènement d'intérêt grâce à sa courbe d'incidence cumulée. La fonction d'incidence cumulée est estimée à la fois pour l'évènement d'intérêt et pour les événements compétitifs et leurs estimations dépendent les unes des autres<sup>113</sup>. 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'évènement d'intérêt avec des co-variables utilisant un modèle à hasards proportionnels<sup>114</sup>. La force de l'association entre les co-variables et l'évènement d'intérêt est évaluée en utilisant l'« hazard ratio » associé à la fonction d'incidence cumulée en présence et en l'absence de co-variables appelés « sub-hazard ratio » (SHR). Ce ratio peut être interprété de façon similaire au « hazard ratio » dans le modèle de régression de Cox standard.

## 4.4 RESULTATS

### 4.4.1 Population d'étude

Parmi les 560 patients ayant une HIC spontanée inclus dans la cohorte PITCH, 313 étaient vivants à 30 jours. Parmi eux, nous avons exclu 3 patients perdus de vue pendant le suivi. La population d'étude consistait donc en 310 patients (171 hommes ; 55%) avec un âge médian de 70 ans (Intervalle interquartile (IQR) 57-79) (figure 2). Les caractéristiques des patients à l'admission sont décrites dans le tableau 4. La localisation de l'hémorragie était profonde chez 195 patients et lobaire chez 115 patients.

**Figure 2.** Flow chart des patients ayant une hémorragie intracérébrale inclus dans l'étude. PITCH = Prognosis of Intracerebral Hemorrhage.



\* 3 patients ont présentés une récurrence hémorragique précoce et fatale (1 patient avec une hémorragie profonde, 2 patients avec une hémorragie lobaire) et 1 patient est décédé d'un AVC ischémique (avec une hémorragie index à localisation lobaire)

**Tableau 4 :** Caractéristiques démographiques de la population de l'étude (n=310) et comparaison en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale (hémorragie cérébrale profonde [n=195] et lobaire [n= 115]). Les données sont exprimées en nombre (%) ou médiane (IQR).

Caractéristiques démographiques	Population globale (n=310)	Hémorragies profondes (n=195)	Hémorragies lobaires (n=115)	p
Age (ans)	70 (57-79)	68 (54-78)	73 (60-80)	0.065
Hommes	171 (55 %)	103 (53 %)	68 (59 %)	0.28
<b>Antécédents médicaux</b>				
Antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT	41 (13 %)	24 (12 %)	17 (15 %)	0.53
Antécédent d'hémorragie cérébrale	17 (5 %)	8 (4 %)	9 (8 %)	0.16
Cardiopathie ischémique	45 (15 %)	21 (11 %)	24 (21 %)	0.015
Fibrillation atriale	35 (11 %)	15 (8 %)	20 (17 %)	0.009
Insuffisance rénale (eGFR*, <60 mL/min/1.73)	169 (56 %)	97 (51 %)	72 (65 %)	0.014
<b>Statut fonctionnel</b>				
Handicap fonctionnel préexistant (mRS>2)	86 (28 %)	45 (23 %)	41 (36 %)	0.016
<b>Facteurs de risque vasculaire</b>				
Hypertension artérielle	201 (65 %)	131 (67 %)	70 (61 %)	0.26
Diabète	47 (15 %)	30 (15 %)	17 (15 %)	0.89
Hypercholestérolémie	101 (33 %)	57 (29 %)	44 (38 %)	0.10
Tabac	64 (21 %)	41 (21 %)	23 (20 %)	0.86
Consommation excessive d'alcool	80 (26 %)	53 (27 %)	27 (24 %)	0.50
<b>Caractéristiques de l'hémorragie cérébrale</b>				
Volume de l'hémorragie (mL)	8.5 (2-22)	6.1 (1.9-16.5)	15.9 (4.9-29.9)	0.002

Abréviations : AVC=Accident vasculaire cérébrale. AIT= accident ischémique transitoire. mRS =échelle de Rankin modifiée. \*eGFR: fonction glomérulaire estimée avec l'équation du « Modification of Diet in Renal Disease » (MDRD), 9 données manquantes.

#### ***4.4.2 Incidence cumulée des évènements vasculaires et traitements au cours du suivi***

Pendant un suivi médian de 6 ans (IQR 1-8), 82 patients ont présenté au moins un évènement vasculaire majeur et 171 patients sont décédés. Parmi les patients décédés, 16 patients sont décédés d'un évènement vasculaire majeur. L'incidence cumulée des évènements vasculaires majeures était de 20.0% (95% CI, 15.7–24.7) à 5 ans de l'hémorragie cérébrale. L'évolution dans le temps de l'utilisation des traitements antihypertenseurs et antithrombotiques à l'admission et pendant le suivi est décrite dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Traitements à l'admission, à 1 an et 5 ans du suivi dans la population de l'étude et en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale.** Les données sont exprimées en nombre de patients (%). <sup>a</sup> Sept patients étaient traités avec une association anticoagulants et antiagrégants; <sup>b</sup> Un patient était traité avec deux antiagrégants; <sup>c</sup> Trois patients étaient traités avec une association anticoagulants et antiagrégants; <sup>d</sup> Deux patients étaient traités avec une association anticoagulants et antiagrégants; <sup>e</sup> Un patient était traité avec une deux antiagrégants; <sup>i</sup> Cinq patients étaient traités avec une association anticoagulants et antiagrégants; <sup>f</sup> Un patient était traité avec une association anticoagulants et antiagrégants.

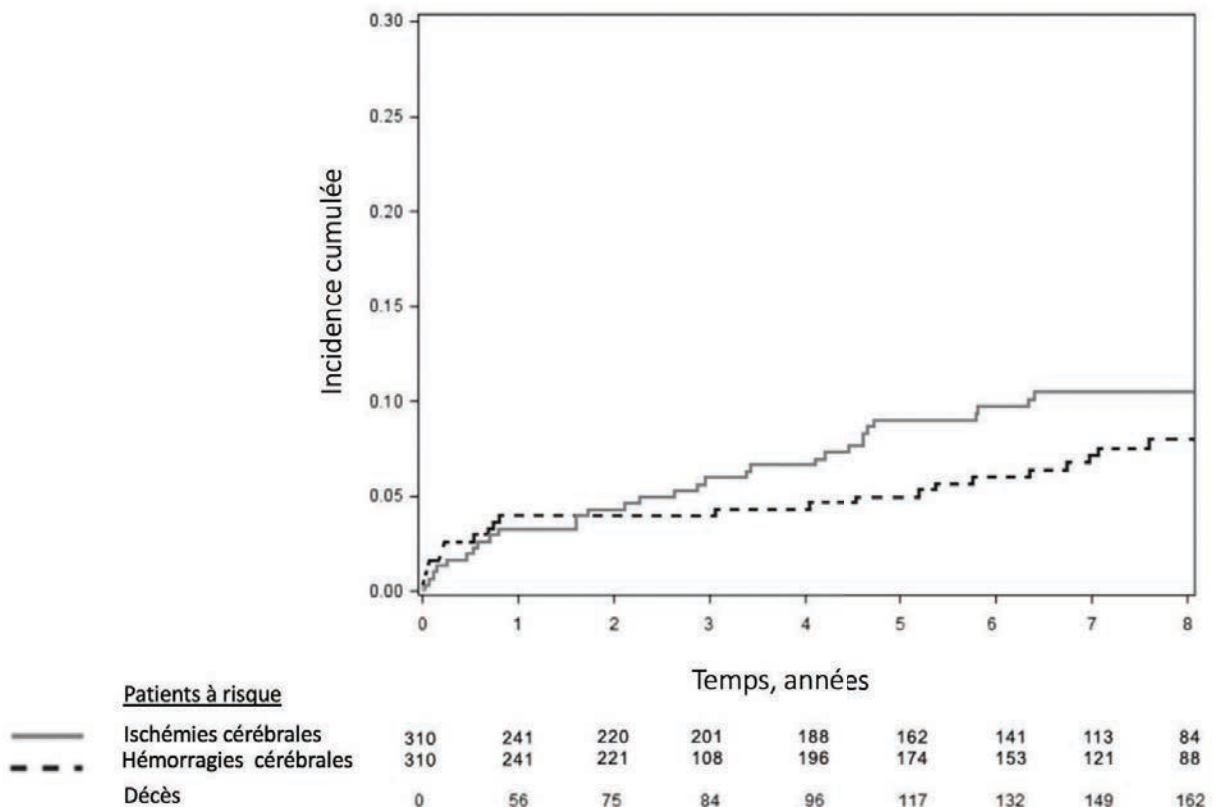
Traitements	A l'admission	1 an	5 ans
<b>Population globale (n=310)</b>			
Antihypertenseurs	183/310 (59.0 %)	213/236 (90.2 %)	163/177 (92.1 %)
Antithrombotiques	123/310 (39. %)	60/236 (25.4 %)	61/177 (34.5 %)
Antiagrégants seuls	87/310 (28.1 %)	46/236 (19.5 %) <sup>b, 1</sup>	38/177 (21.5 %) <sup>2</sup>
Anticoagulants	36/310 (11.6 %) <sup>a</sup>	14/236 (5.9 %) <sup>3</sup>	23/177 (13.0 %) <sup>c,4</sup>
<b>Hémorragie cérébrale profonde (n=195)</b>			
Antihypertenseurs	113/195 (58.0 %)	135/146 (92.5 %)	106/111 (95.5 %)
Antithrombotiques	65/195 (33.3 %)	35/146 (24.0 %)	36/111 (32.4 %)
Antiagrégants seuls	46/195 (23.6 %)	26/146 (17.8 %) <sup>e</sup>	24/111 (21.6 %)
Anticoagulants	19/195 (9.7 %) <sup>d</sup>	9/146 (6.2 %)	12/111 (10.8 %) <sup>d</sup>
<b>Hémorragie cérébrale lobaire (n=115)</b>			
Antihypertenseurs	70/115 (60.9 %)	78/90 (86.7 %)	57/66 (86.4 %)
Antithrombotiques	58/115 (50.5 %)	25/90 (27.8 %)	25/66 (37.9 %)
Antiagrégants seuls	41/115 (35.7 %)	20/90 (22.2 %) <sup>e</sup>	14/66 (21.2 %)
Anticoagulants	17/115 (14.8 %) <sup>i</sup>	5/90 (5.6 %)	11/66 (16.7 %) <sup>f</sup>

<sup>1</sup> Indications pour les antiagrégants: fibrillation atriale (n=17), cardiopathie ischémique (n=9), AVC ischémique ou AIT (n=7), prévention primaire (n=7), autres indications (n=6); <sup>2</sup> Indications pour les antiagrégants: fibrillation atriale (n=10), cardiopathie ischémique (n=10), AVC ischémique ou AIT (n=7), prévention primaire (n=4), autres indications (n=7); <sup>3</sup> Indications pour les anticoagulants: fibrillation atriale (n=5), AVC ischémique ou AIT (n=1), valve cardiaque mécanique (n=5), évènement thromboembolique veineux (n=3); <sup>4</sup> Indications pour les anticoagulants: fibrillation atriale (n=14), valve cardiaque mécanique (n=4), évènement thromboembolique veineux (n=5).

#### 4.4.3 Incidence cumulée des évènements vasculaires cérébraux

Pendant le suivi, 61 AVC sont survenus chez 53 patients (33 AVC ischémiques, 24 AVC hémorragiques, et 4 AVC de nature indéterminée). L'incidence cumulée pour tous les types d'AVC, 1 an après l'HIC, était 7.1% (95% CI, 4.6–10.4) et atteignait 14.2% à 5 ans (95% CI, 10.5–18.4). Parmi les 33 patients avec un AVC ischémique, 4 évènements étaient fatals. L'incidence cumulée de l'AVC ischémique était de 3.2% (95% CI, 1.7–5.7) un an après l'HIC et de 9.0% (95% CI, 6.1–12.6) à 5 ans (Figure 3). Des 24 patients avec une récurrence d'hémorragie cérébrale, 6 évènements étaient fatals. L'incidence cumulée de récurrence d'hémorragie cérébrale était de 3.9% à 1 an après (95% CI, 2.1–6.5) et de 4.9% (95% CI, 2.9–7.7), 5 ans après l'HIC (Figure 3).

**Figure 3.** Incidence cumulée des évènements cérébraux (AVC ischémiques et récurrences d'hémorragies cérébrales), après une hémorragie cérébrale.



#### **4.4.4 Incidence cumulée des évènements vasculaires cérébraux en fonction de la localisation**

##### *AVC ischémiques*

Pendant le suivi, nous avons observé la survenue de 25 AVC ischémiques dans le groupe de patients avec une hémorragie profonde et 8 AVC ischémiques dans le groupe de patients avec une hémorragie cérébrale initiale lobaire. La description des étiologies selon la classification TOAST des AVC ischémiques survenus au cours du suivi en fonction de la localisation de l'hémorragie est détaillée dans le tableau 6.

Dans le groupe de patients avec une hémorragie profonde initiale, l'incidence cumulée pour la survenue d'un AVC ischémique était de 4.6% (95% CI 2.3-8.3) 1 an après l'HIC, et de 11.1% (95% CI, 7.2-16.2) à 5 ans. La figure 4 montre les courbes d'incidence pour les AVC ischémique en fonction de la localisation.

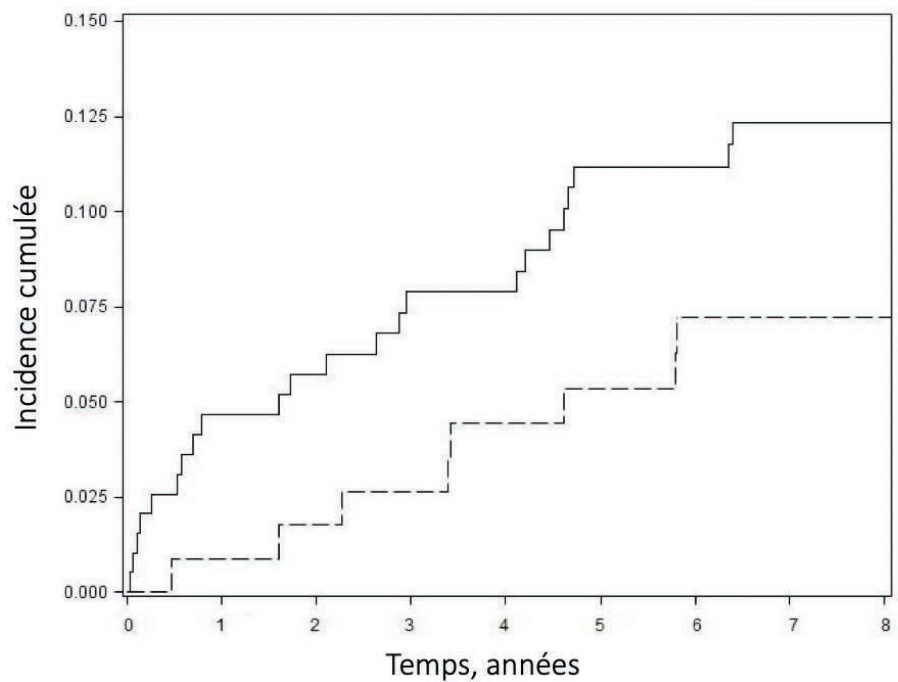
Dans le groupe de patients avec une hémorragie cérébrale initiale lobaire, l'incidence cumulée de l'AVC ischémique était de 1.7% (95% CI, 0.3–5.6) un an après l'HIC et de 6.6% (95% CI, 2.7–11.8) à 5 ans.

**Tableau 6** : Étiologies des AVC ischémiques survenus pendant le suivi, selon la classification TOAST et en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale.

	Hémorragie cérébrale profonde (n=195)	Hémorragie cérébrale lobaire (n=115)
<i>Atherothrombotique</i>	1	0
<i>Cardio-embolique</i>	6	5
<i>Maladie de petites artères</i>	10	0
<i>Autres étiologies</i>	2	0
<i>Indéterminée</i>	6	3



**Figure 4.** Incidence cumulée des AVC ischémiques après une hémorragie cérébrale, en fonction de la localisation de l’hémorragie.



**Patients à risque d'AVC ischémiques**

	Lobaire	115	95	88	83	78	66	54	38	28
	Profonde	195	146	132	118	110	96	87	75	56
<b>Décès</b>		0	56	75	84	96	117	132	149	162

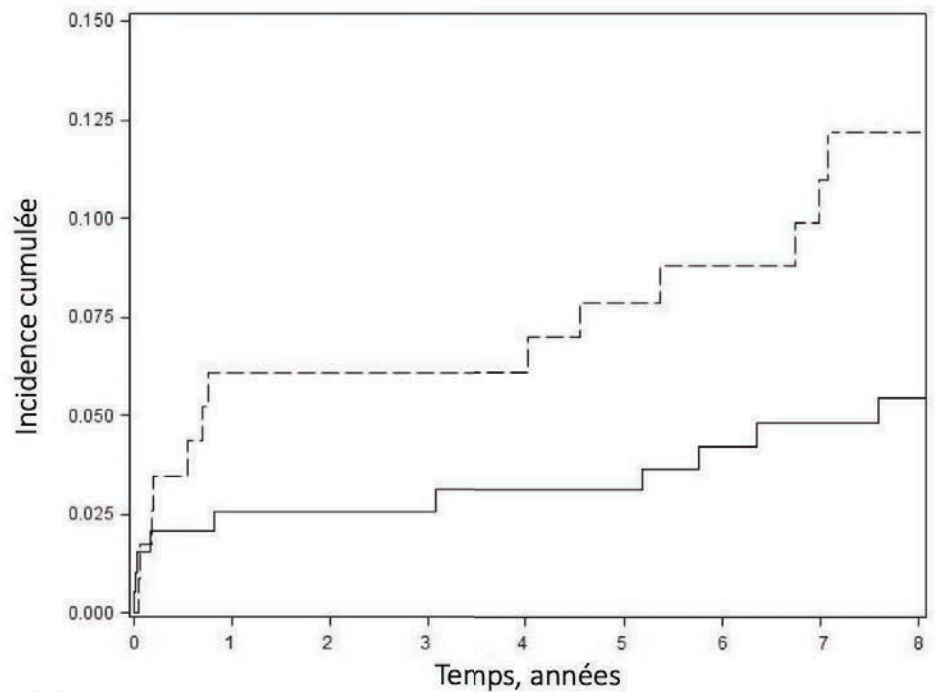
*Récidives hémorragiques cérébrales*

Pendant le suivi, nous avons observé la survenue de 11 récidives d’HIC dans le groupe de patients avec une hémorragie à localisation profonde et de 13 récidives d’HIC dans le groupe de patients avec une hémorragie cérébrale à localisation lobaire.

Dans le groupe de patients avec une hémorragie profonde initiale, l’incidence cumulée pour la survenue d’une récidive hémorragique cérébrale était de 2.6% (95% CI 0.9-5.6) 1 an après l’HIC, et de 3.7% (95% CI, 1.6-7.0) à 5 ans. La figure 4 montre les courbes d’incidence pour les AVC ischémiques en fonction de la localisation.

Dans le groupe de patients avec une hémorragie cérébrale initiale lobaire, l’incidence cumulée des récidives hémorragiques était de 6.0% (95% CI, 2.7-11.4) un an après l’HIC et de 8.8% (95% CI, 4.5–14.9) à 5 ans.

**Figure 5.** Incidence cumulée des récives hémorragiques cérébrales, en fonction de la localisation de l'hémorragie.



<u>Patients à risque de récives hémorragiques</u>									
	Lobaire	115	90	85	81	78	66	54	37
	Profonde	195	151	136	127	118	108	99	84
<u>Décès</u>		0	56	75	84	96	117	132	149
									27
									61

#### **4.4.5 Incidence cumulée des évènements extra-cérébraux**

Vingt-huit patients (9%) ont présenté au moins un évènement extra-cérébral ischémique au cours du suivi. L'incidence cumulée des évènements extra-cérébraux ischémiques, 1 an après l'HIC, était de 2.6 % (95%CI 1.2-4.9) et de 6.9% (95%CI 4.4-10.2) 5 ans après l'hémorragie cérébrale index. Concernant les évènements extra-cérébraux hémorragiques, 8 patients (2.6%) ont présenté un évènement définis comme BARC  $\geq$  3. Chez un patient, l'évènement était une hémorragie gastro-intestinale, dans les autres cas, les évènements hémorragiques étaient des hématomes sous-duraux, et chez un patient il était associé à une hémorragie sous-arachnoïdienne. Le seul évènement fatal était une hémorragie gastro-intestinale. Le tableau 7 montre le nombre et type d'évènements vasculaires ischémiques et hémorragiques en fonction de la localisation.

**Tableau 7** : Évènements ischémiques et hémorragiques majeurs pendant le suivi, en fonction de la localisation de l'hémorragie cérébrale.

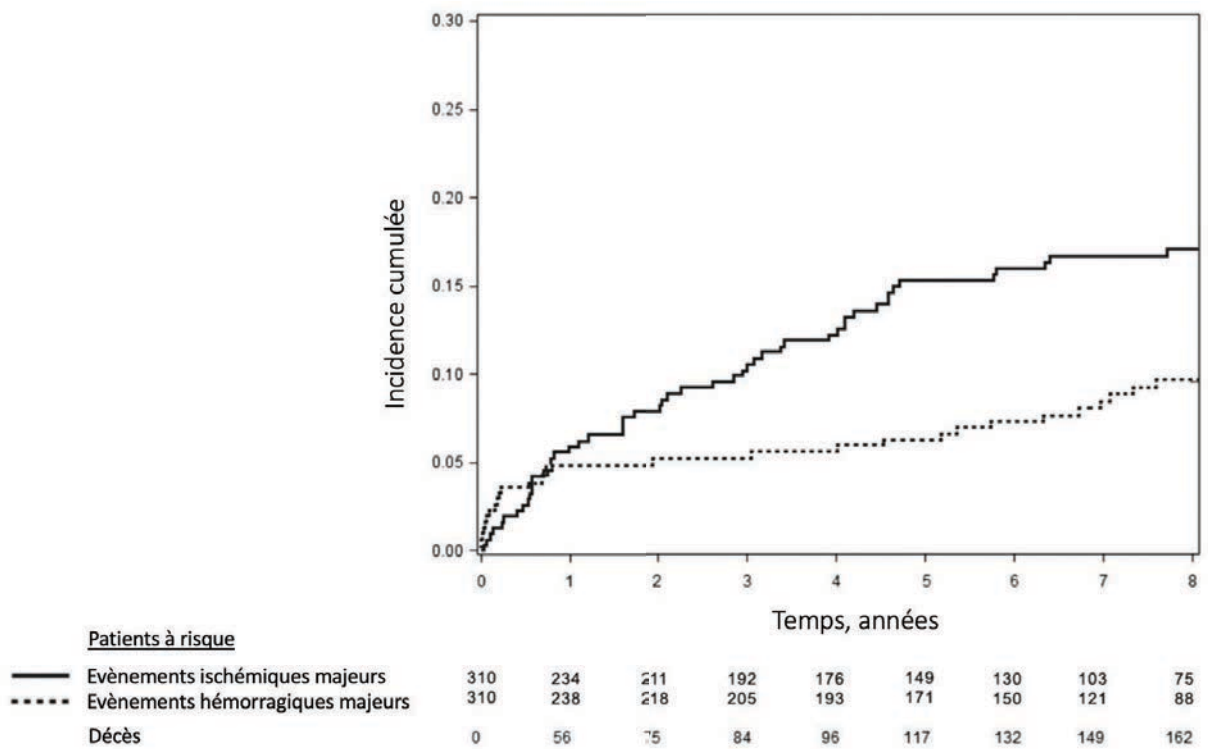
	Hémorragie cérébrale profonde (n=195)	Hémorragie cérébrale lobaire (n=115)
<b>Évènements ischémiques majeurs</b>	43	18
<i>Accident vasculaire cérébral ischémique</i>	25	8
<i>Cardiopathie ischémique</i>	10	6
<i>Ischémie aiguë périphérique</i>	0	2
<i>Artérite périphérique sévère</i>	8	2
<i>Sténose carotidienne sévère</i>	0	0
<b>Évènements hémorragiques majeurs *</b>	13	19
<i>Hémorragie cérébrale</i>	11	13
<i>Hémorragie systémiques (BARC ≥ 3)</i>	2	6

\*Les évènements hémorragiques majeurs étaient classifiés selon l'échelle de la Bleeding Academic Research Consortium (BARC) et étaient définis comme une échelle BARC ≥ 3.

#### **4.4.6 Incidence cumulée des évènements ischémiques majeurs**

Cinquante-quatre patients ont présenté au moins un évènement ischémique majeur, dont 16 évènements coronaires. L'incidence cumulée des tous les évènements ischémiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux) était de 5.9% (95% CI, 3.6–8.9) à 1 an de l'hémorragie cérébrale et de 15.2% (95% CI, 11.4–19.5) à 5 ans. La figure 6 illustre les résultats.

**Figure 6.** Incidence cumulée des évènements ischémiques et hémorragiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux), après une HIC.



#### **4.4.7 Incidence cumulée des évènements hémorragiques majeurs**

Trente-un patients ont présenté au moins un évènement hémorragique majeur. L'incidence cumulée des tous les évènements hémorragiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux) était de 4.9% (95% CI, 2.8–7.7) à 1 an de l'hémorragie cérébrale et de 6.2% (95% CI, 3.9–9.3) à 5 ans. La figure 6 illustre les résultats.

#### **4.4.8 Impact sur le pronostic**

La mortalité liée aux évènements ischémiques majeurs survenus dans les 30 premiers jours après l'HIC était de 11.1% (95% CI, 4.2–22.6) et de 19.4% (95% CI, 7.5–37.5) pour les évènements hémorragiques. A la fin du suivi, 27 patients sur 53 (50.9%) ayant présenté un évènement ischémique comme premier évènement vasculaire majeur et 8 patients sur 25 (32.0%) avec un premier évènement vasculaire majeur de type hémorragique étaient décédés.

#### 4.4.9 Impact de la localisation de l'hémorragie

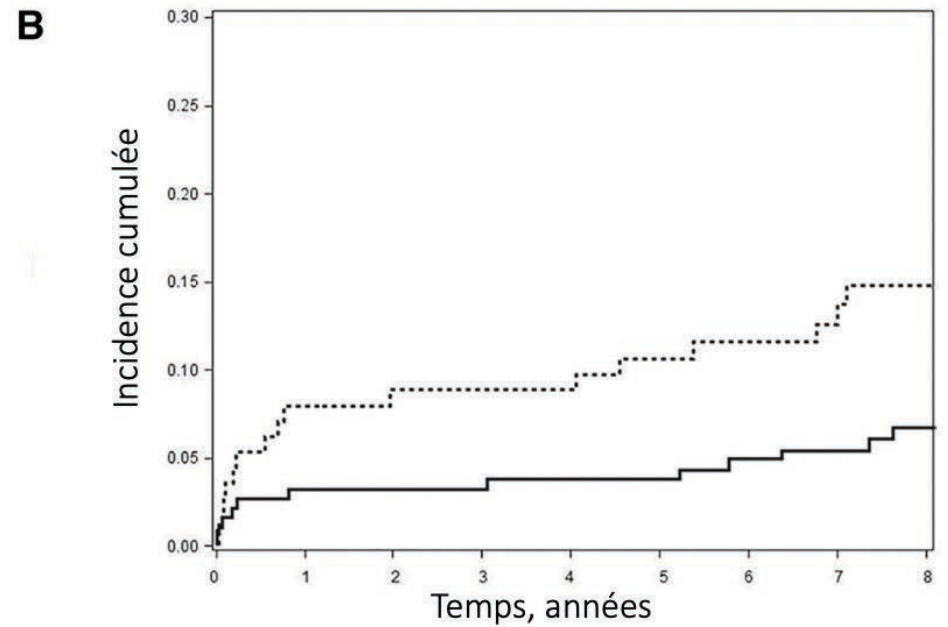
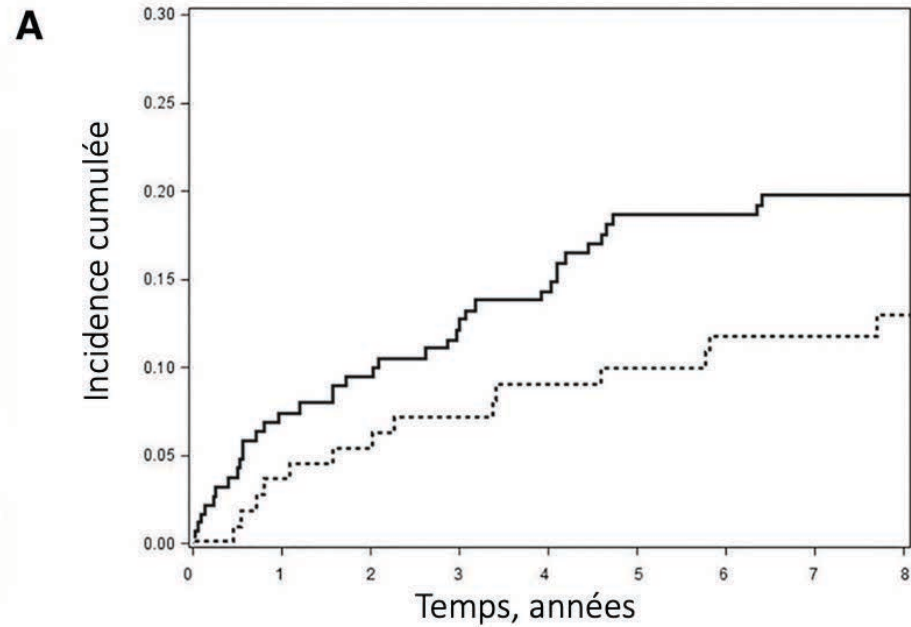
L'incidence cumulée des événements vasculaires majeurs (ischémiques et hémorragiques) en fonction de la localisation de l'hémorragie est synthétisée dans le tableau 8. Chez les patients avec une hémorragie profonde, l'incidence cumulée de tous les événements ischémiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux) à 1 an était de 7.3% (95% CI, 4.2–11.5) et celle des événements hémorragiques majeurs était de 3.1% (95% CI, 1.3–6.3). Cinq ans après une hémorragie cérébrale à localisation profonde, l'incidence cumulée des événements ischémiques majeurs était de 18.5% (95% CI, 13.3–24.4) et celle des événements hémorragiques majeurs de 3.6% (95% CI, 1.6–7.0). La figure 7a illustre les incidences cumulées des événements ischémiques et la figure 7b celle des événements hémorragiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux), après une HIC à localisation profonde. Chez les patients ayant subi une hémorragie cérébrale à localisation lobaire, l'incidence cumulée des événements ischémiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux) à 1 an était de 3.5% (95% CI, 1.1–8.1) et celle des événements hémorragiques majeurs était de 7.8% (95% CI, 3.8–13.7). Cinq ans après une hémorragie cérébrale à localisation lobaire, l'incidence cumulée des événements ischémiques majeurs était de 9.8% (95% CI, 5.1–16.1) et celle des événements hémorragiques majeurs de 10.5% (95% CI, 5.7–16.9). La figure 7a et 7b illustre respectivement les incidences cumulées des événements ischémiques et hémorragiques majeurs (cérébraux et extra-cérébraux), après une HIC à localisation lobaire.

**Tableau 8** : Taux d'incidence cumulée à 1 an et 5 ans après une hémorragie cérébrale, des événements vasculaires selon les sous-groupes d'intérêt.

	1 an post-HIC		5 ans post-HIC	
	HIC Profonde	HIC lobaire	HIC profonde	HIC lobaire
AVC ischémiques	4.7% (2.3-8.3)	0.9% (0.1-4.3)	11.2% (7.2-16.2)	5.3% (2.2-10.6)
Hémorragies cérébrales	2.6% (1.0-5.6)	6.1% (2.7-11.5)	3.2% (1.3-6.3)	7.9% (3.8-13.7)
Évènements ischémiques majeurs	7.3% (4.2-11.5)	3.5% (1.1-8.1)	18.5% (13.3-24.4)	9.8% (5.1-16.1)
Évènements hémorragiques majeurs	3.1% (1.3-6.3)	7.8% (3.8-13.7)	3.6% (1.6-7.0)	10.5% (5.7-16.9)

Les taux d'incidence cumulée des événements vasculaires majeurs (exprimé en pourcentages) ont été estimés avec un intervalle de confiance à 95% en utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice. Abréviations : HIC : hémorragie intracérébrale ; AVC : accident vasculaire cérébrale.

Figure 7. Incidence cumulée des évènements ischémiques (7A) et hémorragiques majeurs (7B), en fonction de la localisation.



Patients à risque d'évènements ischémiques majeurs

----	Lobaire	115	92	84	78	73	61	50	35	24
—	Profonde	195	142	127	114	103	88	80	68	51
	Décès	0	56	75	84	96	117	132	149	162

Patients à risque d'évènements hémorragiques majeurs

----	Lobaire	115	83	82	78	75	63	51	37	27
—	Profonde	195	150	136	127	118	108	99	84	61
	Décès	0	56	75	84	96	117	132	149	162

#### **4.4.10 Facteurs prédictifs des évènements vasculaires**

Les résultats des analyses univariées et multivariées des évènements ischémiques et hémorragiques majeurs sont présentés dans les tableaux 9 et 10. L'analyse multivariée montre que les prédicteurs d'évènements ischémiques majeurs étaient la localisation profonde de l'hémorragie (subhazard ratio, 1.85; 95% CI, 1.01–3.40), un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT, une insuffisance rénale, la présence de diabète et un plus jeune âge. Concernant les prédicteurs d'évènements hémorragiques majeurs, le seul prédicteur était la localisation de l'hémorragie : les patients avec une hémorragie profonde avaient moins de risque de développer un évènement hémorragique majeur pendant le suivi (subhazard ratio, 0.40; 95% CI, 0.20–0.82), comparés aux patients ayant subi une hémorragie cérébrale à localisation lobaire. Le traitement anticoagulant pendant le suivi, analysé comme variable temps-dépendante et avec l'analyse par landmark, n'était pas associé ni au risque d'évènements hémorragiques majeur pendant le suivi (hazard ratio, 0.81; 95% CI, 0.16–4.06 ;  $p=0.80$ ), ni au risque de présenter un évènement ischémique majeur (hazard ratio, 1.52; 95% CI, 0.52–4.43 ;  $p=0.44$ ).

**Tableau 9 : Analyses univariées et multivariées des caractéristiques initiales et survenue des évènements vasculaires ischémiques majeurs au cours du suivi sur la population globale.** \*eGFR, fonction glomérulaire estimée avec l'équation du MDRD. \*Les Subhazard ratios et p étaient calculées en utilisant l'échelle comme variable ordinale.

Caractéristiques démographiques	Nombre d'évènements	Analyses univariées		Analyses multivariées	
		Subhazard ratio (95% CI)	P	Subhazard ratio (95% CI)	P
Age, par augmentation de 10 ans	54	0.81 (0.70 – 0.95)	0.008	0.68 (0.57–0.81)	0<0.001
Hommes	30	1.06 (0.62 – 1.80)	0.83	—	—
<b>Antécédents médicaux</b>					
Antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT	15	1.70 (0.94 – 3.05)	0.078	2.34 (1.27–4.34)	0.006
Antécédent d'hémorragie cérébrale	2	0.61 (0.15 – 2.39)	0.48	—	—
Cardiopathie ischémique	10	1.30 (0.67 – 2.53)	0.44	—	—
Fibrillation atriale	8	1.52 (0.71 – 3.29)	0.28	—	—
Insuffisance rénale (eGFR*, <60 mL/min/1.73 m2)	36	1.80 (1.00 – 3.24)	0.049	2.17 (1.15–4.07)	0.016
<b>Facteurs de risque vasculaire</b>					
Hypertension artérielle	35	0.98 (0.56 – 1.71)	0.95	—	—
Diabète	14	2.13 (1.16 – 3.93)	0.015	2.09 (1.12–3.89)	0.012
Hypercholestérolémie	18	1.10 (0.62 – 1.93)	0.75	—	—
Tabac	11	1.01 (0.53 – 1.95)	0.97	—	—
Consommation excessive d'alcool	15	1.11 (0.62 – 2.00)	0.73	—	—
<b>Traitements à l'admission</b>					
Antihypertenseurs	32	0.96 (0.56 – 1.66)	0.89	—	—
Antithrombotiques					
Aucun	29	Ref	0.004	Ref	<0.001
Antiagrégants	12	0.91 (0.46 – 1.77)		0.77 (0.37 to 1.62)	
Anticoagulants	13	2.76 (1.44 – 5.28)		3.49 (1.62 to 7.49)	
<b>Caractéristiques de l'hémorragie cérébrale</b>					
Location profonde	40	1.80 (0.98 – 3.30)	0.058	1.85 (1.01–3.40)	0.047
<b>Données radiologiques</b>					
Score de leucoxaraiose ≥2	23	1.10 (0.64–1.90)	0.72	—	—
Score d'atrophie corticale*					
0	8	Ref	0.22	—	—
1	20	1.29 (0.58 – 2.91)			
2	17	0.71 (0.30 – 1.65)			
3	7	0.67 (0.24 – 1.84)			



**Tableau 10: Analyses univariées et multivariées des caractéristiques initiales et survenue des évènements vasculaires hémorragiques majeurs au cours du suivi sur la population globale.** \*eGFR, fonction glomérulaire estimée avec l'équation du MDRD. † Les Subhazard ratios et p étaient calculées en utilisant l'échelle comme variable ordinale.

Caractéristiques démographiques	Nombre d'évènements	Analyse Univariée		Analyse Multivariée	
		Subhazard ratio (95% CI)	P value	Subhazard ratio (95% CI)	P value
Age, par augmentation de 10 ans	31	1.15 (0.92–1.42)	0.22	—	—
Hommes	15	0.74 (0.37–1.49)	0.40	—	—
<b>Antécédents médicaux</b>					
Antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT	6	1.00 (0.44–2.43)	0.99	—	—
Antécédent d'hémorragie cérébrale	1	0.56 (0.07–4.29)	0.57	—	—
Cardiopathie ischémique	2	0.39 (0.09–1.64)	0.20	—	—
Fibrillation atriale	3	0.83 (0.26–2.62)	0.74	—	—
Insuffisance rénale (eGFR*, <60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	18	1.13 (0.55–2.34)	0.73	—	—
<b>Facteurs de risque vasculaire</b>					
Hypertension artérielle	21	1.17 (0.56–2.44)	0.69	—	—
Diabète	8	1.97 (0.89–4.37)	0.094	1.90 (0.84–4.30)	0.12
Hypercholestérolémie	12	1.33 (0.65–2.72)	0.44	—	—
Tabac	5	0.75 (0.29–1.92)	0.55	—	—
Consommation excessive d'alcool	11	1.62 (0.78–3.34)	0.19	0.59 (0.28–1.23)	0.16
<b>Traitements à l'admission</b>					
Antihypertenseurs	18	0.96 (0.47–1.95)	0.91	—	—
Antithrombotiques					
Aucun	19	Ref	0.95	—	—
Antiagrégants	9	1.04 (0.48–2.26)		—	—
Anticoagulants	3	0.84 (0.24–2.88)		—	—
<b>Caractéristiques de l'hémorragie cérébrale</b>					
Location profonde	13	0.42 (0.20–0.84)	0.015	0.40 (0.20–0.82)	0.013
<b>Données radiologiques</b>					
Score de leucoaraïose ≥2	16	1.49 (0.74–3.00)	0.27	—	—
Score d'atrophie corticale †					
0	1	ref	0.29	—	—
1	10	5.54 (0.67–44.0)			
2	16	5.96 (0.78–45.67)			
3	4	3.33 (0.37–30.27)			

## 4.5 DISCUSSION

Dans cette cohorte prospective de 310 patients survivants à 30 jours d'une HIC, nous avons montré que 5 ans après la survenue de l'hémorragie cérébrale, 1 patient sur 5 avait subi un nouvel évènement vasculaire majeur. Le risque de récurrence cérébrale hémorragique est important surtout pendant la première année après la survenue de l'HIC, néanmoins, sur le suivi au long cours, les patients avec une HIC sont plus à risque d'évènements ischémiques. Nous avons quantifié pour la première fois le risque à long terme d'évènements ischémiques et hémorragiques majeurs, cérébraux et extra-cérébraux, et nous avons démontré que ces risques varient en fonction de la localisation de l'HIC initiale. Les patients avec une hémorragie profonde avaient une incidence plus élevée d'évènements ischémiques majeurs, y compris les évènements ischémiques cérébraux. Dans cette population, 6 ans après l'HIC initiale, l'incidence des évènements ischémiques majeurs était 5 fois plus élevée que l'incidence des évènements hémorragiques majeurs. Les patients avec une hémorragie lobaire initiale, avaient un pronostic différent, avec un risque plus élevé d'évènements vasculaires hémorragiques majeurs, constitués de manière prédominante par les récurrences d'hémorragie cérébrale. Ces résultats ont des implications cliniques importantes : la prévention secondaire des patients devrait être discutée en prenant en compte la localisation initiale de l'hémorragie et, au vu du risque élevé d'évènements extra-cérébraux, le suivi de ces patients devrait être multidisciplinaire.

Notre étude présente plusieurs forces. Il s'agit de la première étude prospective rigoureuse ayant quantifiée pendant un suivi médian de 6 ans, dans une cohorte de patients ayant présenté une HIC, non seulement les évènements vasculaires cérébraux mais aussi les évènements vasculaires extra-cérébraux, ischémiques et hémorragiques. 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. De plus, nous avons précédemment montré que les caractéristiques à l'admission étaient comparables à celle d'un recrutement d'une étude de population<sup>66</sup> rassurant quant à la validité externe de la cohorte PITCH. Nous avons conçu une évaluation systématique et standardisée de tous les évènements vasculaires. Au vu de la mortalité élevée dans les cohortes de patients avec une HIC, 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. Nous avons exclu de l'analyse des événements vasculaires asymptomatiques et les AIT, et par conséquent, nous avons pu sous-estimer le poids des événements ischémiques. De plus, malgré la médiane de suivi à 6 ans et la taille importante de la population initiale de l'étude, le nombre d'événements de chaque type pourrait être considéré bas et donc nous ne pouvons pas exclure un risque de surajustement de l'analyse multivariée avec une perte de puissance statistique pour l'identification des prédicteurs.

En comparaison aux autres études, nous avons trouvé une incidence plus élevée d'AVC (7.1% à 1 an et 14.2% à 5 ans après l'HIC) et une incidence plus élevée d'AVC ischémiques (3.2% à 1 an et 9.0% à 5 ans après l'HIC)<sup>54,55</sup>. Le caractère rétrospectif et le potentiel biais résultant des erreurs de codage, ainsi qu'une durée plus courte du suivi, peuvent expliquer ces différences. Concernant l'incidence des événements extra-cérébraux, nous ne disposons pas actuellement de données de littérature permettant la comparaison de nos résultats. En 2014, une méta-analyse suggérait que le risque de survenue des événements ischémiques après une HIC peut être aussi élevé que le risque de récurrence d'HIC<sup>31</sup>. Notre étude prospective quantifie pour la première fois le risque d'événements vasculaires majeurs ischémiques, cérébraux et extra-cérébraux, qui augmentait de 5.9% (95% CI, 3.6–8.9) à 1 an jusqu'à 15.2% (95% CI, 11.4–19.5) à 5 ans après l'HIC. Ce risque dépassait le risque d'événements vasculaires majeurs hémorragiques, estimé à 4.9% (95% CI, 2.8–7.7) à 1 an et à 6.2% (95% CI, 3.9–9.3) 5 ans après l'HIC. Ce résultat met en évidence la nécessité d'un suivi au long cours chez ces patients et le potentiel bénéfique des thérapeutiques antithrombotiques chez certains patients ayant subi une hémorragie cérébrale. Le poids des événements ischémiques et hémorragiques au cours du suivi change en fonction de la localisation de l'HIC. Au sein de la population de notre étude, parmi les patients ayant subi une hémorragie cérébrale profonde, l'incidence des événements vasculaires ischémiques majeurs, 5 ans après l'HIC, était 6 fois plus élevée que l'incidence des événements vasculaires hémorragiques majeurs. Ces résultats soulignent le fait que la maladie des petites artères chez les patients avec une HIC n'a pas seulement une expression hémorragique mais aussi une expression ischémique. En effet, la maladie des petites artères pourrait s'intégrer dans le cadre d'une atteinte multi-systémique des petits vaisseaux et impliquer d'autres organes à vascularisation terminale en plus du cerveau<sup>116</sup>. Au-delà de la localisation profonde, l'antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT et la présence d'une insuffisance rénale étaient prédicteurs d'événements vasculaires ischémiques majeurs. L'impact au long cours de cette atteinte multi-systémique pourrait expliquer la mortalité plus

élevée (50.9%) des patients ayant présenté un événement ischémique majeur comparée aux patients ayant présenté un événement hémorragique majeur (30.2%).

Conformément aux recommandations internationales<sup>11,117</sup>, 92 % des patients au sein de notre cohorte était traité avec des antihypertenseurs un an après l'HIC. Dans le cadre de notre protocole interne, les patients atteints d'une HIC bénéficiaient d'un suivi à long terme assuré par des neurologues vasculaires. Ce suivi spécialisé peut expliquer pourquoi une telle proportion de patients reste traitée avec des antihypertenseurs même 5 ans après l'HIC et pourquoi la proportion de patients sous anticoagulation au cours du suivi (13%) était similaire à la proportion de patients traités à l'admission (11,6%). Ce suivi standardisé peut avoir eu un impact sur nos taux d'incidence rapportés et souligne la limitation due au caractère monocentrique<sup>118</sup>. Cependant, malgré le suivi standardisé, basé sur un suivi en consultation, au long cours, le taux d'événements vasculaires majeurs restes élevés. Ceci illustre le grand défi du choix des thérapeutiques de prévention secondaire chez ces patients à haut risque d'évènements vasculaires, dans un contexte d'absence de recommandations basée sur les preuves scientifiques.

#### **4.6 CONCLUSIONS DE L'ETUDE**

Il existe un risque conséquent d'évènements vasculaires majeures chez les patients survivant à une HIC spontanée. Ce risque est à la fois cérébral et extra-cérébral et il s'exprime, sur le long cours et en particulier à partir d'un an après l'HIC, sur son versant ischémique. L'impact clinique est important car ces résultats indiquent la nécessité de prévoir un suivi vasculaire multidisciplinaire et au long cours des patients ayant subi une HIC spontanée.

Dans l'attente des résultats des essais contrôlés randomisés, nos données sur le risque à long terme des événements ischémiques majeurs chez les patients ayant subi une HIC, en particulier dans le cas de la localisation profonde, pourront contribuer à adapter les décisions thérapeutiques concernant la reprise des antithrombotiques. D'un point de vue individuel, les risques vont au-delà du cerveau, et nous devrions promouvoir une approche de suivi vasculaire multidisciplinaire.

**4.7 ARTICLE ORIGINAL : ANNEXE 1**

**4.8 CORRESPONDANCE : ANNEXE 2**

## **5. MARQUEURS D'IMAGERIE DES RECIDIVES VASCULAIRES CEREBRALES**

Dans l'étude précédente, nous avons exploré l'impact de la localisation profonde ou lobaire de la HIC, sur le risque de survenu d'évènement vasculaire majeur au long cours. En particulier, nous avons démontré que la localisation profonde était prédictive de la survenue d'évènements ischémiques majeurs au cours du suivi et que la localisation lobaire est un facteur prédicteur d'évènements hémorragiques majeurs. Ces résultats, suggèrent que la microangiopathie sous-jacente à l'HIC, et plus particulièrement l'AAC pour ce qui concerne la localisation lobaire, pourrait contribuer de façon non négligeable au risque de récurrence hémorragique après une HIC spontanée. L'accès à des marqueurs d'imagerie de sévérité de la microangiopathie sous-jacente serait donc crucial pour la stratification du risque hémorragique au long cours. Ce chapitre de ma thèse va porter sur les études relatives aux marqueurs radiologiques comme prédicteurs de risque hémorragique.

## 5.1 LA SIDEROSE SUPERFICIELLE CORTICALE ET LE RISQUE D'HEMORRAGIE INTRACEREBRALE

### 5.1.1. Introduction générale

La sidérose corticale superficielle (SSc) correspond à des dépôts de produits de dégradation du sang limités aux convexités des hémisphères cérébraux, épargnant le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière. La SSc n'a pu être clairement identifiée *in vivo* que depuis le développement de techniques d'IRM sensibles au fer, telles que le T2\*-GRE ou d'autres séquences de susceptibilité magnétiques (SWI), où elle apparaît sous forme d'un hyposignal<sup>119,120</sup>. D'un point de vue radiologique, la détection de SSc, tout comme celle des CMB, dépend du type de séquence, des différents paramètres d'acquisition et de l'intensité du champ magnétique. Par exemple, la SSc n'est classiquement pas détectée par les séquences pondérées en T1 et T2 et les effets de susceptibilité sont généralement plus prononcés sur les IRM 3 Tesla que sur les 1,5 Tesla. Plusieurs critères issus de la revue de Charidimou *et al.*<sup>76</sup> sont nécessaires pour identifier et différencier la SSc de ses « mimics ». Notamment, s'il existe un hypersignal correspondant dans l'espace sous-arachnoïdien sur les séquences FLAIR (ou hyperdense au scanner cérébral), le terme d'hémorragie sous arachnoïdienne est recommandé. La présence d'autres conditions qui pourraient potentiellement déterminer la SSc, doivent être exclues, comme par exemple la présence de vaisseaux thrombosés ou la présence d'un infarctus à transformation hémorragique. Bien que la sidérose superficielle corticale présente de nombreuses causes possibles, elle est reconnue en littérature comme un biomarqueur de l'angiopathie amyloïde cérébrale. L'AAC représente la cause la plus fréquente de SSc chez les sujets de > 60 ans<sup>76</sup>. L'AAC peut être la cause de la SSc par le biais de plusieurs mécanismes: 1) un mécanisme dit « primaire », lié aux 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 atteint par l'AAC (mais distincts des HIC parenchymateuses étendues) ; 2) un mécanisme dit « secondaire » lié à l'extension ou à la fuite d'une HIC lobaire (ou d'une microhémorragie lobaire superficiel) dans l'espace sous-arachnoïdien ; 3) une transformation hémorragique d'un petit infarctus cortical<sup>76</sup>.

Par ailleurs, la SSc augmente la sensibilité des critères de Boston pour le diagnostic d'AAC<sup>121</sup>. Il est important de préciser l'extension de la SSc pour les potentielles implications cliniques. En particulier, selon les critères de Boston modifiés, on distingue la SSc focale, qui est limitée à 3 ou moins de trois sulci du cortex de la SSc disséminée, qui atteint au moins 4 sulci<sup>121</sup>. En termes de prévalence, dans une étude de corrélation anatomo-radiologique, la SSc était présente chez 60.5% des AAC prouvées histologiquement alors qu'elle s'avérait absente chez les patients contrôles ayant une HIC non liée à une AAC. 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 autre étude rétrospective avec des données neuroradiologiques avait 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<sup>122</sup>. Dans une autre étude longitudinale de cas d'AAC probables (n=84), la prévalence de la SSc atteignait 48%<sup>123</sup>. Dans la population générale, la prévalence de la SSc est plus basse. Une étude de population réalisée en 2009 à Rotterdam comprenant 1062 patients de 60 ans et plus, non déments, a rapporté une prévalence de la SSc de 0,7%, comparée à une prévalence de CMB plus élevée (14%)<sup>124</sup>. Dans ce travail, tous les sujets présentant de la SSc avaient également des microhémorragies cérébrales 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. Plusieurs études ont suggéré que la SSc disséminée serait associée à un risque de récurrences hémorragiques lobaires et que cette prédiction de risque est même supérieure à celle des CMB<sup>122,125</sup>. Ainsi, nous proposons dans cette 2ème partie de la thèse de nous intéresser plus spécifiquement à la SSc et à son impact dans le pronostic hémorragique à long terme des patients ayant eu une HIC.

La SSc semble être un marqueur indépendant du risque de saignement, néanmoins, le risque d'HIC en présence de SSc a été étudié principalement dans le contexte spécifique de l'AAC. Une étude menée par le groupe de Boston a montré qu'au sein d'une cohorte de 236 patients ayant une AAC probable, sans antécédent d'HIC symptomatique ou asymptomatique, le risque de présenter une HIC lobaire à 5 ans était plus élevé en présence de SSc : 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)<sup>126</sup>. Dans cette étude, la présence de SSc était prédicteur de l'incidence d'hémorragie cérébrale de novo (HR 4.04; 95% IC 1.73-9.44, p = 0.001), indépendamment de l'âge et d'autres marqueurs radiologiques de gravité de l'AAC, comme le CMB et la présence



de lésions de la substance blanche periventriculaire. La SSc pourrait donc représenter un marqueur phénotypique de sévérité ou d'évolutivité de la microangiopathie sous-jacente. 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)<sup>127</sup>. Une étude multicentrique européenne a aussi montré, sur une cohorte de 118 patients ayant un diagnostic d'AAC possible ou probable (dont 104 avec histoire de HIC à l'inclusion), avec ou sans SSc à l'inclusion, que le risque de récurrence hémorragique était plus élevé chez les patients avec une SSc disséminée. L'étude mettait en évidence que 23 des 118 patients présentaient une HIC lobaire symptomatique durant une médiane de suivi de 24 mois : 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 CMB lobaires multiples ( $\geq 2$ ) et des antécédents d'HIC symptomatiques<sup>122</sup>. Le groupe de Boston a récemment mis en évidence sur une cohorte de patients avec une AAC probable, mais sans histoire clinique de HIC symptomatique ou asymptomatique, que la SSc progresse au fil du temps. Sur une cohorte de 118, pendant un suivi clinique et radiologique de 2,2 ans, il y avait une progression de la SSc chez 28% des patients. Le facteur de risque de cette progression était la présence d'un phénotype disséminé de SSc et la coexistence de CMB. Les auteurs ont montré que la progression de la SSc est un facteur prédictif indépendant de risque d'HIC symptomatique (HR 3.76, 95% CI, 1.37–10.35; P=0.010)<sup>70</sup>. Par ailleurs, une échelle de sévérité de la SSc, appelée « Multifocality SSc score », qui quantifie sur une échelle de 0 à 4, l'extension spatiale de la SSc a été proposée. Dans une cohorte de 313 patients (dont 240 avaient des données de suivi) ayant eu un suivi médian de 2.6 ans, le taux de récurrence pour le SSc multifocality score (0-4) était respectivement de 5%, 6.5%, 13.5%, 16.2%, et 26.9% en fonction de la sévérité. La « multifocalité de la SSc » était donc un prédictif indépendant de récurrence d'HIC symptomatique, avec un HR de 3.19 (95% CI 1.77–5.75; p=0.0001)<sup>129</sup>.

La sidérose superficielle corticale représente donc un marqueur de neuroimagerie associée à l'AAC, intégrée dans les critères de Boston modifiés pour la définition de l'« AAC probable »<sup>130</sup>.

La présence de SSc ainsi que d'une hémorragie sous arachnoïdienne aiguë corticale, semblent être associées à un risque de récurrence hémorragique élevé. L'impact des antithrombotiques sur ce risque de récurrence hémorragique nécessite probablement d'autres études randomisées sur cette population spécifique, mais les résultats de l'étude RESTART semblent rassurer sur l'absence d'augmentation de risque hémorragique chez les patients chez qui les antiagrégants sont repris après une HIC<sup>100</sup>. En revanche, l'impact des anticoagulants n'est pas encore connu. Sur le plan diagnostique, la force de l'association entre SSc et AAC dépend de la cohorte étudiée, notamment, les études disponibles sur le sujet comportent des limitations méthodologiques et des biais de recrutement non négligeables. Les études prospectives à large échelle, évaluant des données sur la SSc, sont rares et permettraient de mieux définir l'intérêt clinique de la SSc.

### **5.1.2. Objectif de l'étude**

Nos objectifs étaient de 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,
- (iii) L'influence de la SSc sur le risque de récurrence d'HIC.

### **5.1.3 Patients, critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons inclus des patients de la cohorte PITCH précédemment décrite (voir méthodologie générale de la cohorte PITCH, partie 3). 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.

### **5.1.4 Données clinico-biologiques 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 3). 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 (antiplaquettaire versus anticoagulants oraux) et l'utilisation de statines au moment de l'HIC. Nous avons déterminé le niveau cognitif

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)<sup>69</sup>.

### **5.1.5 Évaluation radiologique**

En l'absence de contre-indication, les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale rapidement après leur admission. Nous avons classé 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, de la capsule interne ou externe ou de la fosse postérieure (au niveau cérébelleux ou du tronc cérébral). Les hémorragies dont l'origine du saignement ne pouvait pas être déterminée de façon certaine étaient considérées à localisation indéterminée. Les séquences d'IRM suivantes ont été réalisées : T1-weighted, T2-weighted, FLAIR et T2\*-GRE. L'atrophie corticale globale (ACG) a été évaluée par l'échelle d'évaluation à 4 points<sup>73</sup> qui a été dichotomisée en absence (ACG 0-1) ou présence (2-3) d'ACG. Les hypersignaux de substance blanche ont été évalués par l'échelle de Fazekas<sup>74</sup>: avec un score de 0 à 3 en substance blanche periventriculaire (0 : pas de lésion ; 1 : soulignement periventriculaire ; 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 supratentorielles > 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 anciennes (>10 mm) ont été colligés. Les CMB étaient définies comme des petits hyposignaux en séquence T2\*-GRE inférieur à 10mm dans le parenchyme cérébral<sup>75</sup>. La présence de CMB a été définie comme la présence d'au moins 1 CMB 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 ( $\leq 3$  sulci) ou disséminée (>3).

### **5.1.6 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 d'une récurrence hémorragique cérébrale. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone avec le patient, son aidant ou son médecin traitant.

### **5.1.7 Analyses statistiques**

En premier lieu, 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, en utilisant les tests du Chi-deux pour les variables qualitatives et par les tests U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

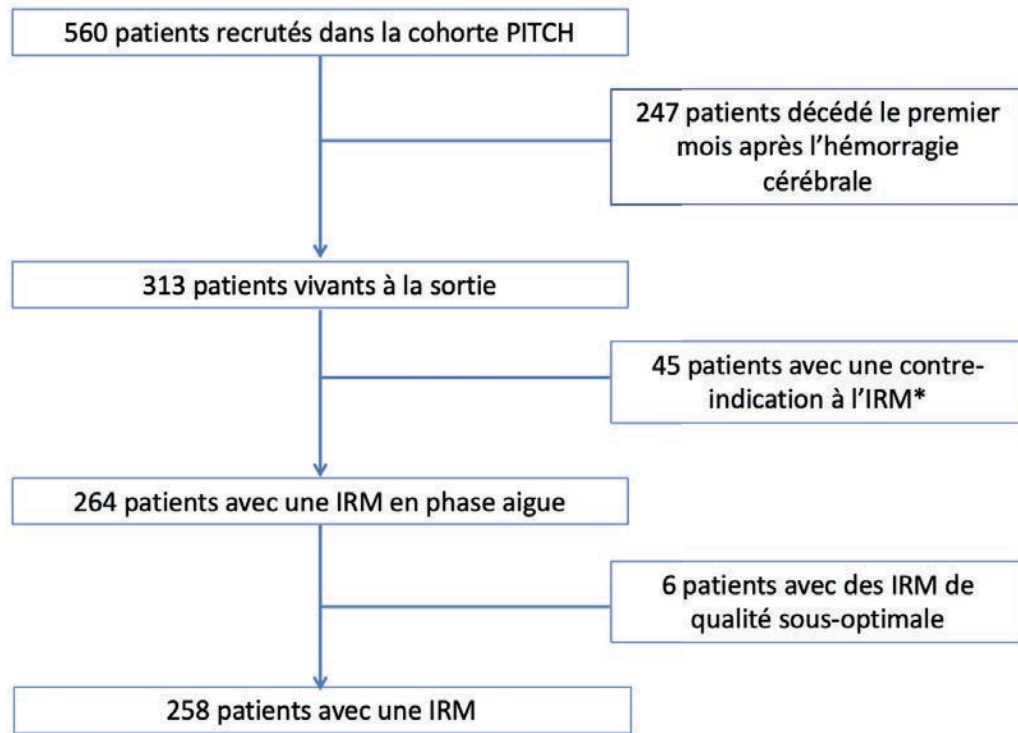
Nous avons ensuite identifié les facteurs clinico-radiologiques présents à l'admission et qui étaient associés à la SSc en utilisant deux modèles statistiques : un modèle clinique, pour l'analyse des caractéristiques cliniques et démographiques, et un modèle radiologique, pour l'étude des marqueurs de neuroimagerie. 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 CMB 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 pris en compte dans les critères de jugement que les événements 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 événement. 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 d'HIC ancienne, présence de CMB 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).

### ***5.1.8 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 9.

**Figure 9.** Flow chart des patients ayant une hémorragie intracérébrale inclus dans l'étude. PITCH = Prognosis of Intracerebral Hemorrhage.



\* Motif de contre-indication à l'IRM (pacemaker, valve mécanique, état clinique neurologique sévère, claustrophobie)

### Prévalence de la sidérose superficielle corticale et facteurs associés

Quarante-neuf des 258 patients inclus 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 sidérose superficielle corticale.

	Patients avec sidérose corticale superficielle N = 49	Patients sans sidérose corticale superficielle N = 209	<i>p</i>
<b>Données démographiques</b>			
Age <sup>a</sup>	73 (64-80)	67 (54-77)	<b>.006</b>
Sexe féminin	25 (51.0%)	83 (39.7%)	.1
<b>Facteurs de risque vasculaires</b>			
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
<b>Antécédents médicaux</b>			
Démence préexistante	11 (22.4%)	15 (7.2%)	<b>.003</b>
Antécédent d'HIC	6 (12%)	7 (3.3%)	<b>.02</b>
<b>Médicaments à l'admission</b>			
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 caractéristiques neuroradiologiques des patients avec et sans sidérose superficielle corticale.

	Patients avec sidérose corticale superficielle N = 49	Patients sans sidérose corticale superficielle N = 209	p
Localisation lobaire	38 (77.6%)	63 (30.1%)	<b>&lt; 0.001</b>
Volume de l'hémorragie cérébrale (ml) <sup>a</sup>	19.95 (5.56-37.39)	6.56 (1.99-18.91)	<b>&lt; 0.001</b>
Sévérité des hypersignaux de substance blanche			<b>0.03</b>
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%)	<b>0.01</b>
CMB			
Nombre total de CMB <sup>a</sup>	1.00 (0.00-4.50)	1.00 (0.00-5.00)	0.59
Présence d'au moins 1 CMB	26 (53.1%)	117 (56.0%)	0.41
CMB strictement lobaire (0-1)	10 (20.4%)	18 (8.6%)	<b>0.02</b>
Présence d'hémorragie cérébrale ancienne	17 (34.7%)	52 (24.6%)	0.11

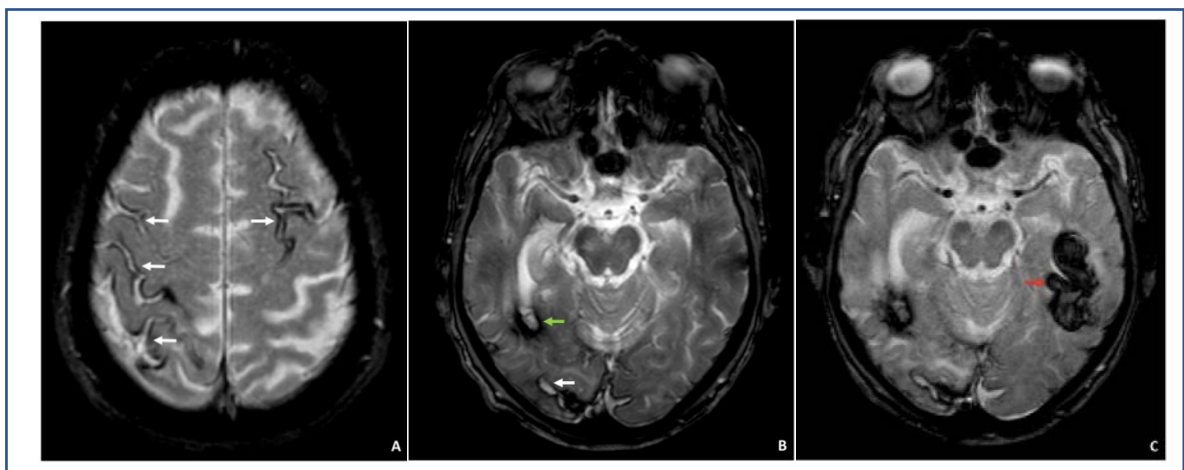
Résultats des analyses bivariées. a: Médiane (interquartile range, Mann-Whitney test). Les valeurs de p sont en gras quand significatives. Abréviations : CMB, microhémorragies cérébrales.



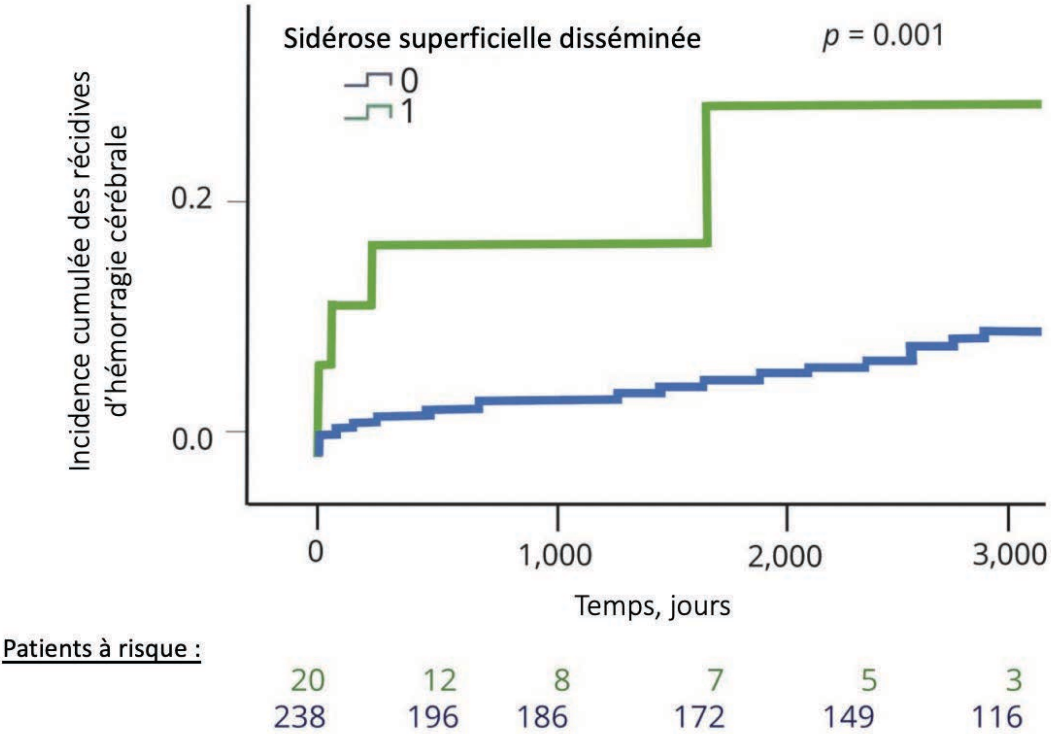
### Sidérose superficielle corticale et risque de récurrence hémorragique

Durant une médiane de suivi de 6.7 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 et la localisation de la récurrence était lobaire en 8 cas sur 19 (42%). Chez les patients ayant une SSc disséminée, toutes les récurrences d'HIC étaient de localisation lobaire (Figure 10). En analyse univariée, les facteurs prédictifs d'HIC récidivante symptomatique étaient : la présence de SSc ( $p < 0.001$ ), la présence d'HIC ancienne ( $p = 0.02$ ), la présence de CMB strictement lobaires ( $p = 0.01$ ) et la localisation lobaire 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 lobaire de l'HIC et un score élevé d'hypersignaux de substance blanche n'ont pas été identifiés comme des facteurs de risque d'HIC récidivante ( $p > 0.05$ ). En analyse multivariée, la présence d'HIC ancienne (HR 2.67; IC 95% 0.83 - 18.49;  $p = 0.08$ ) et la présence de CMB 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;  $p = 0.008$ ). La figure 11 illustre l'incidence cumulée des récurrences d'hémorragie cérébrale en fonction de la présence de SSc.

**Figure 10** : Sidérose superficielle corticale disséminée et récurrence d'hémorragie cérébrale. IRM coupes axiales, séquence T2\*GRE. A, B : sidérose superficielle corticale disséminée chez un homme de 67 ans (flèches blanches) ayant présenté une hémorragie cérébrale index lobaire occipitale (B, flèche verte). C : Récurrence d'hémorragie cérébrale symptomatique temporale gauche 2 ans plus tard (flèche rouge).



**Figure 11** : Incidence cumulée des hémorragies intracérébrales symptomatiques en fonction de la présence de sidérose superficielle corticale disséminée. Les lignes verte et bleue représentent respectivement les patients avec et sans sidérose superficielle disséminée.



### **5.1.9 Discussion**

Dans une cohorte prospective de 258 patients consécutifs survivant à une HIC, nous avons montré que 1 patient sur 5 avait de la SSc sur l'IRM réalisée en phase aiguë. La SSc était associée à un âge plus élevé, à l'existence d'une démence préexistante et à un antécédent d'HIC. Ces résultats suggèrent l'implication d'une AAC sous-jacente. Les marqueurs neuroradiologiques associés à la SSc tels que la localisation lobaire de l'HIC et la sévérité des hyperintensités de la substance blanche plus élevée étaient également en faveur de cette hypothèse. Ainsi, nos données suggèrent que la SSc ne devrait pas être considérée comme un marqueur général de microangiopathie mais plutôt comme un marqueur de la présence d'une AAC.

A l'heure actuelle, cette étude montre pour la première fois, la prévalence et les facteurs associés à la SSc dans une cohorte prospective de patients ayant une HIC spontanée. Les études qui se sont intéressées à la SSc ont été principalement menées dans des cohortes différentes de la nôtre, en limitant donc la possibilité de comparaison avec nos résultats. Dans la plupart des cas, les autres études étaient réalisées sur des cohortes de patients avec un diagnostic d'AAC possible ou probable ou avaient comparé des patients avec AAC à un groupe contrôle sélectionné<sup>122,122,130-132</sup>.

Au sein d'une cohorte de patients avec une HIC, nous avons choisi d'étudier la localisation de l'HIC et les marqueurs individuels d'AAC plutôt qu'identifier des sous-groupes de patients par le biais des critères de Boston, qui restent imparfaits en l'absence de preuve histopathologique. Nos résultats sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle la SSc est un marqueur hémorragique clé de l'AAC, comme démontré par d'autres travaux antérieurs<sup>122</sup>. Nous avons montré que la présence de SSc s'associe à une démence préexistante, ce qui est cohérent avec le résultat d'une étude antérieure qui montrait une prévalence plus élevée de démence préexistante, chez les patients ayant une HIC lobaire, en raison de l'influence de l'AAC<sup>133</sup>.

Durant un suivi médian de 6 ans, 19 récurrences d'HIC récidivantes symptomatiques sont survenues au sein de notre cohorte. 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 un phénotype

sévère ou évolué d'AAC. La SSc représente un signe prédicteur de future HIC, comme cela avait été montré précédemment au sein d'études rétrospectives<sup>125,134</sup>. Nous montrons aussi que seulement la SSc disséminée est un facteur prédictif significatif de récurrence hémorragique. Une étude longitudinale, effectuée uniquement sur des patients ayant une AAC, qui avait étudié la survenue de récurrence d'HIC symptomatique, avait retrouvé des résultats similaires pour les récurrences précoces, survenant dans les 6 mois après l'HIC index<sup>135</sup>.

Ce travail présente des forces notables. Il s'agit de la première étude, avec un design prospectif et rigoureux, qui s'est spécifiquement intéressée à la SSc au sein d'une cohorte d'HIC. La cohorte PITCH comporte l'avantage d'un recrutement hospitalier avec un échantillon large, un recueil de données détaillé et standardisé et peu de données manquantes, notamment concernant les 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. Une autre force de ce travail est l'évaluation systématique des données IRM, réalisée par des neuroradiologues expérimentés et à travers l'utilisation d'échelles validées des marqueurs neuroradiologiques de microangiopathie.

Nous sommes aussi conscients des limites de ce travail. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique et hospitalière, ce qui nécessitera à l'avenir une validation externe. Deuxièmement, malgré un suivi prolongé et un recueil de données systématique, seuls 19 événements hémorragiques sont survenus. Nous avons pu sous-estimer le nombre d'événements dans les cas des décès brutaux déterminés par des HIC fatales méconnues. Néanmoins, dans le Nord de la France, les patients présentant un déficit brutal avec coma, sont de manière générale transférés aux urgences et explorés, ils décèdent rarement à leur domicile ou en maison de retraite. A cause de ce faible effectif de récurrences, nous ne pouvons pas exclure le risque de surajustement 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, en dehors de la localisation lobaire en raison d'une colinéarité importante avec la SSc.

#### ***5.1.10 Conclusions de l'étude***

Ces résultats apportent des arguments solides concernant le lien fort entre la SSc et l'AAC. Chez les patients survivant à une HIC spontanée, la SSc, en particulier dans sa forme disséminée, apparaît comme le principal facteur neuroradiologique prédicteur de récurrence hémorragique pendant le suivi au long cours. L'intérêt de pouvoir identifier des marqueurs radiologiques à la phase aiguë chez les patients survivants d'une HIC, apporte des informations essentielles pour l'évaluation et la stratification du risque de récurrence hémorragique à l'échelle individuelle. Des données longitudinales seront nécessaires pour étudier l'évolution de la SSc, en fonction des choix thérapeutiques, dans le temps.

#### ***5.1.11 Publication originale : Annexe 3***

## 5.2 MICROHEMORRAGIES ET RISQUE DE RECIDIVE VASCULAIRE CEREBRALE

### 5.2.1 Que représentent les microhémorragies cérébrales ?

Les microhémorragies cérébrales (CMB) se définissent uniquement en IRM sur les séquences T2\*-GRE, où elles apparaissent comme des hyposignaux, arrondies et homogènes. Leur diamètre varie de 5 à 10 mm, et elles peuvent se retrouver dans l'ensemble du parenchyme cérébral. La littérature sur les CMB est riche de nombreuses données épidémiologiques, néanmoins leur prévalence varie en fonction de paramètres d'acquisition et du champ magnétique<sup>136</sup>. La prévalence, les facteurs associés et l'histoire naturelle des CMBs ont été décrits au sein d'études de population, ainsi qu'au sein de cohortes de patients souffrant de pathologies cérébrovasculaires et neurodégénératives<sup>133,137</sup>. En utilisant des techniques d'imagerie standard, les CMB se rencontrent chez environ 5 % des sujets sains, 30 % des sujets ayant souffert d'un infarctus cérébral, 50 % des sujets ayant eu une hémorragie cérébrale, chez 80% des patients avec une hémorragie cérébrale récidivante et chez environ 23 % des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer<sup>119,133</sup>. Cet hyposignal T2\*-GRE est censé représenter une collection focale de dépôts d'hémosidérine, mais seulement un nombre limité d'études a exploré la corrélation entre les données radiologiques et histologiques<sup>138-141</sup>. En fonction de leur localisation, les microhémorragies cérébrales pourraient être des marqueurs de la présence d'une microangiopathie sous-jacente, de la typologie de microangiopathie et de sa sévérité. Il a été suggéré que les microhémorragies profondes seraient le reflet d'une vasculopathie hypertensive, par opposition aux microhémorragies strictement cortico-sous-corticales, qui seraient le reflet d'une angiopathie amyloïde cérébrale<sup>119</sup>. Malheureusement, une telle dichotomie est un peu simpliste, et la plupart des patients présentent des microhémorragies à la fois profondes et cortico-sous-corticales. Récemment, une localisation « mixte », correspondant à la présence de CMB lobaires et profonds, a été mise en relation avec la présence d'une maladie des artères perforantes sévère<sup>142</sup>. Par ailleurs, les microhémorragies ont été décrites dans des conditions cliniques différentes des maladies cérébrovasculaires, en soulignant une hétérogénéité physiopathologique de ces lésions radiologiques. Par exemple, elles ont été associées à un

risque accru de handicap fonctionnel dans une cohorte de 445 patients ayant une sclérose en plaque, en suggérant que ces lésions parenchymateuses pourraient être aussi déclenchées par d'autres mécanismes physiopathologiques comme la neuro-inflammation<sup>143</sup>. En accord avec cette hypothèse physiopathologiques, plusieurs études ont démontré le rôle de l'inflammation systémique sur le développement et la progression des CMBs, comme montré aussi chez les patients en état de choc septique<sup>144-149</sup>. L'absence de données solides sur les mécanismes physiopathologiques et sur l'histologie des CMB, impose des limites à leur interprétation en clinique, en particulier concernant la potentielle association à un risque d'AVC future ischémique ou hémorragique.

#### ***5.2.1.1 Potentiels mécanismes physiopathologiques des microhémorragies cérébrales***

Pour pouvoir intégrer de manière exhaustive les CMBs dans le raisonnement clinique et dans les choix thérapeutiques, nous avons besoin de comprendre les mécanismes physiopathologiques qui déterminent la survenue de microhémorragies et quelles sont les conséquences sur l'environnement cérébral. La comparaison des données d'IRM avec les mécanismes biologiques et pathologiques représente un vrai challenge. Une des limites principales à l'étude histologique des CMBs est liée à un accès limité aux cerveaux en post mortem. Par ailleurs, l'étude en post mortem présente aussi le biais des processus biologiques survenant après le décès. Néanmoins, des études de corrélation entre l'IRM et les analyses histologiques, ont montré que ces CMBs peuvent s'associer in vivo, à la présence d'effusions d'érythrocytes intacts ou lysés, de micro infarctus à transformation hémorragique, ou bien à des vaisseaux avec une morphologie anormale<sup>138-140,150,151</sup> (Figure 12). Ce pattern hétérogène souligne la nécessité d'études ultérieures pour élucider l'histoire naturelle des CMBs. Par ailleurs, ce raccourci entre la présence des CMB en IRM et une collection peri-vasculaire de sang, consécutive à la rupture vasculaire est d'autant plus injustifié car le type (et le diamètre) du vaisseau atteint dans l'arbre microcirculatoire restent inconnus. Ces informations pourraient fournir d'autres éléments physiopathologiques importants.

Dans la revue que nous avons publiée dans l'International Journal of Stroke en Décembre 2018 (Annexe 4), nous avons cherché à intégrer les données expérimentales histologiques obtenues

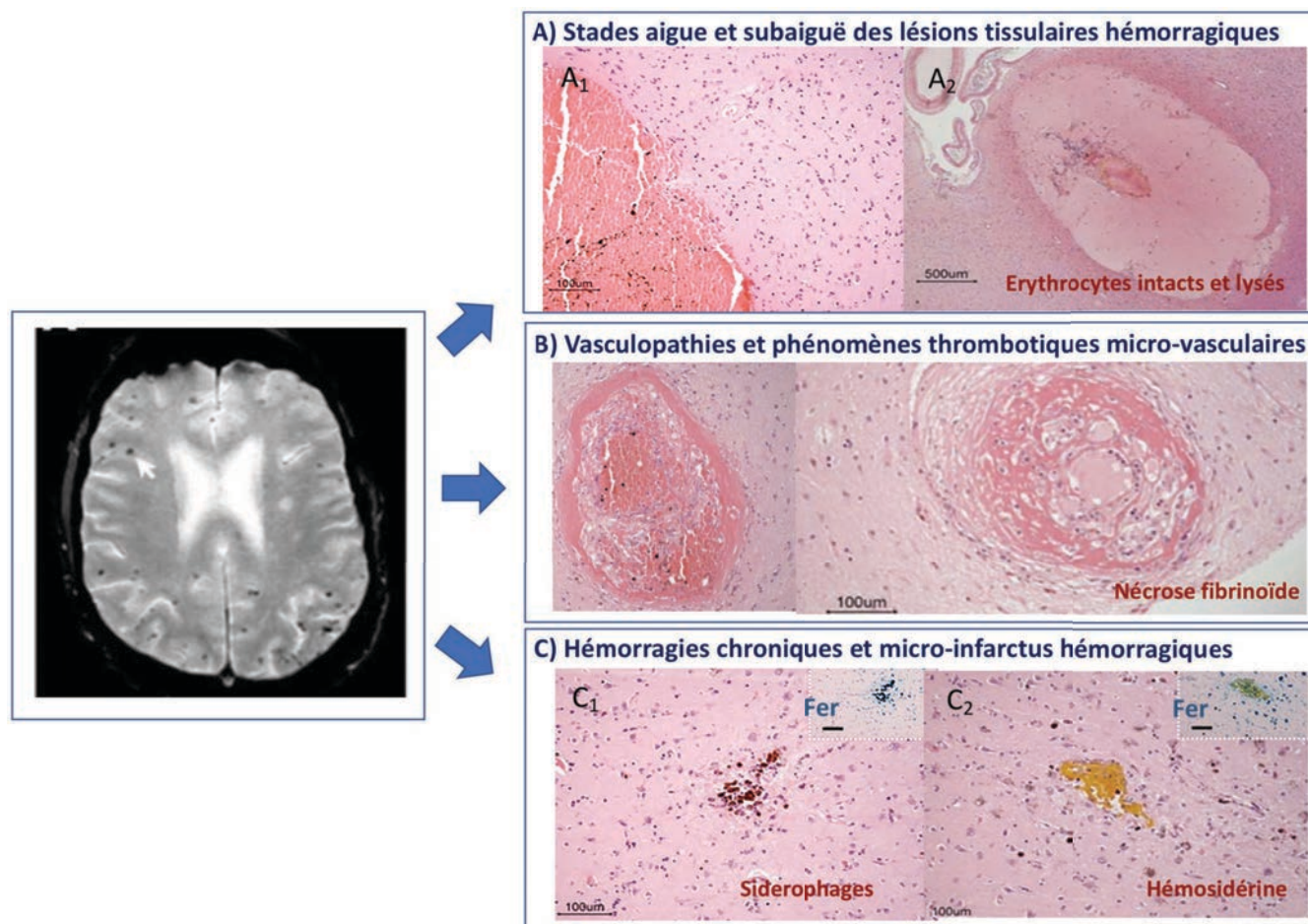
dans les études de recherche fondamentale sur des modèles animaux et dans les études de corrélation de l'histologie avec l'IRM. Les modèles animaux expérimentaux réalisées jusqu'à aujourd'hui utilisent des saignements induits directement par l'injection de substances lytiques ou toxiques et des saignements induits par un modèle de microangiopathie sous-jacente prédisposant aux saignements. Les modèles animaux d'induction directe du saignement chez les rongeurs s'obtiennent avec une procédure chirurgicale qui permet l'injection stéréotaxique d'une solution contenant l'enzyme collagénase, capable de provoquer la digestion de la membrane basale du vaisseaux<sup>152</sup> ou de produits différents, comme le sang autologue<sup>153,154</sup>, les érythrocytes lysés<sup>155</sup>, ou les produits de lyse érythrocytaire tels que l'hémoglobine, la bilirubine ou le chlorure de fer<sup>156</sup>. Les problèmes majeurs de ce modèle sont le risque d'endommager les macro-vaisseaux adjacents lors de la procédure chirurgicale : les lésions conséquentes ressemblent plus aux HIC qu'aux CMBs. Les principaux avantages de cette technique sont la possibilité de pouvoir cibler un site spécifique dans le cerveau et de mesurer le volume de la lésion sous divers traitements. Les modèles animaux de microangiopathie qui s'associent à la présence de CMB, sont surtout des modèles de pathologies inflammatoires ou neurodégénératives. En effet, le lien entre l'inflammation systémique et la survenue de CMB a été récemment mise en évidence<sup>144</sup> et après l'injection de lipopolysaccharide, plusieurs des CMBs sont retrouvés dans le cerveau de la souris (cervelet, cortex et sous-cortex)<sup>147</sup>. Pour ce qui concerne les modèles de maladie neurodégénérative, des CMBs ont été observés dans le modèle d'Alzheimer chez les souris transgéniques Tg2567, qui sur-expriment le gène humain codant pour la protéine précurseur du peptide amyloïde<sup>157</sup>. La déposition de substance amyloïde au niveau des cellules musculaires lisses conduit à une nécrose fibrinoïde et à une désorganisation de la paroi des vaisseaux atteints qui se traduit en rupture vasculaire. Néanmoins, cette hypothèse a récemment été remise en cause car des CMB étaient observés dans le cerveau humain en correspondance des endroits de la micro-vascularisation où les dépôts amyloïdes étaient absents<sup>158</sup>.

Pour conclure, la physiopathologie des CMB et les corrélations histologiques, nécessitent d'autres études. Comme souligné précédemment, les CMB pourraient être l'expression d'un processus uniquement hémorragique pur et/ou le résultat d'une transformation hémorragique d'un (micro)infarctus. En effet, les maladies vasculaires sous-jacentes comme la AAC ou la vasculopathie des artères perforantes profondes présentent une expression à la



fois hémorragique et vaso-occlusive<sup>159</sup>. La clarification de ces aspects physiopathologiques permettrait une interprétation clinique des CMBs plus pertinente, et qui est probablement variable en fonction du contexte.

**Figure 12** : Microhémorragies cérébrales en IRM (flèche blanche) chez un patient avec une Angiopathie Amyloïde Cérébrale avec des exemples de l'hétérogénéité de la corrélation histopathologique. Images histologiques du Dr S. Van Veluw<sup>151</sup>. A) Stades aigu et subaigu des lésions tissulaires hémorragiques. A<sub>1</sub> représentant une microhémorragie aiguë avec des érythrocytes intacts, A<sub>2</sub> représentant une microhémorragie subaiguë avec des érythrocytes lysés. B) Vaisseaux dilatés avec déposition d'érythrocytes et de fibrine sur la paroi, indiquant de la nécrose fibrinoïde. C) Accumulations focales ou dispersées de siderophages, sans érythrocytes, contenant hémossidérine (C<sub>1</sub>), et hématoïdine (C<sub>2</sub>).



### ***5.2.2 Microhémorragies et risque de récurrence hémorragique cérébrales : une méta-analyse de la littérature***

Plusieurs études suggèrent donc que les HIC à localisation lobaire liées à l'AAC, présentent un risque de récurrence hémorragique plus élevé comparés aux HIC profondes, liées à la microangiopathie des artères perforantes<sup>55,97,160</sup>. Notre étude sur les récurrences vasculaires au sein de la cohorte PITCH, avait en effet montré que le risque d'événements hémorragiques majeurs est plus important chez les patients avec une hémorragie à localisation lobaire (Figure 7). Dans le but d'identifier des prédicteurs radiologiques de récurrence hémorragique, nous avons contribué avec les données de la cohorte PITCH, à la réalisation d'une revue systématique de la littérature et méta-analyse des cohortes de patients ayant présenté une HIC et ayant bénéficié d'une IRM (avec des séquences T2\*-GRE ou SWI) à l'admission, pour étudier l'association du nombre de CMB et leur localisation, avec le risque de récurrence d'HIC.

#### ***5.2.2.1 Objectifs de l'étude***

Réaliser une revue systématique et une méta-analyse des études publiées concernant les patients ayant survécu à une HIC et ayant bénéficié d'une IRM précocement après l'HIC afin d'analyser l'association entre le nombre de CMB, leur distribution, et le risque de récurrence de HIC chez les patients ayant présenté une HIC.

#### ***5.2.2.2 Méthodes et analyses statistiques***

La recherche bibliographique a été réalisée sur PubMed entre le 1er janvier 1999 et le 1er octobre 2015 par les Dr Andreas Charidimou et par le Pr David Werring, en langue anglaise, en utilisant plusieurs combinaisons de synonymes médicaux de microhémorragie et d'hémorragie intracérébrale, IRM et récurrence hémorragique. Les références présentes dans les articles sélectionnés, les revues et les articles faisant partie de la bibliographie des auteurs étaient aussi inclus. Les études étaient sélectionnées si elles avaient inclus des patients adultes avec une HIC symptomatique spontanée confirmée par neuroimagerie et présumée en lien avec une microangiopathie, si elles avaient un design prospectif, des données d'IRM acquies précocement avec des séquences T2\*-GRE pour l'évaluation des CMB, un suivi d'au moins 3 mois, une évaluation de la récurrence hémorragique au cours du suivi, et si elles étaient rédigées en langue anglaise. En cas de plusieurs publications sur la même cohorte ou dans le cas de

cohortes superposées, seulement les résultats les plus exhaustifs, récents et obtenus sur l'échantillon de plus grande taille étaient utilisés dans l'analyse. Nous avons exclu les études cas-témoin et des études transversales, les cas cliniques et les séries de cas cliniques. L'éligibilité était vérifiée par deux co-auteurs (Dr Andreas Charidimou et Dr Yusuke Yakushiji) et les désaccords étaient résolus avec un consensus obtenu à travers un troisième évaluateur (Pr David Werring). Pour chaque étude, les données sur le pays, la période, la taille de la population, les données démographiques (y compris l'âge moyen, le sexe et les facteurs de risque vasculaires), l'utilisation de traitements antithrombotiques, les paramètres IRM en T2\*-GRE, le nombre de patients avec au moins une CMB à l'admission, la méthode et la durée du suivi, et le nombre de participants ayant présenté l'événement d'intérêt étaient extraites. L'événement d'intérêt était la récurrence d'HIC symptomatique, défini comme un syndrome clinique d'AVC associé à une HIC en neuroimagerie. Pour les cohortes incluses, les données de suivi (patient/année) et de récurrences d'HIC (patient/année), stratifiées par le nombre de CMB à l'admission (1, 2-4, 5-10, and > 10 CMBs) et par leur distribution (lobaire [dans le cortex ou les zones sous-corticales des hémisphères cérébraux], profond, ou les deux [mixte]) étaient extraites. Les cohortes étaient classées en fonction de l'inclusion des patients avec une AAC ou pas. Les étiologies des HIC des patients inclus dans les cohortes étaient donc classifiées comme liées à une AAC (probable ou possible, sur la base de critères de Boston, en fonction de la localisation strictement lobaire de l'HIC et des CMBs), ou dans le cas des HIC associée à une localisation strictement profonde ou mixte des CMB, l'étiologie de l'HIC était considérée non liée à l'AAC. Le risque de biais de chaque étude incluse a été évalué par rapport à 6 indicateurs de qualité : populations clairement définies, analyses d'IRM standardisées, CMB clairement défini selon les critères, échelle de cotation standardisée utilisée pour la notation des CMB, définition standardisée de l'événement récurrence hémorragique et un suivi complet (> 90%).

### *Analyses statistiques*

Nous avons estimé le taux de récurrence d'HIC symptomatique (%/an) et les intervalles de confiance (IC) correspondants à 95% pour chaque étude, à partir d'un modèle de régression de Poisson. Nous avons calculé les taux cumulés en utilisant la méthode de la variance inverse, stratifiée par population étudiée (HIC liée à l'AAC vs. non liée à l'AAC). Nous avons comparé le log (incidence) des récurrences d'HIC entre ces 2 groupes, en utilisant un test de signification

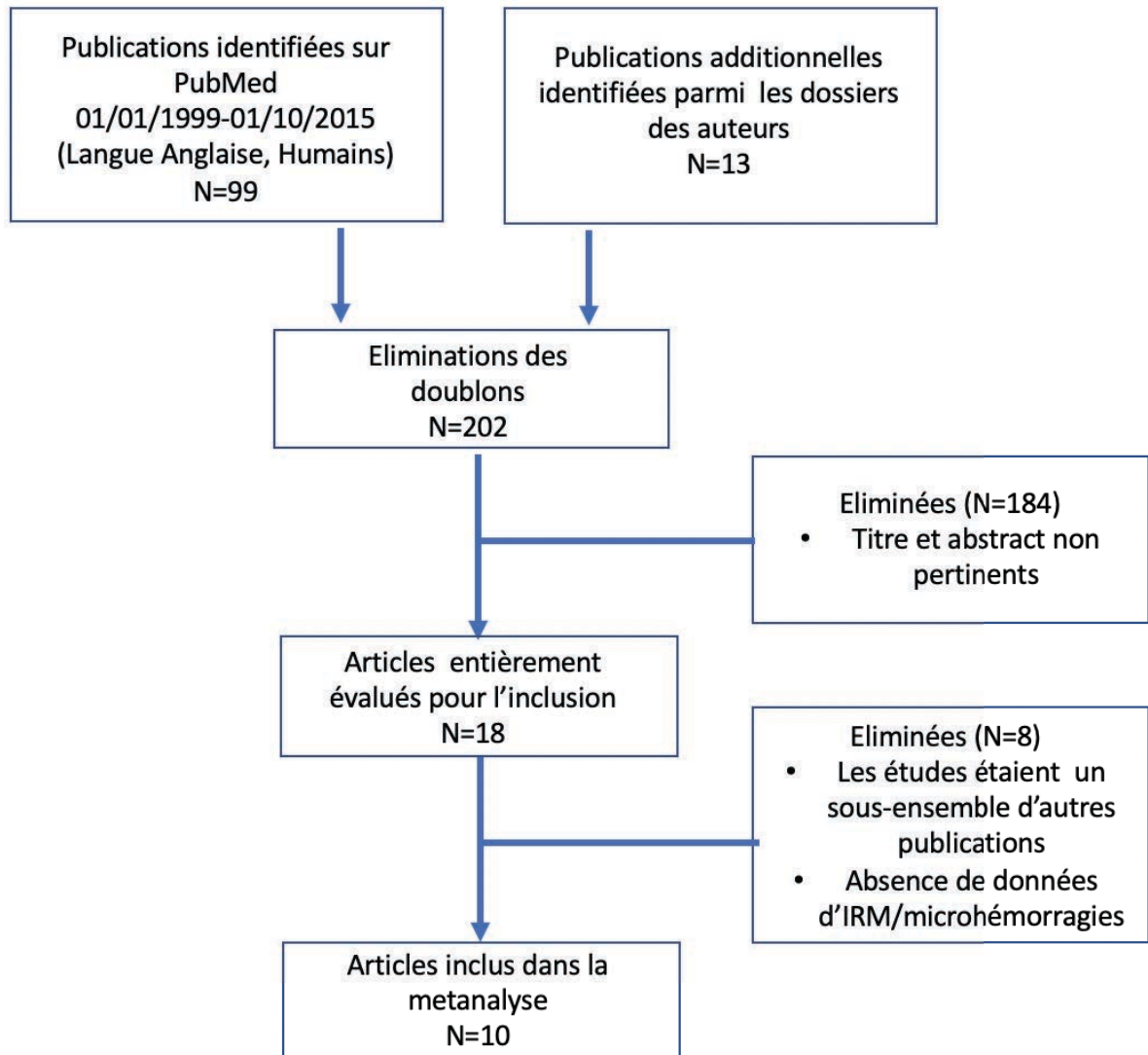
avec les degrés de liberté appropriés. Nous avons réalisé la méta-analyse des récurrences d'HIC dans les différentes études, en utilisant le modèle à effet aléatoire <sup>161</sup> et en quantifiant la force des associations en utilisant les OR et les 95% IC chez les patients n'ayant pas de CMBs vs. différentes catégories de nombres de CMBs. L'association entre les CMB et les récurrences d'HIC était étudiée avec les OR plutôt que les HR parce que les données individuelles des patients, y compris le délai de suivi, n'étaient pas disponibles dans toutes les études. Nous avons évalué l'hétérogénéité par les statistiques  $I^2$  et  $\chi^2$  et visuellement, par inspection du Forest plot dans le but de vérifier un chevauchement des ICs. Nous avons exploré les biais de publication avec les Funnel plots et test de régression d'Harbord pour l'asymétrie des Funnel plots. Nous avons stratifié l'analyse en fonction de la cause présumée de l'HIC (AAC vs pas d'AAC). Nous avons utilisé la méta-régression pour déterminer la présence de potentiels facteurs de confusion qui auraient pu avoir affecté nos résultats. Toutes les méta-analyses ont été réalisées à l'aide de Stata 11.2 (Stata-Corp, College Station, TX). Cette étude était conforme aux recommandations "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" (PRISMA)<sup>162</sup>.

### **5.2.2.3 Résultats**

#### *Descriptif et design des études incluses*

Dix études de cohortes hospitalières et 1 de population étaient sélectionnées selon nos critères, avec un total de 1306 patients répondant à nos critères d'inclusion prédéfinis (figure 12)<sup>98,122,163-170</sup>. Les études sélectionnées comprenaient 5 cohortes de patients sélectionnées avec une AAC (325 patients)<sup>98,122,165,169,170</sup> — dont 3 étaient non sélectionnées, et incluaient donc également des patients avec une HIC non liée à une AAC <sup>98,169,170</sup> et 5 cohortes incluaient des HIC non liées à la AAC (981 patients)<sup>163,164,166-168</sup>. La cohorte PITCH a ainsi contribué à hauteur de 249 patients avec des patients ayant des HIC liées à l'AAC (49 patients) et non liées à l'AAC (200 patients).

Figure 12 : Flow chart de la sélection des études.



Les études présentaient des différences sur les délais d'analyses, la proportion de patients inclus avec une HIC récidivante, et différentes méthodes de suivi prospectives et rétrospectives (Tableau 13). Toutes les études ont utilisé T2\*-GRE MRI à 1,5 Tesla pour détecter les CMB à l'inclusion, bien que les mesures d'imagerie, y compris le temps d'écho et épaisseur de coupe, étaient variables en fonction des études.

Tableau 13 : Design des études sélectionnées et caractéristiques des patients inclus dans les études.

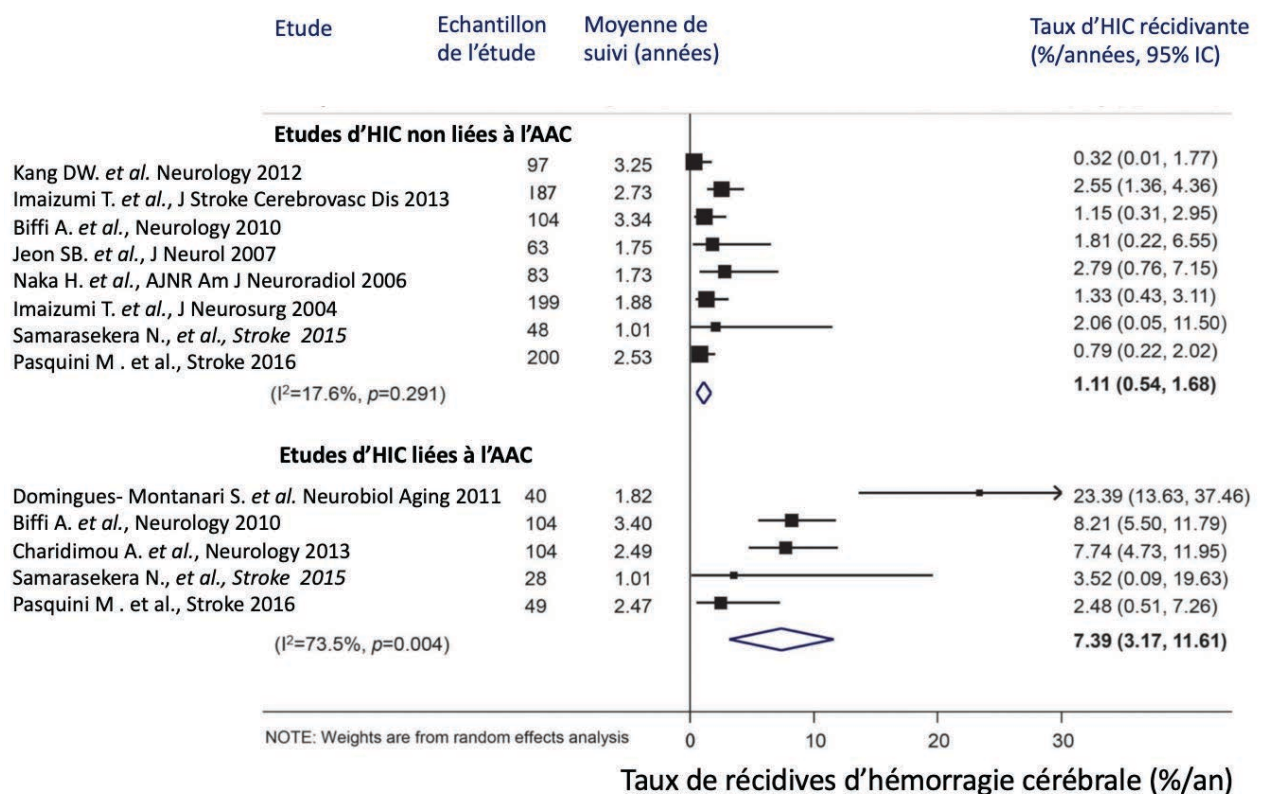
Etude	Pays, type d'étude	IRM T2*-GRE (champ magnétique/TE/ST)	Nombre patients (% hommes)	Début d'analyse	Moyenne d'âge, Y (SD)	HTA, %	Antécédent d'HIC, %	AAP, %	OAC, %	Fazekas ≥ 2, %	Prévalence CMB, %	Différences significative group CMB+ vs. CMB-	Patients/années de suivi; méthode de suivi
<b>Cohortes d'HIC non liées à l'Angiopathie Amyloïde Cérébrale</b>													
PITCH study <sup>29</sup>	France, single-center	1.5T/22.8 ms/5 mm	200 (59)	Discharged; followed up for least 3 mo	65 (13)	66	5	24	10	58.5	60.5	Age: 66.4 vs 60.6, p = 0.004	506, Prospective, patient/proxy interview
Samarasekera et al. <sup>28</sup>	United Kingdom, population-based	1.5T/15 ms/5 mm	48 (58.3)	ICH onset	66 (2)	60.4	6.3	27.1	12.5	25	60.4	No	48.47, Prospective, multiple sources
Kang et al. <sup>21</sup>	South Korea, multicenter	1.5T/30, 20, 23 ms/1-2 mm	97 (60.8)	ICH onset (within 3 days)	59 (12)	84.5	5.2	14.4	0	42.2	76.3	Age: 62 (26-81) vs 53 (38-77); p = 0.059, advanced WMH: 52.7% vs 8.7%; p < 0.001	315.67, Prospective, patient interview, telephone
Imaizumi et al. <sup>22</sup>	Japan, single-center	1.5T/26 ms/7.5 mm	187 (57.8)	ICH onset (within 7 days)	68 (12)	67.4	9.1	5.9	3.2	28.9	71.1	No	509.58, Retrospective, multiple sources
Jeon et al. <sup>25</sup>	South Korea, single-center	1.5T/30 ms/2 mm	63 (66.7)	ICH onset (within 10 d)	58 (range 38-81)	96.8	NA	6.4	0	NA	68.3	Hypocholesterolemia 37.2% vs 5%; p = 0.013	110.3, Prospective, patient interview
Naka et al. <sup>26</sup>	Japan, single-center	1T/26 ms/5 mm	83 (65.1)	Hospital discharge	64 (12)	83.1	18.1	2.4	2.4	28.9	48.2	Advanced WMH: 45% vs 14%; p = 0.002	143.28, Prospective, patient interview
Imaizumi et al. <sup>27</sup>	Japan, single-center	1.5T/26 ms/8 mm	199 (50.8)	Days after onset	66 (11)	84.4	9.1	1	0	NA	77.4	Age: 67.3 ± 10.8 vs 61.4 ± 11.2; p = 0.0013	374.78, Multiple sources
<b>Cohortes d'HIC liées à l'Angiopathie Amyloïde Cérébrale</b>													
PITCH study	France, single-center	1.5T/22.8 ms/5 mm	49 (63.2) 57% probable CAA	Discharged; followed up for least 3 mo	74 (7)	46.9	6.1	46.9	20.4	71.4	49	No	900, Prospective, patient/proxy interview
Samarasekera et al. <sup>28</sup>	United Kingdom, population-based	1.5T/15 ms/5 mm	28 (35.7) 39% probable CAA	ICH onset	74 (2)	39.3	10.7	21.4	14.3	35.7	32.1	No	23.38, Prospective, multiple sources
Charidimou et al. <sup>20</sup>	United Kingdom/Belgium, multicenter	1.5T/15-70 ms/5 mm	104 (48.1) 80% probable CAA	MRI (median 17 days post ICH)	71 (10)	59	28.9	20	2	44.1	65.4	No	258.49, Retrospective, multiple sources
Domingues-Montanari et al. <sup>23</sup>	Spain, single-center	1.5T/29 ms/?	40 (45) 62% probable CAA	1 month after onset	75 (7)	43.6	45	NA	NA	51.3	70	Previous ICH: 53.6% vs 16.7%; p = 0.041	72.67, Prospective, patient interview
Biffi et al. <sup>24</sup>	United States, single-center	1.5T/50 ms/5-6 mm	104 (58.7) 82% probable CAA	90 days after onset	73 (8)	58.2	7.7	15.4	10.6	71.2	60.6	HTN: 63.4% vs 36.6%; p = 0.007	353.2, Prospective, multiple sources

Abréviations : CMB= microhémorragies cérébrales ; HTA ou HTN= hypertension ; ICH ou HIC= intracerebral hemorrhage ou hémorragie cérébrale ; NA=non disponible; OAC= anticoagulation orale; PITCH=Prognosis of Intracerebral Hemorrhage cohort study; ST=slice thickness; T2\*-GRE=T2\*-gradient recalled echo; TE=echo time; Fazekas et WMH= Echelle hyperintensités de la substance blanche.

### Caractéristiques démographiques et cliniques

Les différences démographiques, les caractéristiques cliniques et d'imagerie entre les sous-groupes avec et sans CMB sont décrit dans le tableau 13. Globalement, les patients avec une AAC étaient plus âgés, avaient plus souvent un antécédent d'hémorragie, et ils avaient une prévalence plus importante des hypersignaux de la substance blanche (tableau 13). Les patients présentant une HIC liée à la AAC, avaient un risque annuel de récurrence de HIC plus élevé par rapport aux patients avec une HIC d'étiologie non liée à la AAC (7.39%, IC 95% 3.2–12.6 vs 1.1%, IC 95% 0.5–1.7 par an,  $p=0.01$ ), mais avec une hétérogénéité statistique considérable (figure 13).

**Figure 13** : Estimation du risque de récurrence d'hémorragie cérébrale pendant le suivi dans les différentes études.

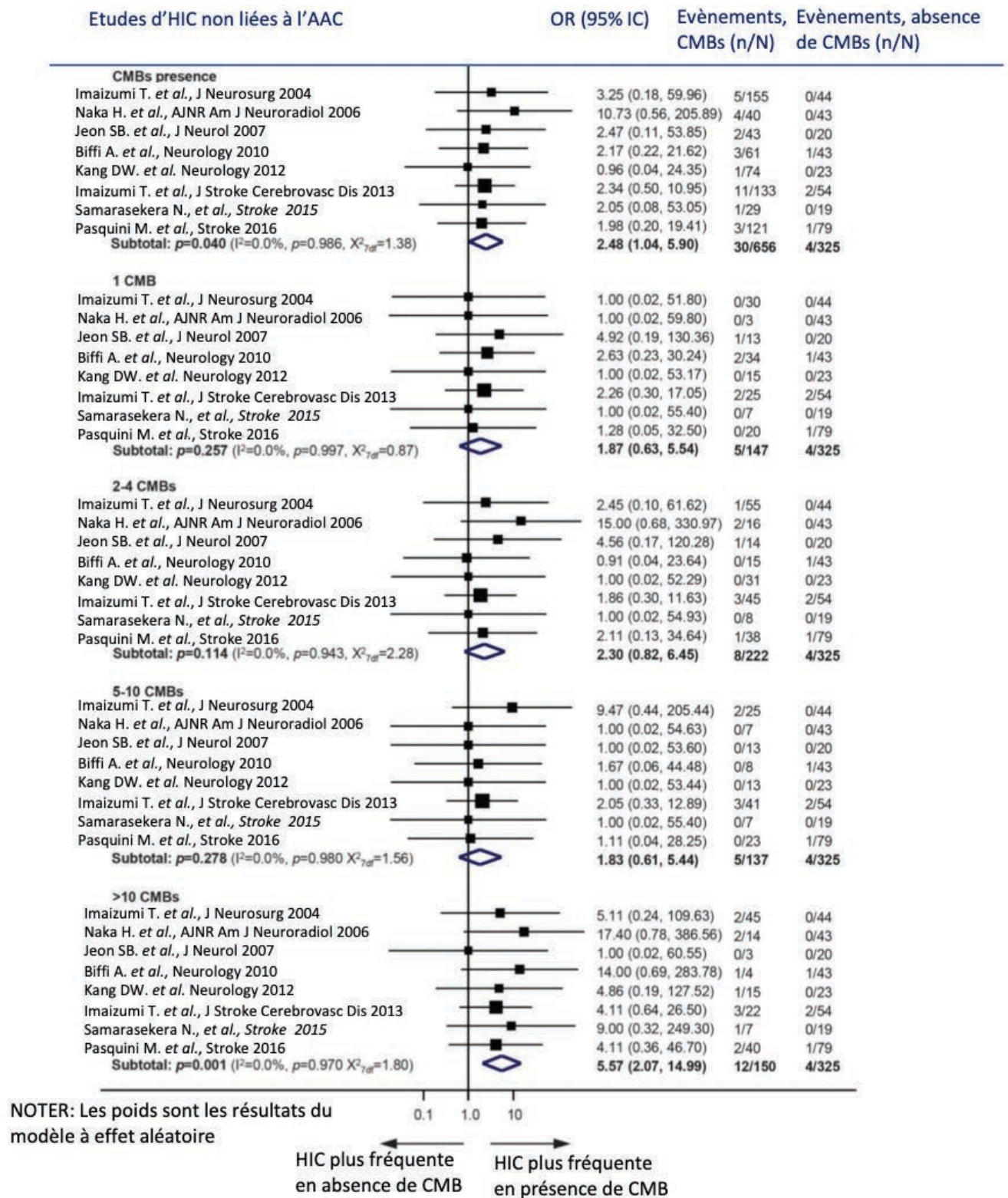




Risque de récurrence hémorragique, présence et nombre de CMBs

Dans les cohortes des HIC non liées à la AAC, parmi les patients avec des CMB, 30/656 (4.6%, IC 95% 3.1% - 6.5%) ont présenté une récurrence d'HIC, contre 4/325 (1.2%, IC 95% 0.3% - 3.1%) patients sans CMB. La présence de CMB était associée à un risque augmenté de récurrence d'HIC (OR 2.48, IC 95% 1.0-5.9 ; p=0.04) (Figure 14). Bien que le risque d'HIC semblait augmenter avec le nombre croissant des CMB, seulement les patients avec > 10 CMBs présentaient un risque de récurrence augmenté d'HIC statistiquement significatif par rapport aux patients sans CMB (OR 5.6, IC 95% 2.1-15 ; p= 0.001) (figure 14).

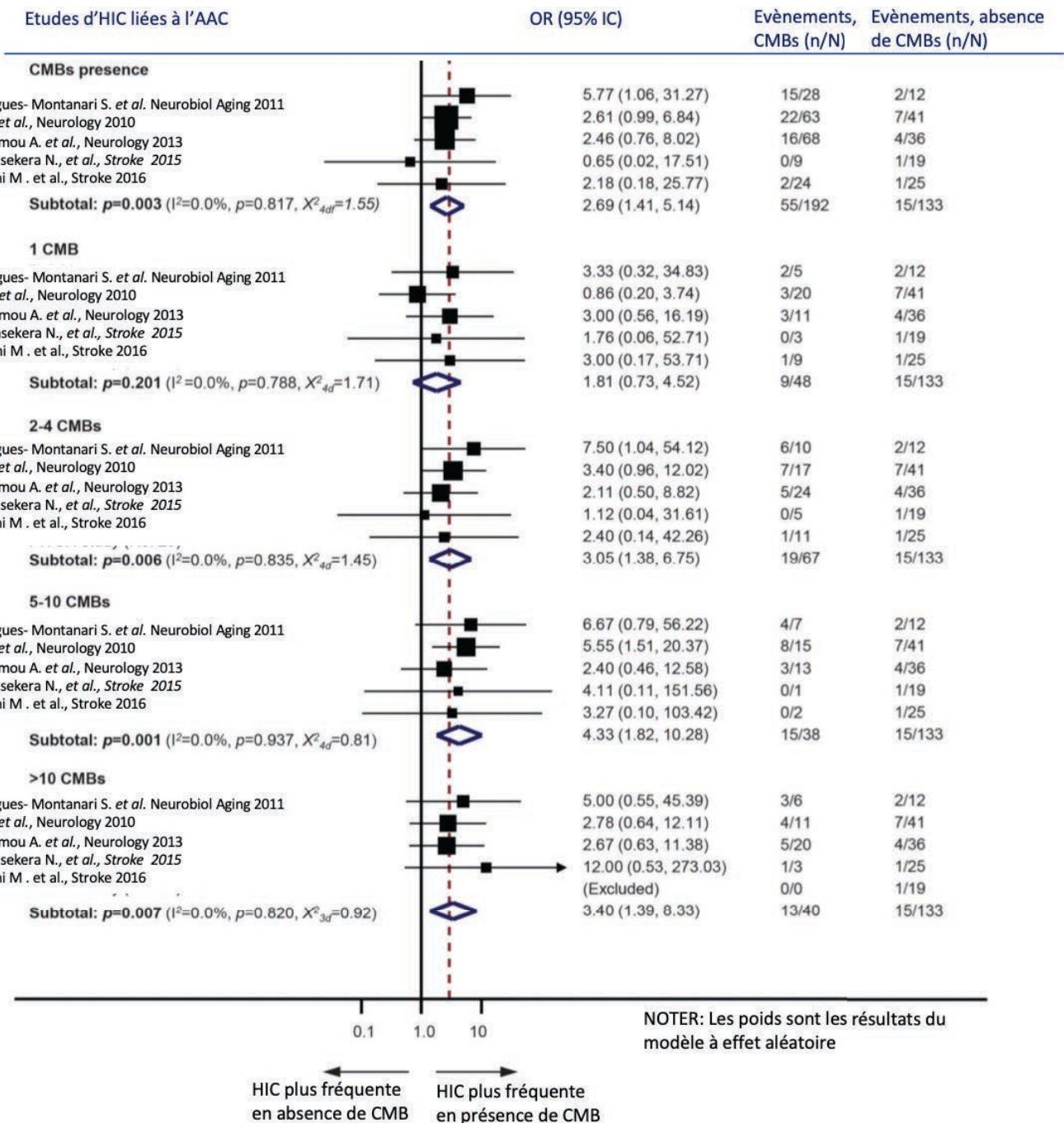
**Figure 14 :** Méta-analyse de l'association entre la présence de CMBs ou le nombre de CMBs et le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale pendant le suivi dans les cohortes de patients avec une hémorragie cérébrale non liée à l'Angiopathie Amyloïde Cérébrale.



Weights are shown by the point estimate area.  $I^2$  is used to test statistical heterogeneity between the subgroup pooled estimates across the different studies. CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Lorsque nous avons regroupé les données en fonction de la localisation des CMB, la présence de CMB mixtes (mais pas la localisation strictement lobaire ou profonde) était associée à un risque plus élevé de récurrences d'HIC (données non présentées). Les résultats étaient cohérents d'une étude à l'autre (test d'hétérogénéité  $p > 0,10$ ). Dans les cohortes d'HIC liées à l'AAC, 55/192 (28.7%, IC 95% 22.4% –35.6%) patients atteints de CMB et 15/133 patients (11.3%, IC 95% 6.5% –17.9%) sans CMB ont présenté une récurrence d'HIC pendant le suivi. La présence de CMB était associée à un risque récurrent de HIC (OR 2.7, 95% IC 1.4–5.1 ;  $p=0.003$ ) (figure 4). La présence d'une seule CMB n'était pas associée à un risque plus élevé de récurrence par rapport aux patients avec une AAC sans CMBs. Cependant, le risque de récurrence était significativement plus élevé chez les patients présentant un nombre élevé de CMBs (catégories 2-4 CMBs, 5-10 CMBs et  $> 10$  CMBs) (figure 15).

**Figure 15 :** Méta-analyse de l'association entre la présence de CMBs ou le nombre de CMBs et le risque de récurrence d'hémorragie cérébrale pendant le suivi dans les cohortes de patients avec une hémorragie cérébrale liée à l'Angiopathie Amyloïde Cérébrale.



Nous avons utilisé la méta-régression pour vérifier l'absence de facteurs confondants qui auraient pu influencer nos résultats. L'ajustement de notre modèle statistique avec l'âge, le sexe, l'hypertension artérielle à l'admission, l'antécédents d'HIC, la sévérité des hypersignaux

de la substance blanche, les antithrombotiques (antiplaquettaires ou anticoagulants) ne modifie pas nos résultats principaux. Les analyses de sensibilité avec la suppression séquentielle de chaque étude individuelle ont donné des résultats similaires pour toutes les comparaisons. L'estimation des biais de publication via le test d'Egger et le test de Begg a produit des résultats non significatifs (toutes les analyses  $p > 0.20$ ).

#### **5.2.2.4 Discussion**

Dans cette méta-analyse de 10 cohortes réalisée sur plus de 1300 survivants d'une HIC spontanée ayant bénéficié d'IRM à l'admission, nous avons montré que le risque de récurrence d'HIC est multiplié par 7 chez les patients ayant une HIC liée à l'AAC comparé aux patients avec une HIC non liée à l'AAC. Nous avons trouvé une association entre la présence de CMBs à l'inclusion et le risque de récurrence de HIC pendant le suivi, mais la force de l'association et le risque varient selon la microangiopathie sous-jacente.

Notre résultat sur le risque augmenté de récurrence d'HIC dans le cas des HIC secondaires à l'AAC est cohérent avec la plupart des études précédentes<sup>54,59,171,172</sup> et avec les précédentes revues systématiques<sup>31,55</sup>.

Cependant, très peu d'études sur le pronostic des HIC ont utilisé l'IRM pour caractériser systématiquement la microangiopathie sous-jacente<sup>31,55</sup>. Dans ce contexte, l'IRM représente la méthode non invasive la plus utile pour le diagnostic des microangiopathies associées aux HIC spontanées. Notre étude suggère que les données d'IRM peuvent également être utiles dans l'évaluation du pronostic. En effet, les risques de récurrence différents pourraient avoir de nombreuses implications en termes de prise en charge par exemple pour le choix de la prévention secondaire, en particulier sur le choix des traitements antithrombotiques<sup>173,174</sup>.

L'apport de l'IRM dans la stratification des patients en fonction de leurs risques de récurrence d'HIC et d'AVC ischémique nécessite d'être validée dans les essais contrôlés randomisés. Dans les cohortes incluses dans notre étude, la présence d'une seule CMB par rapport à l'absence de CMB n'augmentait pas significativement le risque de récurrence d'HIC. Sur le plan physiopathologique, la présence d'une seule CMB pourrait indiquer une microangiopathie moins sévère que chez les patients atteints de multiples CMBs. De plus, la cotation d'une seule CMB peut présenter des limites méthodologiques et se révéler moins fiable que la cotation de plusieurs CMB. C'est important de souligner que toutes les études incluses dans cette méta-analyse utilisaient l'IRM 1.5T avec des séquences T2 \* GRE. Nous avons confirmé les données

des études précédentes suggérant que le nombre de CMBs lobaires à l'admission est un prédicteur de récurrence d'HIC pendant le suivi clinique<sup>98</sup>, et que les CMBs représentent donc des potentiels biomarqueurs pronostiques dans le cas de l'AAC, en pratique clinique et dans le domaine de la recherche. Dans les cohortes d'HIC non liée à l'AAC, nos résultats indiquent que la présence de plus de 10 CMB est un prédicteur indépendant de récurrence d'HIC. Notre méta-analyse a des limites qui méritent d'être discutées. Notamment, le nombre de patients limités dans certaines études, l'hétérogénéité des méthodes utilisées, avec des durées de suivi variables et peu d'événements, ont déterminé des intervalles de confiance larges autour des estimations de risque. Dans ces études, le point de départ du suivi et les méthodes d'évaluation des résultats étaient aussi hétérogènes. Par ailleurs, des différences techniques d'acquisition des IRM, auraient pu affecter potentiellement la détection des CMB, bien que la cohérence dans les taux de prévalence à travers les études, et l'acquisition des mêmes séquences (T2 \*GRE) sur des IRM avec le même champ magnétique, suggèrent une variation dans le taux de CMB négligeable. Par ailleurs, il existe un potentiel biais de sélection des cohortes incluses dans la méta-analyse car parmi les patients avec une HIC, certains d'entre eux ne peuvent pas bénéficier d'IRM. Par conséquent, en pratique clinique, nos résultats ne sont applicables qu'aux survivants d'une HIC pouvant bénéficier d'une IRM précoce en pratique clinique. Notre méta-analyse a étudié l'influence du nombre de CMB par des catégories de nombre de CMB pré-spécifiés, et non pas sur une échelle continue. La survenue d'AVC ischémique au cours du suivi n'était pas systématiquement analysée dans toutes les cohortes, ce qui n'a pas permis l'analyse des données.

Des facteurs confondants pourraient expliquer une partie de la différence entre les risques de récurrence d'HIC dans les cohortes de patients avec des HIC liées à la AAC vs. le risque de récurrence dans les cohortes non liées à la AAC. En effet, les cohortes liées à l'AAC étaient constituées de patients plus âgés, avec plus d'antécédents d'HIC et une fréquence plus élevée d'hypersignaux de la substance blanche (tableau 13). Cependant, toutes les études ont montré la persistance de l'association entre la présence de CMBs et le risque de récurrence d'HIC, après ajustement pour ces potentiels facteurs confondants.

Malgré tous nos efforts, y compris l'analyse de méta-régression, nos estimations des risques restent impactées par des facteurs confondants. Par exemple, l'ethnie (asiatique vs cohortes non asiatiques) peut contribuer à l'hétérogénéité, car les populations asiatiques ont un risque plus élevé de HIC et une prévalence différente des différents facteurs de risque vasculaires. À

noter que toutes les cohortes d'HIC secondaires à l'AAC, comprenaient principalement des patients non asiatiques, en accord avec une prévalence plus élevée d'hypertension artérielle et de maladie de petites artères perforantes chez les patients d'ethnie asiatique<sup>175</sup>. Nos données nécessitent d'être vérifiées avec des études complémentaires, en particulier dans les cohortes d'HIC non secondaires à l'AAC. De plus, le risque de récurrence hémorragique pourrait être en lien avec d'autres facteurs cliniques et radiologiques, comme la maîtrise et la variabilité de la pression artérielle, le traitement antithrombotique et d'autres marqueurs hémorragiques IRM de la maladie des petits vaisseaux (en particulier, la SSc).

L'interaction entre le nombre de CMB, ces autres facteurs cliniques et radiologiques et le risque de récurrence d'HIC, reste une question scientifique non résolue. Des études prospectives et multicentriques, avec un suivi systématique et standardisé, sont nécessaires pour étudier l'influence et les interactions des facteurs cliniques potentiellement confondants, avec les marqueurs d'IRM et les stratégies de traitement des facteurs de risque vasculaire.

#### ***5.2.2.5 Conclusions de l'étude***

Les HIC spontanées sont déterminées par des microangiopathies cérébrales sous-jacentes d'origine différente, et présentent un risque de récurrence hémorragique différent. Nos résultats suggèrent que la présence et le nombre des CMB sur les séquences d'IRM T2\*-GRE sont importants pour la stratification du risque hémorragique, et l'association entre le nombre de CMBs et le risque de récurrence hémorragique est plus important chez les patients avec une AAC.

#### ***5.2.3 Publications originales : Annexe 4 et 5***

## 6. CONCLUSIONS GENERALES ET PERSPECTIVES

Nous avons mis en évidence qu'il existait un risque majeur d'évènements vasculaires cérébraux et extra-cérébraux chez les patients ayant présenté une HIC, qui s'exprime principalement, au long cours, sur son versant ischémique. La localisation profonde de l'HIC, ainsi qu'un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT, un plus jeune âge, le diabète et la présence d'une insuffisance rénale à l'admission sont des facteurs de risque des évènements ischémiques majeurs au cours du suivi. Ceci est en faveur d'une atteinte multi-systémique et symptomatique de la maladie des petites artères au niveau des organes à vascularisation terminale. L'impact clinique est important et souligne la nécessité de prévoir un suivi vasculaire au long cours et multidisciplinaire des patients ayant subi une HIC spontanée. Nous avons étudié les prédicteurs radiologiques de récurrence hémorragique, tel que la SSc et les CMBs. Au sein de la cohorte prospective PITCH, un patient sur cinq avait de la SSc sur l'IRM réalisée à l'admission et la SSc apparaît être un facteur neuroradiologique prédictif majeur de récurrence hémorragique. Nous avons également montré que les facteurs associés à la SSc témoignaient du lien fort entre ce marqueur radiologique et l'AAC. Cette approche de stratification du risque basé sur l'IRM en phase aiguë, qui oriente vers une nature différente des microangiopathies cérébrales sous-jacentes, est importante pour l'évaluation du risque de récurrence hémorragique à long terme. De manière spéculative, la méta-analyse à laquelle nous avons participé, trouvait une association entre la présence de CMB à l'inclusion et le risque de récurrence de HIC pendant le suivi, mais la force de l'association et le risque varient selon la microangiopathie sous-jacente. Ces données sont importantes pour informer les patients et les familles, planifier le suivi clinique, et concevoir des essais cliniques. L'évolution du risque ischémique et hémorragique cérébral au fil du temps et l'impact des traitements antithrombotiques, restent des dilemmes cliniques non résolus à l'heure actuelle. 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 les marqueurs de AAC en scanner et d'en évaluer l'impact en terme de risque de récurrence hémorragique; (ii) de s'intéresser à l'impact de la reprise des anticoagulants chez les survivants d'une HIC ayant une FA, dans le cadre d'un essai prospectif, randomisé, multicentrique ; (iii) de participer à une méta-analyse des données des autres études



randomisées en cours sur le bénéfice de la reprise des anticoagulants après une HIC chez les patients ayant une FA.

## **6.1 VALIDATION DES CRITERES D'EDINBURGH D'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE AU SEIN DE LA COHORTE PITCH**

Comme souligné par la méta-analyse à laquelle nous avons contribué, l'identification de la cause des hémorragies intracérébrales est importante car certaines microangiopathies comme l'AAC sont associées à un risque de récurrence d'HIC plus élevé, avec des potentielles implications thérapeutiques. L'identification de l'AAC chez les patients ayant présenté une HIC lobaire, donne aux cliniciens des éléments pronostiques importants. Les critères de Boston, basés sur l'association des marqueurs en IRM, présentent une sensibilité excellente et une bonne spécificité pour l'AAC<sup>121</sup>. Néanmoins, l'IRM peut ne pas être réalisable chez les patients cliniquement sévères en phase aiguë, chez les patients claustrophobes, ou elle peut être contre-indiquée chez les patients avec des dispositifs implantés. De plus, l'IRM n'est pas disponible dès l'admission dans de très nombreux pays. Dans un papier récent, l'équipe d'Edinburgh a développé un modèle de prédiction, en utilisant le scanner cérébral et les caractéristiques génétiques, pour l'identification des HIC lobaires associé à une AAC<sup>176</sup>. Dans cette étude, parmi les 110 patients de la cohorte de population Lothian IntraCerebral Haemorrhage, Pathology, Imaging and Neurological Outcome (LINCHPIN), 62 (56%) patients avaient une HIC lobaire. L'étude anatomopathologique retrouvait que 36/62 (58%) HIC lobaires étaient associés à une AAC modérée ou sévère et 26/62 (42%) ne présentaient pas d'AAC. Les facteurs associés de manière indépendante au diagnostic d'AAC étaient : la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (89% des patients avec AAC vs. 42% sans AAC;  $p = 0.014$ ), une hémorragie cérébrale avec des projections en forme de doigts de gants (« finger-like projections ») (39% vs. 0;  $p = 0.043$ ), et un génotype APOE  $\epsilon 4$  (50% vs. 8% ;  $p = 0.002$ ). Le modèle de prédiction de l'AAC en utilisant ces trois variables présentait une discrimination excellente (c statistique 0.92, IC95%, 0.86–0.98) au sein de la cohorte LINCHPIN. L'association de ces critères diagnostiques d'Edinburgh avec le risque de récurrence d'HIC n'est pas connu.

Actuellement, je participe à la validation des critères diagnostiques scannographiques et génétiques d'AAC au sein de la cohorte PITCH. Au-delà de la validation de l'algorithme diagnostique, une autre question scientifique est étudiée : les critères diagnostiques d'Édimbourg (critères uniquement scannographiques et critères scannographiques plus APOE séparément), sont-ils pertinents pour prédire le risque de récurrence d'HIC chez les survivants d'une HIC à localisation lobaire ? La validation des critères diagnostiques est prévue sur une cohorte interne, la cohorte de population LATCH (Lothian audit of the treatment cérébral haemorrhage), avec un suivi de 3 ans, ainsi que sur une cohorte de validation externe constituée de plusieurs cohortes internationales. J'ai contribué à cette étude avec l'inclusion de 127 patients ayant présenté une HIC spontanée en localisation lobaire de la cohorte PITCH et ayant bénéficié d'un scanner en phase aiguë. Les données sont en cours d'analyse.

## **6.2 ETUDE CLINIQUE RANDOMISEE A3ICH**

Chez les patients survivants d'une HIC qui présentent une FA, il existe un dilemme clinique autour de la reprise des anticoagulants pour la prévention des AVC ischémiques et des autres complications thrombotiques et emboliques. Les études observationnelles ont montré un bénéfice de la reprise des anticoagulants sur la prévention du risque thromboembolique, sans augmentation significative du risque hémorragique<sup>177</sup>. Néanmoins, aucune étude randomisée sur les anticoagulants à inclus les patients ayant souffert d'une HIC. Actuellement, les patients sont donc traités - sur la base d'opinions d'experts - avec des anticoagulants oraux, des antiagrégants ou aucun médicament antithrombotique, ce qui entraîne une variation marquée de la pratique<sup>178</sup>. Par ailleurs, une nouvelle stratégie « la fermeture de l'auricule » peut être proposée et les données semblent rassurantes sur la sécurité de ces dispositifs<sup>179</sup>. Je participe à la coordination de l'essai clinique randomisé en cours en France, « Avoid Anticoagulation after Intracerebral haemorrhage - A3ICH », NCT03243175, afin de comparer l'efficacité de deux stratégies (anticoagulants oraux directs ou fermeture de l'auricule) comparativement à la conduite de « ne pas prescrire d'anticoagulants et ne pas fermer l'auricule » pour la prévention des accidents vasculaires cérébraux et embolies systémiques chez les patients ayant un antécédent d'HIC et une fibrillation atriale. Le critère d'évaluation principal est constitué par la survenue de tous les événements fatals ou menaçant le pronostic vital, ou d'un événement vasculaire sévère, *i.e.* événements cardiovasculaires ou AVC

ischémiques ou hémorragies intracrâniennes/extra crâniennes au cours des 24 mois suivant la randomisation. Les objectifs secondaires sont représentés par l'évaluation du succès et la survenue de complications de la procédure de fermeture, l'influence de biomarqueurs en IRM sur la balance bénéfico-risque des 3 stratégies, évaluation du handicap fonctionnel, et de la qualité de vie. La taille prévue de l'échantillon est de 300 patients. Au 1<sup>er</sup> septembre 2019, 18 centres sont ouverts (3 en cours d'ouverture) et 14 patients ont été inclus.

### 6.3 CONSORTIUM INTERNATIONAL COCROACH

Plusieurs études randomisées concernant la balance bénéfico-risque la reprise des antithrombotiques après une HIC, sont en cours dans d'autres pays. Je suis membre d'un groupe de chercheurs international qui travaille à la réalisation d'une méta-analyse pré-planifiée à partir des données individuelles des patients qui seront randomisés dans les études. Cette collaboration s'appelle « Collaboration Of Controlled Randomised trials of Oral Antithrombotic drugs after intraCranial Haemorrhage » (COCROACH) et est coordonnée par le Professor Rustam Al-Shahi Salman de l'université d'Édimbourg<sup>180</sup>.

- **APACHE-AF (NCT02565693)**<sup>181</sup> : étude multicentrique, phase II, randomisée, en aveugle pour les critères de jugement, conduit chez les patients survivants d'une HIC ayant une fibrillation atriale. Intervention : Apixaban vs. traitement antiplaquettaire ou à l'absence d'antithrombotiques après une HIC. Le critère de jugement principal est représenté par le décès vasculaire ou AVC non fatal au cours du suivi. La taille prévue de l'échantillon est de 100 patients. Tous les patients seront suivis pendant toute la durée de l'étude, au moins pendant un an. Coordinateurs nationaux : Karin Klijn, Bart van der Worp.
- **STATICH anticoagulants (NCT03186729)** : STATICH est un essai clinique multicentrique (Norvège, en Suède et au Danemark) randomisé, en aveugle pour les critères de jugement, conduit chez les survivants d'une HIC ayant une indication au traitement anticoagulant. Intervention : traitement anticoagulant (tout type d'anticoagulant) vs. pas de traitement. Coordinateurs nationaux: Eivind Berge, Elisabeth Forfang, Johanna Pennlert, Eva-Lotta Glader.
- **NASPAF-ICH (NCT02998905)** : étude de phase II, randomisée, contrôlée, multicentrique (10 centres au Canada) qui évaluera la faisabilité d'un essai contrôlé

portant sur l'efficacité et la sécurité des anticoagulants oraux non antagonistes de la vitamine K (Apixaban ou dabigatran ou edoxaban ou rivaroxaban) vs. l'acide acétylsalicylique (AAS) chez les patients présentant une fibrillation auriculaire à haut risque et une hémorragie intracérébrale. Coordinateurs nationaux : Ashkan Shoamanesh, Bob Hart.

- **SoSTART (NCT03153150)** : essai clinique randomisé, multicentrique au Royaume Unis, en aveugle pour les critères de jugement, conduit chez les survivants d'une HIC ayant une fibrillation ou un flutter atrial, avec une première phase pilote, pour évaluer le bénéfice de la prescription du traitement anticoagulant vs. traitement standard (pas de traitement ou aspirine). Le bras interventionnel permet l'intervention avec tous anticoagulants oraux (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban, Dabigatran, antivitamin K). La taille prévue de l'échantillon est de 800 patients. Coordinateur national: Rustam Al-Shahi Salman.
- **ASPIRE (NCT03907046)** : essai clinique randomisée de phase III, en double aveugle, pour évaluer le bénéfice et la sécurité de l'anticoagulation (apixaban) vs. l'aspirine chez les survivants d'une HIC ayant une fibrillation atriale à haut risque (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ ). La taille prévue de l'échantillon est de 700 patients. Les patients seront suivis au moins 1 an. Les critères de jugement principaux sont la survenue d'un AVC (ischémique ou hémorragique) ou le décès. Coordinateurs Nationaux: Kevin N Sheth, Hooman Kamel.

Par ailleurs, d'autres études sont actuellement en cours mais ne participent pas à COCROACH, notamment l'étude ENRICH-AF (NCT03950076, coordinateur national Ashkan Shoamanesh), randomisée, en aveugle, multicentrique, qui évaluera le bénéfice de l'EDOXABAN (30 ou 60 mg) vs. traitement standard (pas de traitement ou aspirine) chez les survivants d'une HIC avec une fibrillation atriale à haut risque (CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score  $\geq 2$ ) et l'étude PRESTIGE-AF (NCT03996772), comparant les anticoagulants oraux (Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, Rivaroxaban) vs. traitement standard (pas de traitement ou aspirine) chez les survivants d'une HIC ayant une fibrillation atriale.

## 7. REFERENCES

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009;8(4):355-369.
2. Feigin VL, Krishnamurthi RV, Parmar P, et al. Update on the Global Burden of Ischemic and Hemorrhagic Stroke in 1990-2013: The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology.* 2015;45(3):161-176.
3. Qureshi AI, Broderick JP, Hondo H. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *The New England Journal of Medicine.* 2001:11.
4. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1971;30(3):536-550.
5. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology.* 2001;56(4):537-539.
6. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol.* 2011;70(6):871-880.
7. Maia LF, Mackenzie IRA, Feldman HH. Clinical phenotypes of Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Neurol Sci.* 2007;257(1-2):23-30.
8. Bejot 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;136(2):658-664.
9. 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. *The Lancet Neurology.* 2010;9(2):167-176.
10. Zahuranec DB, Lisabeth LD, Sánchez BN, et al. Intracerebral hemorrhage mortality is not changing despite declining incidence. *Neurology.* 2014;82(24):2180-2186.
11. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060.
12. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(8):2060-2065.
13. Bailoor K, Shafie-Khorassani F, Lank RJ, et al. Time Trends in Race-Ethnic Differences in Do-Not-Resuscitate Orders After Stroke. *Stroke.* 2019;50(7):1641-1647.
14. Morgenstern LB, Hemphill JC, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010;41(9):2108-2129.
15. Moon J-S, Janjua N, Ahmed S, et al. Prehospital neurologic deterioration in patients with intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36(1):172-175.
16. Fan J-S, Huang H-H, Chen Y-C, et al. Emergency department neurologic deterioration in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: incidence, predictors, and prognostic significance. *Acad Emerg Med.* 2012;19(2):133-138.
17. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA. Time Course and Predictors of Neurological Deterioration After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(3):647-652.
18. Lauer A, Pfeilschifter W, Schaffer CB, Lo EH, Foerch C. Intracerebral haemorrhage associated with antithrombotic treatment: translational insights from

experimental studies. *The Lancet Neurology*. 2013;12(4):394-405.

19. Lovelock C, Molyneux A, Rothwell P. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(6):487-493.

20. Wilson D, Seiffge DJ, Traenka C. Outcome of intracerebral hemorrhage associated with different oral anticoagulants. *Neurology*. 2017;88(18):1693-1700.

21. Delcourt C, Huang Y, Arima H, et al. Hematoma growth and outcomes in intracerebral hemorrhage: the INTERACT1 study. *Neurology*. 2012;79(4):314-319.

22. Dowlathshahi D, Demchuk AM, Flaherty ML, et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes. *Neurology*. 2011;76(14):1238-1244.

23. Al-Shahi Salman R, Frantziar J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*. 2018;17(10):885-894.

24. Demchuk AM, Dowlathshahi D, Rodriguez-Luna D, et al. Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the CT-angiography spot sign (PREDICT): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2012;11(4):307-314.

25. Morotti A, Brouwers HB, Romero JM, et al. Intensive Blood Pressure Reduction and Spot Sign in Intracerebral Hemorrhage: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):950-960.

26. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, et al. Systematic characterization of the computed tomography angiography spot sign in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk for hematoma expansion: the spot sign score. *Stroke*. 2009;40(9):2994-3000.

27. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(4):891-897.

28. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;59(2):205-209.

29. Fogelholm R. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76(11):1534-1538.

30. Sennfält S, Norrving B, Petersson J, Ullberg T. Long-Term Survival and Function After Stroke: A Longitudinal Observational Study From the Swedish Stroke Register. *Stroke*. 2019;50(1):53-61.

31. Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014;85(6):660-667.

32. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1150-1155.

33. Ekker MS, Verhoeven JI, Vaartjes I, Jolink WMT, Klijn CJM, de Leeuw F-E. Association of Stroke Among Adults Aged 18 to 49 Years With Long-term Mortality. *JAMA*. 2019;321(21):2113-2123.

34. Casolla B, Dequatre-Ponchelle N, Rossi C, Henon H, Leys D, Cordonnier C. Heavy alcohol intake and intracerebral hemorrhage: Characteristics and effect on outcome. *Neurology*. 2012;79(11):1109-1115.

35. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
36. Eriksson M, Norrving B, Terént A, Stegmayr B. Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):423-429.
37. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver Agreement for the Assessment of Handicap in Stroke Patients. 1988 May;19(5):604-7.
38. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-65.
39. Cabral NL, Gonçalves ARR, Longo AL, et al. Trends in stroke incidence, mortality and case fatality rates in Joinville, Brazil: 1995-2006. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(7):749-754.
40. Lavados PM, Sacks C, Prina L, 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;365(9478):2206-2215.
41. 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. *Stroke*. 2001;32(1):52-56.
42. 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;14(4):435-439.
43. Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CDA. Differences in outcome and predictors between ischemic and intracerebral hemorrhage: the South London Stroke Register. *Stroke*. 2013;44(8):2174-2181.
44. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, et al. Auckland Stroke Outcomes Study. Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke. *Neurology*. 2010;75(18):1597-1607.
45. Chiu D, Peterson L, Elkind MSV, et al. Comparison of outcomes after intracerebral hemorrhage and ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19(3):225-229.
46. Rost NS, Smith EE, Chang Y, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke*. 2008;39(8):2304-2309.
47. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3044-3049.
48. Ganesh A, Luengo-Fernandez R, Wharton RM, et al. Time Course of Evolution of Disability and Cause-Specific Mortality After Ischemic Stroke: Implications for Trial Design. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6).
49. Béjot Y, Blanc C, Delpont B, et al. Increasing early ambulation disability in spontaneous intracerebral hemorrhage survivors. *Neurology*. 2018;90(23):e2017-e2024.
50. Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani M-A, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752-759.
51. Casolla B, Caparros F, Cordonnier C, et al. Biological and imaging predictors of cognitive impairment after stroke: a systematic review. *J Neurol*. October 2018.
52. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2016;15(8):820-829.
53. Bejot 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;136(2):658-664.

54. Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of Stroke Recurrence in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2000;31(1):123-127. doi:10.1161/01.STR.31.1.123

55. Bailey RD, Hart RG, Benavente O, Pearce LA. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*. 2001;56(6):773-777.

56. Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-Year Survival and Stroke Recurrence Rates in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2009;40(11):3567-3573.

57. Arakawa S, Saku Y, Ibayashi S, Nagao T, Fujishima M. Blood pressure control and recurrence of hypertensive brain hemorrhage. *Stroke*. 1998;29(9):1806-1809.

58. Inagawa T. Recurrent primary intracerebral hemorrhage in Izumo City, Japan. *Surgical Neurology*. 2005;64(1):28-35.

59. Passero S, Burgalassi L, D'Andrea P, Battistini N. Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1995;26(7):1189-1192.

60. Cheung C, Tsoi T, Hon S, et al. Outcomes after first-ever stroke. 2007;13(2):5.

61. Bae H, Jeong D, Doh J, Lee K, Yun I, Byun B. Recurrence of bleeding in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 1999;9(2):102-108. doi:10.1159/000015906

62. Yokota C, Minematsu K, Hasegawa Y, Yamaguchi T. Long-term prognosis, by stroke subtypes, after a first-ever stroke: a hospital-based study over a 20-year period. *Cerebrovasc Dis*. 2004;18(2):111-116.

63. Cordonnier C. Relations entre hémorragies cérébrales et déclin cognitif. January 2007. <http://www.theses.fr/2007LIL2S033>. Accessed August 2, 2019.

64. Moulin S. Pronostic à long terme des hémorragies intra-cérébrales. December 2017. <http://www.theses.fr/2017LIL2S040>. Accessed August 2, 2019.

65. Deplanque D, Masse I, Lefebvre C, Libersa C, Leys D, Bordet R. Prior TIA, lipid-lowering drug use, and physical activity decrease ischemic stroke severity. *Neurology*. 2006;67(8):1403-1410.

66. Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, et al. Intra-cerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *Journal of Neurology*. 2009;256(2):198-202.

67. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.

68. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-1587.

69. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*. 1994;24(1):145-153.

70. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27(8):1304-1305.

71. 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):134-139.

72. 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;83(3):187-193.

73. 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):268-272.
74. 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;149(2):351-356.
75. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009;40(1):94-99.
76. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138(8):2126-2139.
77. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.
78. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001380.
79. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 1998;29(12):2491-2500.
80. Counsell C, Boonyakarnkul S, Dennis M, et al. Primary Intracerebral Haemorrhage in the Oxfordshire Community Stroke Project. *CED*. 1995;5(1):26-34.
81. Fogelholm R, Nuutila M, Vuorela AL. Primary intracerebral haemorrhage in the Jyväskylä region, central Finland, 1985-89: incidence, case fatality rate, and functional outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(7):546-552.
82. González-Duarte A, Cantú C, Ruíz-Sandoval JL, Barinagarrementeria F. Recurrent primary cerebral hemorrhage: frequency, mechanisms, and prognosis. *Stroke*. 1998;29(9):1802-1805.
83. Fieschi C, Carolei A, Fiorelli M, et al. Changing prognosis of primary intracerebral hemorrhage: results of a clinical and computed tomographic follow-up study of 104 patients. *Stroke*. 1988;19(2):192-195.
84. Douglas MA, Haerer AF. Long-term prognosis of hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1982;13(4):488-491.
85. Saloheimo P, Lapp T-M, Juvela S, Hillbom M. The Impact of Functional Status at Three Months on Long-Term Survival After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(2):487-491.
86. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, et al. Apolipoprotein E Genotype and the Risk of Recurrent Lobar Intracerebral Hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(4):240-245.
87. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693-698.
88. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(6):1415-1420.
89. Franke CL, van Swieten JC, Algra A, van Gijn J. Prognostic factors in patients with intracerebral haematoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(8):653-657.
90. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, et al. Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(3):368-372.
91. Hillen T, Coshall C, Tilling K, et al. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke*. 2003;34(6):1457-1463.
92. Tanahashi N, Nakagawara J, Okada Y, Minematsu K, Challenge-Stroke Study

- Group. Candesartan cilexetil in the management of blood pressure for acute and recurrent stroke in Japan: the Challenge-Stroke study. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(9):1115-1126.
93. Azarpazhooh MR, Nicol MB, Donnan GA, et al. Patterns of stroke recurrence according to subtype of first stroke event: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Int J Stroke.* 2008;3(3):158-164.
  94. Li C, Hedblad B, Rosvall M, Buchwald F, Khan FA, Engström G. Stroke Incidence, Recurrence, and Case-Fatality in Relation to Socioeconomic Position: A Population-Based Study of Middle-Aged Swedish Men and Women. *Stroke.* 2008;39(8):2191-2196.
  95. Weimar C, Benemann J, Terborg C, et al. Recurrent Stroke after Lobar and Deep Intracerebral Hemorrhage: A Hospital-Based Cohort Study. *Cerebrovascular Diseases.* 2011;32(3):283-288.
  96. Li W, Lu M, Feng S-J, et al. [Clinical characteristics and long-term prognosis of patients with ischemic and hemorrhagic stroke]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;88(13):892-897.
  97. Viswanathan A, Rakich SM, Engel C, et al. Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006;66(2):206-209.
  98. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 2010;75(8):693-698.
  99. RESTART Collaboration. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *Lancet.* 2019;393(10191):2613-2623.
  100. Al-Shahi Salman R, Minks DP, Mitra D, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *The Lancet Neurology.* 2019;18(7):643-652.
  101. Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Restarting Anticoagulation Therapy After Warfarin-Associated Intracerebral Hemorrhage. *ARCH NEUROL.* 2008;65(10):6.
  102. Majeed A, Kim Y-K, Roberts RS, Holmström M, Schulman S. Optimal Timing of Resumption of Warfarin After Intracranial Hemorrhage. *Stroke.* 2010;41(12):2860-2866.
  103. Yung D, Kapral MK, Asllani E, Fang J, Lee DS, Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol.* 2012;28(1):33-39.
  104. Poli D, Antonucci E, Dentali F, et al. Recurrence of ICH after resumption of anticoagulation with VK antagonists: CHIRONE study. *Neurology.* 2014;82(12):1020-1026.
  105. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Lip GYH. Outcomes Associated With Resuming Warfarin Treatment After Hemorrhagic Stroke or Traumatic Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med.* 2017;177(4):563-570.
  106. Pennlert J, Overholser R, Asplund K, et al. Optimal Timing of Anticoagulant Treatment After Intracerebral Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017;48(2):314-320.
  107. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.*

2017;48(6):1594-1600.

108. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH, Lip GYH. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015;132(6):517-525.

109. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;313(8):824-836.

110. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet*. 2007;370(9596):1453-1457.

111. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized Bleeding Definitions for Cardiovascular Clinical Trials: A Consensus Report From the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation*. 2011;123(23):2736-2747.

112. Vranckx P, White HD, Huang Z, et al. Validation of BARC Bleeding Criteria in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;67(18):2135-2144.

113. 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;34(4):541-554.

114. Fine JP, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association*. 1999;94(446):496.

115. Nicolaie MA, van Houwelingen JC, de Witte TM, Putter H. Dynamic prediction by landmarking in competing risks. *Stat Med*. 2013;32(12):2031-2047.

116. Thompson CS, Hakim AM. Living Beyond Our Physiological Means: Small Vessel Disease of the Brain Is an Expression of a Systemic Failure in Arteriolar Function: A Unifying Hypothesis. *Stroke*. 2009;40(5).

117. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(7):840-855.

118. Biffi A, Anderson CD, Battey TWK, et al. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904.

119. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165-174.

120. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW. Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology*. 1996;46(6):1751-1754.

121. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346-1350.

122. Charidimou A, Peeters AP, Jager R, et al. Cortical superficial siderosis and intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2013;81(19):1666-1673.

123. Shoamanesh A, Martinez-Ramirez S, Oliveira-Filho J, et al. Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2014;83(20):1838-1843.

124. Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology*. 2009;73(3):202-205.

125. Linn J, Wollenweber FA, Lummel N, et al. Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *Journal of Neurology*. 2013;260(1):176-181.

126. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical superficial siderosis and

- first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017;88(17):1607-1614.
127. Roongpiboonsopit D, Charidimou A, Williams CM, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(18):1863-1870.
  128. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution: A Biomarker of Cerebral Amyloid Angiopathy and Intracerebral Hemorrhage Risk. *Stroke*. 2019;50(4):954-962.
  129. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology*. 2017;89(21):2128-2135.
  130. Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74(17):1346-50.
  131. Wollenweber FA, Baykara E, Zedde M, et al. Cortical Superficial Siderosis in Different Types of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2017;48(5):1404-1407.
  132. Wollenweber FA, Buerger K, Mueller C, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in patients with cognitive impairment. *J Neurol*. 2014;261(2):277-282.
  133. Cordonnier C, Leys D, Dumont F, et al. What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain*. 2010;133(11):3281-3289.
  134. Ni J, Auriel E, Jindal J, 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):278-286.
  135. Roongpiboonsopit D, Charidimou A, Williams CM, et al. Cortical superficial siderosis predicts early recurrent lobar hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(18):1863-1870.
  136. Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130(Pt 8):1988-2003.
  137. Charidimou A, Karayiannis C, Song T-J, et al. Brain microbleeds, anticoagulation, and hemorrhage risk: Meta-analysis in stroke patients with AF. *Neurology*. 2017;89(23):2317-2326.
  138. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, Leys D, Pasquier F, Maurage C-A. Prevalence of small cerebral bleeds in patients with a neurodegenerative dementia: a neuropathological study. *J Neurol Sci*. 2011;300(1-2):63-66.
  139. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis*. 2011;32(6):528-534.
  140. van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, et al. Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: a high-resolution MRI-histopathology study. *Brain*. 2016;139(Pt 12):3151-3162.
  141. Niwa A, Ii Y, Shindo A, et al. Comparative Analysis of Cortical Microinfarcts and Microbleeds using 3.0-Tesla Postmortem Magnetic Resonance Images and Histopathology. *J Alzheimers Dis*. 2017;59(3):951-959.
  142. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology*. 2018;90(2):e119-e126.
  143. Zivadinov R, Ramasamy DP, Benedict RRH, et al. Cerebral Microbleeds in Multiple Sclerosis Evaluated on Susceptibility-weighted Images and Quantitative Susceptibility Maps: A Case-Control Study. *Radiology*. 2016;281(3):884-895.
  144. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Kitagawa K. Relations of blood inflammatory marker levels with cerebral microbleeds. *Stroke*. 2011;42(11):3202-3206.
  145. Romero FR, Bertolini E de F, Veloso VN, Venturini L, Figueiredo EG.

- Outcomes from intracerebral hemorrhage among patients pre-treated with statins. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2011;69(3):452-454.
146. Shoamanesh A, Preis SR, Beiser AS, et al. Inflammatory biomarkers, cerebral microbleeds, and small vessel disease: Framingham Heart Study. *Neurology*. 2015;84(8):825-832.
  147. Sumbria RK, Grigoryan MM, Vasilevko V, et al. A murine model of inflammation-induced cerebral microbleeds. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):218.
  148. Corrêa DG, Cruz Júnior LCH, Bahia PRV, Gasparetto EL. Intracerebral microbleeds in sepsis: susceptibility-weighted MR imaging findings. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(11):903-904.
  149. Fanou EM, Coutinho JM, Shannon P, et al. Critical Illness-Associated Cerebral Microbleeds. *Stroke*. 2017;48(4):1085-1087.
  150. De Reuck J, Deramecourt V, Cordonnier C, et al. Detection of microbleeds in post-mortem brains of patients with frontotemporal lobar degeneration: a 7.0-Tesla magnetic resonance imaging study with neuropathological correlates. *Eur J Neurol*. 2012;19(10):1355-1360.
  151. van Veluw SJ, Biessels GJ, Klijn CJM, Rozemuller AJM. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2016;86(9):867-871.
  152. Lauer A, Cianchetti FA, Van Cott EM, et al. Anticoagulation with the oral direct thrombin inhibitor dabigatran does not enlarge hematoma volume in experimental intracerebral hemorrhage. *Circulation*. 2011;124(15):1654-1662.
  153. Rynkowski MA, Kim GH, Komotar RJ, et al. A mouse model of intracerebral hemorrhage using autologous blood infusion. *Nat Protoc*. 2008;3(1):122-128.
  154. Okauchi M, Hua Y, Keep RF, Morgenstern LB, Xi G. Effects of deferoxamine on intracerebral hemorrhage-induced brain injury in aged rats. *Stroke*. 2009;40(5):1858-1863.
  155. Gao C, Du H, Hua Y, Keep RF, Strahle J, Xi G. Role of red blood cell lysis and iron in hydrocephalus after intraventricular hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2014;34(6):1070-1075.
  156. Huang F-P, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg*. 2002;96(2):287-293.
  157. Lo P, Crouzet C, Vasilevko V, Choi B. Visualization of microbleeds with optical histology in mouse model of cerebral amyloid angiopathy. *Microvascular Research*. 2016;105:109-113.
  158. van Veluw SJ, Kuijf HJ, Charidimou A, et al. Reduced vascular amyloid burden at microhemorrhage sites in cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathologica*. 2017;133(3):409-415.
  159. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018;392(10154):1257-1268.
  160. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R. The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):275-281.
  161. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-188.
  162. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
  163. Kang D-W, Han M-K, Kim H-J, et al. New ischemic lesions coexisting with

- acute intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2012;79(9):848-855.
164. Imaizumi T, Inamura S, Kohama I, Yoshifuji K, Nomura T, Komatsu K. Antithrombotic drug uses and deep intracerebral hemorrhages in stroke patients with deep cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;22(6):869-875.
  165. Domingues-Montanari S, Hernandez-Guillamon M, Fernandez-Cadenas I, et al. ACE variants and risk of intracerebral hemorrhage recurrence in amyloid angiopathy. *Neurobiology of Aging*. 2011;32(3):551.e13-551.e22.
  166. Jeon S-B, Kang D-W, Cho A-H, et al. Initial microbleeds at MR imaging can predict recurrent intracerebral hemorrhage. *Journal of Neurology*. 2007;254(4):508-512.
  167. Naka H, Nomura E, Takahashi T, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(4):830-835.
  168. Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2\*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg*. 2004;101(6):915-920.
  169. Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, et al. Influence of intracerebral hemorrhage location on incidence, characteristics, and outcome: population-based study. *Stroke*. 2015;46(2):361-368.
  170. Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2016;47(3):689-694.
  171. Hanger HC, Wilkinson TJ, Fayez-Iskander N, Sainsbury R. The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(8):836-840.
  172. Yen C-C, Lo Y-K, Li J-Y, Lin Y-T, Lin C-H, Gau Y-Y. Recurrent primary intracerebral hemorrhage: a hospital based study. *Acta Neurol Taiwan*. 2007;16(2):74-80.
  173. Horstmann S, Rizos T, Jenetzky E, Gumbinger C, Hacke W, Veltkamp R. Prevalence of atrial fibrillation in intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):570-576.
  174. Charidimou A, Werring DJ. The dilemma of atrial fibrillation in intracerebral haemorrhage: how to balance the risks of ischaemia and bleeding. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):549-551.
  175. Chen Y-W, Lee M-J, Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy in East and West. *Int J Stroke*. 2010;5(5):403-411.
  176. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):232-240.
  177. Korompoki E, Filippidis FT, Nielsen PB, et al. Long-term antithrombotic treatment in intracranial hemorrhage survivors with atrial fibrillation. *Neurology*. 2017;89(7):687-696.
  178. Pasquini M, Charidimou A, van Asch CJJ, et al. Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2014;45(9):2643-2648.
  179. Reddy VY, Doshi SK, Kar S, et al. 5-Year Outcomes After Left Atrial Appendage Closure: From the PREVAIL and PROTECT AF Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(24):2964-2975.
  180. COCROACH. The University of Edinburgh. <https://www.ed.ac.uk/clinical-brain-sciences/research/so-start/for-collaborators>. Accessed August 7, 2019.
  181. van Nieuwenhuizen KM, van der Worp HB, Algra A, et al. Apixaban versus

Antiplatelet drugs or no antithrombotic drugs after anticoagulation-associated intraCerebral HaEmorrhage in patients with Atrial Fibrillation (APACHE-AF): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:393.

## **8. ANNEXES**

**8.1 ANNEXE 1 - FIVE-YEARS RISK OF MAJOR ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC EVENTS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE.**

**8.2 ANNEXE 2 - FIVE-YEARS RISK OF MAJOR ISCHEMIC AND HEMORRHAGIC EVENTS AFTER INTRACEREBRAL HEMORRHAGE: AUTHOR'S RESPONSE.**

**8.3 ANNEXE 3 - CORTICAL SUPERFICIAL SIDEROSIS: A PROSPECTIVE COHORT STUDY.**

**8.4 ANNEXE 4 - CEREBRAL MICROBLEEDS: BEYOND THE MACROSCOPE.**

**8.5 ANNEXE 5 - BRAIN HEMORRHAGE RECURRENCE, SMALL VESSEL DISEASE TYPE, AND CEREBRAL MICROBLEEDS: A META-ANALYSIS.**