

UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ – LILLE II

Année 2020-2021

THÈSE

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

**MORTALITÉ ET DÉCLIN FONCTIONNEL AU LONG COURS
DES PATIENTS APRÈS UNE
HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE SPONTANÉE**

Spécialité : Neurosciences

Soutenue publiquement
Le 11 Mai 2021

Par **Marco Pasi**

JURY

Examineurs :

Prof. Charlotte CORDONNIER – Lille
Prof. Rustam AL SHAHI SALMAN – Edinburgh
Prof. Yannick BEJOT – Dijon

Rapporteurs :

Prof. Jean Philippe NEAU – Poitiers
Prof. Leonardo PANTONI – Milan

Directeur de thèse :

Prof. Didier LEYS – Lille

Thèse réalisée au sein de l'unité de recherche INSERM U1172 « LiNCog»

Remerciements

Je tiens à remercier les membres du jury :

Monsieur le Professeur Didier Leys,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Votre expérience, votre passion pour la neurologie et votre rigueur méthodologique resteront un modèle et une source d'inspiration. Je considère votre enseignement comme un trésor précieux dont je ferai bon usage tout au long de ma carrière de chercheur et de clinicien.

Madame le Professeur Charlotte Cordonnier,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant que examinatrice. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant de m'avoir permis de venir me former et travailler au sein de votre unité. Votre soutien et votre confiance ont été essentiels à mon épanouissement dans un nouveau système clinique et de recherche. Votre exemple et vos enseignements ne cesseront de m'accompagner dans les années à venir.

Gentile Professor Leonardo Pantoni,

La ringrazio infinitamente per aver accettato di partecipare come membro della mia tesi di dottorato. Il mio amore per la ricerca e la neurologia vascolare è nato grazie ai suoi insegnamenti durante il mio ultimo anno di medicina e la specializzazione in Neurologia. Non scorderò mai il tempo e l'attenzione con cui si è dedicato alla supervisione della mia

tesi di medicina e al mio primo lavoro scientifico. Il suo è un esempio che mi ha guidato e che mi guiderà negli anni a venire nella mia crescita professionale.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau,

Je suis très honoré et reconnaissant que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant que rapporteur. Je suis très heureux d'avoir pu faire votre connaissance et j'espère sincèrement que nous pourrons collaborer activement dans le futur. L'éclairage que vous porterez sur ce travail me sera riche d'enseignements.

Professor Rustam Al-Shahi Salman,

I am really honored and grateful that you have accepted to review this thesis. Your precious advices during my PhD have substantially strengthens this work. The outstanding research you have produced during your career have deeply influenced my growth as a researcher.

Monsieur le Professeur Yannick Béjot,

Je suis très honoré et reconnaissant que vous ayez accepté de participer à cette thèse en tant qu'examineur. L'éclairage que vous avez porté à ce travail au cours de son élaboration m'a été extrêmement précieux.

Je souhaite également remercier :

Madame le Docteur Hilde Hénon,

Ton expérience et ta capacité organisatrice sans égal ont permis à toute l'équipe de Neurologie B de travailler dans les meilleures conditions même dans les moments les plus difficiles. Je tiens également à te remercier pour le soutien et les enseignements que tu m'as octroyés tout au long de mes années lilloises dans le domaine clinique tout autant que dans les projets de recherche.

L'équipe de la Neurologie B, Nelly Dequatre, Marie Bodenant, Lucie Della Schiava, Barbara Casolla, François Caparros et Laurent Puy. Merci pour le soutien et pour les enseignements que j'ai accumulés à vos côtés. Travailler avec vous tous n'a cessé d'être un plaisir et un honneur.

Toute l'équipe de biostatistique du CHRU de Lille et en particulier, Maeva et Julien. Vous m'avez fourni les outils méthodologiques indispensables à la rédaction de cette recherche.

Un grand merci à Maryse, Julie, Florence et Violaine, pour votre aide constante et votre infatigable «patience».

Toute l'équipe INSERM U1172 - LiNCog, et en particulier, le Professeur Régis Bordet, et l'équipe du Bloody Friday, Vincent Berezowski, Maud Petrault et Thavarak Ouk. Merci pour nos échanges enrichissants, pour votre soutien et votre disponibilité.

Mes parents, la Mamma e il Babbo, pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apportés tout au long de ma vie. Je ne vous serai jamais assez reconnaissant pour l'amour de la culture et la passion pour le travail que vous m'avez transmis à travers votre exemple.

Ma sœur Cecilia, Filippo et mes chers neveux, Pietro et Andrea. Même loin de Florence, je ressens profondément le bienfait de votre attentive proximité.

Enfin, Emma, pour le bonheur et la joie d'avoir pu partager avec toi la grande expérience de Boston, nos premières années en France et la perspective d'y construire un futur aussi enrichissant que l'ont été toutes les merveilleuses années vécues ensemble.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	15
2. OBJECTIF DE L'ÉTUDE.....	18
3. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MALADIE DES PETITES ARTÈRES CÉRÉBRALE (MPA).....	19
3.1 INTRODUCTION.....	19
3.2 EXPRESSION ISCHÉMIQUE AIGUË DE LA MPA : INFARCTUS LACUNAIRES.....	21
3.3 EXPRESSION HÉMORRAGIQUE AIGUË DE LA MPA : HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE.....	24
3.4 MARQUEURS IRM DE LA MPA : IMPLICATIONS CLINIQUES.....	30
3.4.1 <i>Hypersignaux de la substance blanche et lacunes</i>	30
3.4.2 <i>Microsaignements cérébraux</i>	32
3.4.3 <i>Espaces périvasculaires dilatés (EPVS)</i>	34
3.5 STRATÉGIES DE PRÉVENTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MPA....	34
3.6 PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 1.....	35
4. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DE LA THÈSE.....	36
4.1 RECRUTEMENT DE LA POPULATION.....	36
4.2 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES.....	37
4.3 ÉVALUATION CLINIQUE À L'ADMISSION.....	39
4.4 DONNÉES RADIOLOGIQUES.....	39
4.4.1 <i>Scanner cérébral</i>	39
4.4.2 <i>Imagerie par résonance magnétique (IRM)</i>	40
4.5 SUIVI DES PATIENTS.....	42
4.6 ÉTHIQUE.....	43
5. MORTALITÉ APRÈS UNE HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE.....	44

5.1 INTRODUCTION.....	44
5.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	45
5.3 PATIENTS ET MÉTHODES.....	46
5.3.1 Critères d'inclusions et exclusions.....	46
5.3.2 Évaluation clinique initiale.....	46
5.3.3 Évaluation radiologique.....	46
5.3.4 Suivi clinique.....	47
5.3.5 Analyses statistiques.....	48
5.4 RESULTATS	
5.4.1 Population d'étude.....	49
5.4.2 Facteurs de pronostic de mortalité au long cours.....	51
5.4.3 Facteurs IRM associés à la mortalité au long cours.....	53
5.5 DISCUSSION.....	55
5.6 CONCLUSION DE L'ÉTUDE.....	58
5.7 PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 2.....	58
6. DÉCLIN FONCTIONNEL APRÈS UNE HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE.....	59
6.1 INTRODUCTION.....	59
6.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE.....	60
6.3 PATIENTS ET MÉTHODES.....	61
6.3.1 Population d'étude.....	61
6.3.2 Évaluation clinique initiale.....	61
6.3.3 Évaluation radiologique.....	61
6.3.4 Suivi clinique.....	62
6.3.5 Analyses statistiques.....	63
6.4 RÉSULTATS.....	64
6.4.1 Population d'étude.....	64
6.4.2 Trajectoire du score échelle de Rankin modifiée au cours du suivi.....	66

6.4.3	<i>Caractéristiques cliniques et liées à l'hémorragie associées au déclin fonctionnel.....</i>	<i>68</i>
6.4.4	<i>Marquers IRM de MPA associés au déclin fonctionnel.....</i>	<i>68</i>
6.4.5	<i>Survenue de nouveaux événements au cours du suivi.....</i>	<i>71</i>
6.5	DISCUSSION.....	72
6.6	CONCLUSIONS DE L'ÉTUDE.....	75
6.7	PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 3.....	76
7.	CONCLUSIONS GÉNÉRALES.....	77
8.	PERSPECTIVES.....	79
9.	RÉFÉRENCES.....	82
10.	ANNEXES.....	91
10.1	ANNEXE 1 : CLINICAL RELEVANCE OF CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES...	91
10.2	ANNEXE 2 : LONG-TERM MORTALITY IN SURVIVORS OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE.....	91
10.3	ANNEXE 3 : LONG-TERM FUNCTIONAL DECLINE OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE SURVIVORS.....	91

RÉSUMÉ

Titre: Mortalité et déclin fonctionnel au long cours des patients après une hémorragie intracérébrale spontanée.

Contexte : Les hémorragies intracérébrales spontanées (HIC) présentent une mortalité élevée et un pronostic fonctionnel sombre à court terme. Les données concernant la mortalité et le pronostic fonctionnel au long cours des HIC sont limitées. Les objectifs principaux de cette thèse étaient d'évaluer chez les survivants à une HIC: (i) le taux de mortalité et la fréquence du déclin fonctionnel au long cours; (ii) les prédicteurs cliniques et radiologiques de mortalité et de déclin fonctionnel au long cours; (iii) l'impact des événements cliniques majeurs sur la mortalité et le déclin fonctionnel au cours du suivi.

Méthodes : Nous avons inclus tous les patients admis au CHU de Lille pour une HIC spontanée entre 2004 et 2009, recrutés de façon prospective et consécutive dans l'étude observationnelle PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage).

Résultats : Le taux cumulé de survie à 10 ans de l'HIC était de 38%. Vingt-trois % des survivants à 6 mois présentaient un déclin fonctionnel pendant une médiane de 9 ans de suivi. En analyses multivariées, l'âge, le sexe masculin, la gravité de l'HIC et la présence d'une démence ou de nouveaux accidents vasculaires cérébraux (AVC) pendant le suivi étaient indépendamment associés à la mortalité à long terme. Parmi les marqueurs IRM, seule l'atrophie cérébrale était associée à la mortalité au long cours. Le déclin fonctionnel était indépendamment associé à l'âge, le volume de l'hémorragie, l'état fonctionnel à 6 mois, la survenue de démence et d'AVC (ischémique et hémorragique) au cours du suivi.

Conclusions : Les résultats de ce travail ont un impact clinique important. Ils soulignent la pertinence d'un suivi au long cours chez les patients ayant présenté une HIC. Ils apportent des informations nouvelles sur le risque de mortalité et de déclin fonctionnel de même que sur les prédicteurs qui leur sont associés.

Mots clés : mortalité, déclin fonctionnel, hémorragie cérébrale, maladie des petites artères cérébrale, angiopathie amyloïde cérébrale, microsaignements cérébraux.

ABSTRACT

Title: Long term mortality and functional decline in spontaneous intracerebral haemorrhage survivors.

Background: Spontaneous (non-traumatic) intracerebral hemorrhage (ICH) is the most dramatic type of stroke being responsible for the majority of short-term mortality and stroke-related disability. The main objective of this thesis was to determine among ICH survivors: (i) rate of mortality and frequency of functional decline after ICH; (ii) clinical and radiological predictors of long-term mortality and functional decline; (iii) the influence of major clinical events during follow-up on long-term mortality and functional decline.

Methods: We included all consecutive ICH patients admitted at the Lille University Hospital for spontaneous ICH between 2004 and 2009 prospectively enrolled in the observational PITCH (Prognosis of IntraCerebral Haemorrhage) study.

Results: In ICH survivors, the cumulative survival rate at 10 years was 38 %. During a median follow-up of 9 years, 23 % of patients experienced a functional decline. In multivariable analysis, variables independently associated with long-term mortality were age, male gender, prestroke dependency, ICH clinical severity at presentation, occurrence of any stroke, and dementia during follow-up. Among MRI markers, only cerebral atrophy was independently associated with long-term mortality. Functional decline after ICH was independently associated with age, ICH volume, functional status at 6 months, occurrence of major clinical event during follow-up.

Conclusion: The results of this work have an important clinical impact. They underline the relevance of long-term follow-up in patients with ICH. They provide new insights on the risk of mortality and functional decline as well as on their associated predictors.

Keywords: mortality, functional decline, intracerebral haemorrhage, cerebral small vessel disease, cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds.

Publications issues de la thèse

1. **Pasi M**, Cordonnier C. Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*. 2020;51:47-53.
2. **Pasi M**, Casolla B, Kyheng M, Boulouis G, Kuchcinski G, Moulin S, Labreuche J, Hénon H, Cordonnier C, Leys D. Long-term mortality in survivors of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke*. 2020 Sep 3: 1747493020954946. doi: 10.1177/1747493020954946.
3. **Pasi M**, Casolla B, Kyheng M, Boulouis G, Kuchcinski G, Moulin S, Labreuche J, Henon H, Leys D, Cordonnier C. Long-term functional decline of spontaneous intracerebral haemorrhage survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;**92**:249–254.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Les hémorragies intracérébrales non traumatiques intraparenchymateuses (HIC) représentent 10 à 15 % des accidents vasculaires cérébraux (AVC).¹ Leur incidence annuelle est de 24,6 pour 100 000 habitants.² De nombreuses études ont démontré que les HIC présentent un pronostic fonctionnel sombre à court terme : seuls 12 à 39 % des patients seront indépendants à 6 mois.^{1,2} On relève également une mortalité élevée à court terme qui peut atteindre, selon les études, jusqu'à 60 % à 1 mois.^{1,2} Le pronostic à long terme des patients victimes d'une hémorragie cérébrale, tant en termes de mortalité que d'état fonctionnel, est, quant à lui, moins bien connu. Les survivants d'une HIC sont à haut risque de récurrence, de nouveaux événements ischémiques intra ou extra cérébraux, et de développer des troubles cognitifs. Tous ces facteurs peuvent influencer sur la mortalité à long terme et le déclin fonctionnel de ces patients.³⁻⁵ Cependant, à ce jour, aucune étude n'a encore évalué l'impact des nouveaux événements vasculaires et des troubles cognitifs sur la mortalité à long terme et le déclin fonctionnel, chez les patients atteints d'une HIC.

Après une HIC spontanée non traumatique, les risques de récurrence et de trouble cognitif diffèrent selon le type de maladie des petites artères sous-jacente (MPA) à la rupture artérielle.⁴⁻⁶ En effet, les HIC lobaires liées à l'angiopathie amyloïde cérébrale sont associées à un risque d'environ 10 % par an de récurrence hémorragique et au développement de troubles cognitifs à long terme.^{4,7} Au contraire, les HIC profondes, principalement secondaires à l'artériolosclérose des petites artères cérébrales liées à l'hypertension artérielle ainsi qu'à d'autres facteurs de risque vasculaires, sont, de leur côté, associées à des taux de récurrence beaucoup plus faibles (environ 1 à 2 % par an).^{7,8} La présence et la localisation de plusieurs marqueurs d'imagerie (hémorragies, hypersignaux de la substance blanche [HSB], lacunes, microsaignements cérébraux, espaces périvasculaires dilatés [EPVS], sidérose superficielle

corticale [SSc]) sont associées à un type spécifique de MPA, soit l'angiopathie amyloïde cérébrale, soit l'artériolosclérose.⁹⁻¹³

Des études antérieures ont évalué de manière approfondie les caractéristiques démographiques et cliniques de l'HIC qui peuvent influencer le pronostic à court terme.¹⁴⁻¹⁶

L'âge avancé, la gravité de l'état neurologique initial, les troubles de la vigilance, le volume de l'hémorragie, la prise d'anticoagulants, la présence d'une hémorragie intraventriculaire et la localisation sous-tentorielle sont autant de déterminants largement établis de mortalité précoce.¹⁵⁻¹⁷ De même, le pronostic fonctionnel à court terme, principalement évalué en utilisant l'échelle de Rankin modifiée (mRS) à 3 mois, a déjà fait l'objet de nombreuses études.¹⁴ Différents scores ont été mis au point pour prédire à court terme la mortalité et le pronostic fonctionnel d'une ICH.^{14,16} La plupart de ces scores sont basés sur des variables qui sont directement liées aux caractéristiques aiguës de l'hémorragie (volume de l'hémorragie, l'extension intraventriculaire, la localisation sous-tentorielle et la gravité de la présentation clinique).¹⁴⁻¹⁶

Des acquis préliminaires suggèrent que les mécanismes et les facteurs biologiques qui sous-tendent le pronostic lié à l'HIC en termes de mortalité, de troubles cognitifs et de pronostic fonctionnel diffèrent en raison de l'évolution temporelle. Contrairement aux conséquences cliniques précoces qui dépendent principalement de l'ampleur de la perte neuronale liée à l'hémorragie, le pronostic fonctionnel et cognitif à long terme peut être associé à la présence de lésions cérébrales préexistantes, causées par des maladies neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer) et par la MPA cérébrale.^{4,18} De la même façon, les facteurs liés à la mortalité au long cours après une HIC seront probablement plus liés aux comorbidités et aux nouveaux événements cliniques majeurs qu'aux caractéristiques de l'hémorragie aiguë.¹⁹ Malgré l'impact clinique que de telles données pourraient avoir sur la planification des soins

des patients atteints de HIC, très peu de tentatives ont été faites pour évaluer la mortalité et le pronostic fonctionnel à long terme chez ces patients.^{3,19} Le nombre d'études sur ce sujet est réduit, et elles sont de caractère rétrospectif, ne prenant pas en compte les principales variables (événements cliniques majeurs après l'HIC, troubles cognitifs, marqueurs d'imagerie de MPA cérébrale) qui pourraient influencer le pronostic à long terme.^{3,19}

Les rares études qui ont évalué les taux et les causes de mortalité au long cours et les trajectoires de déclin fonctionnel chez les survivants à une HIC présentent d'importantes limites méthodologiques. On ne sait ainsi toujours pas si l'apparition de nouveaux événements cliniques et la MPA sous-jacente sont ou non les principaux médiateurs de la mortalité à long terme et du déclin fonctionnel liés à une HIC.

2. OBJECTIFS DE LA THÈSE

Cette thèse a pour objectif principal d'étudier l'histoire naturelle des HIC et, en particulier, la mortalité et le déclin fonctionnel au cours du suivi à long terme.

Ce travail se compose de 3 parties :

- (i) La première partie repose sur une ample revue de la littérature ayant pour objets les manifestations cliniques hémorragiques et ischémiques des deux principales formes de MPA cérébrale (artériolosclérose et angiopathie amyloïde cérébrale) ;
- (ii) La deuxième partie porte sur l'analyse de la mortalité au long cours après une HIC. En particulier, nous avons étudié : (i) les taux de mortalité, (ii) les principaux prédicteurs cliniques et de neuroimagerie, et (iii) l'influence d'événements cliniques majeurs lors du suivi (événements vasculaires cérébraux et démence) sur la mortalité ;
- (iii) La troisième partie a pour objet l'analyse du déclin fonctionnel (défini comme le passage d'un score 0 - 3 à un score 4 - 5 à l'échelle mRS) chez les survivants à 6 mois d'une HIC présentant un bon état fonctionnel. Nous avons évalué (i) sa fréquence, (ii) ses facteurs prédictifs démographiques, cliniques et radiologiques, et (iii) l'influence sur le déclin fonctionnel d'événements cliniques majeurs (événements vasculaires cérébraux et démence) survenus lors du suivi.

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MPA

3.1 INTRODUCTION

La MPA cérébrale a attiré peu d'attention jusqu'ici, principalement parce que les petites artères sont difficiles à observer *in vivo* en imagerie. En outre, et bien que certains domaines de la neurologie vasculaire aient été révolutionnés par les thérapies de revascularisation, on ne peut, à ce jour, offrir des traitements efficaces aux maladies qui affectent les petits vaisseaux cérébraux. Néanmoins, les différents types de MPA jouent un rôle crucial dans une grande variété de conditions telles que le vieillissement, les AVC, les troubles cognitifs et autres handicaps associés à l'âge (handicaps moteurs et troubles de la marche, troubles de l'humeur et symptômes urinaires). Le terme "MPA" est utilisé avec des significations diverses selon le contexte (clinique, recherche, neuropathologie et neuroimagerie). D'un point de vue neuropathologique, la MPA englobe un ensemble de pathologies qui affectent les artères, artérioles, capillaires situés au niveau du parenchyme cérébral ou des vaisseaux leptoménégés.²⁰⁻²² Les processus pathologiques intéressant le système des petites veines et veinules ont non seulement été moins fréquemment signalés (ex. la collagénose veineuse) mais ils ont également été moins fréquemment l'objet d'études anatomopathologiques.^{20,22} Bien que des travaux de recherche récents aient suggéré la possibilité de visualiser des anomalies au niveau de la paroi de ces petites artères grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) 7 Tesla, l'IRM utilisée en pratique clinique ne permet pas à ce jour la visualisation directe de ces petits vaisseaux.²³ Ainsi, le terme MPA est également utilisé pour décrire une série d'anomalies du parenchyme cérébral qui peuvent être associées à des symptômes cliniques ou bien cliniquement silencieuses.⁹ Deux formes principales de MPA sporadiques ont été décrites : l'artériolosclérose et l'angiopathie amyloïde cérébrale.

L'artériolosclérose se localise de façon privilégiée au niveau des artères perforantes lenticulostriées, qui sont vulnérables à un mauvais contrôle tensionnel comme à d'autres facteurs de risque vasculaire.⁸ La deuxième forme la plus fréquente est l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique, caractérisée par l'accumulation progressive de protéine β -amyloïde dans la paroi des petites artères ou artérioles du cortex et des leptoméninges.²⁴ Les MPA cérébrales peuvent se manifester de façon hétérogène et atteindre les formes les plus sévères qui conduisent souvent à un handicap fonctionnel. Les maladies qui affectent les petites artères et les artérioles peuvent se présenter brusquement et de manière dramatique, comme dans le cas d'une hémorragie intracérébrale (HI) ou d'un infarctus lacunaire. A l'opposé, une évolution clinique plus progressive peut être, quant à elle, associée à un déclin cognitif, comme au développement de troubles de l'humeur ou de problèmes moteurs. Enfin, les marqueurs de MPA cérébrales découverts fortuitement, non associés à une claire symptomatologie, sont parmi les altérations les plus courantes retrouvés à l'IRM.²⁵ Néanmoins, de nombreuses études suggèrent que ces marqueurs peuvent, non seulement, être associés à de subtils troubles neurologiques, mais aussi qu'ils confèrent également un risque accru d'AVC et de troubles cognitifs.^{26,27}

Les MPA sont associées à des événements cliniques qui peuvent être de nature ischémique ou hémorragique. C'est pour cette raison que les neurologues vasculaires sont confrontés à des situations cliniques difficiles pour trouver le juste équilibre entre risque hémorragique et ischémique, lorsque des traitements antithrombotiques s'avèrent nécessaires.

Dans cette revue de la littérature, nous évaluerons de façon approfondie les conséquences cliniques des MPA, en délivrant un aperçu complet de ses principales manifestations. Nous examinerons également l'impact des MPA non associées à une claire symptomatologie sur le développement de conditions handicapantes telles que les AVC et la démence.

3.2 EXPRESSION ISCHÉMIQUE AIGUË DE LA MPA : INFARCTUS LACUNAIRES

La MPA est responsable d'environ un quart de tous les cas d'AVC, principalement sous forme d'infarctus lacunaire. Selon la classification *TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke treatment)*, les infarctus lacunaires sont définis comme des lésions de nature ischémique sous-corticales, visibles à l'IRM ou au scanner, d'un diamètre axial <1,5 cm et associées à l'un des syndromes cliniques « lacunaires » traditionnels.²⁸ Les recommandations *STRIVE (Standards for Reporting Vascular Changes on Neuroimaging)* introduisent la définition de « petits infarctus sous-corticaux récents » qui implique la présence d'un infarctus récent d'un diamètre axial de 2 cm visualisé par les séquences d'IRM en diffusion, localisé dans le territoire d'une artère perforante (substance blanche cérébrale profonde, noyaux gris centraux, thalamus, ou protubérance) et associé à des symptômes neurologiques.⁹ Bien que les infarctus lacunaires puissent parfois être associés à des mécanismes cardio-emboliques ou athéromateux aboutissant à l'occlusion de l'ostium d'une seule artère perforante, la plupart sont la conséquence d'une MPA localisée au niveau des petites artères perforantes profondes.^{29,30} L'hypertension artérielle et le diabète sont les principaux facteurs de risques vasculaires associés aux infarctus lacunaires.^{31,32} Cependant, dans les études qui ont évalué les différences en terme de prévalence de facteurs de risque cardiovasculaires entre les sous-types d'AVC, il n'y a qu'un léger excès d'hypertension entre AVC lacunaire ou non-lacunaire et aucune différence en ce qui concerne le diabète.³² Selon la majorité des études, il n'y aurait pas une claire association entre AVC lacunaires et d'autres facteurs de risques modifiables tels que le tabac et l'alcool par rapport aux AVC non-lacunaires.³²

Peu d'études ont évalué de façon spécifique le pronostic fonctionnel des patients ayant subi un AVC lacunaire. La proportion de patients présentant une perte d'autonomie est d'environ

42 % à 3 ans.³³ Le taux de récurrence des AVC lacunaires serait similaire à celui des autres sous-types d'AVC ischémiques, soit environ 4,6 % par an.³³

Les infarctus lacunaires sont considérés comme une cause fréquente de déclin cognitif: environ 30 % des patients souffrant d'un AVC lacunaire seront atteints de troubles cognitifs dans les 4 années suivant l'AVC. Cette proportion est toutefois similaire à celle des AVC non-lacunaires (23 %).³⁴ Les troubles cognitifs liés aux AVC lacunaires semblent associés à un processus progressif sous-jacent plutôt qu'aux lésions aiguës elles-mêmes. Les troubles cognitifs chez les patients ayant présentés un AVC lacunaire sont généralement considérés comme « domaine spécifique » impliquant principalement des anomalies au niveau des fonctions exécutives, de l'attention et de la vitesse psychomotrice. Cependant, les résultats d'une étude systématique suggèrent que les troubles cognitifs dans ce sous-type d'AVC sembleraient être moins sélectifs que ce que l'on pensait auparavant, qu'ils impliqueraient tous les principaux domaines cognitifs.³⁵

L'essai clinique *SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes)* est la plus grande étude à ce jour à avoir inclus des patients avec AVC lacunaire confirmé par IRM. L'essai thérapeutique *SPS3* a comparé deux interventions thérapeutiques: (i) clopidogrel et aspirine versus aspirine seule et, (ii) 2 différents niveaux cible de pression artérielle systolique.^{36,37}

Suite à une incidence augmentée d'hémorragies majeures et de mortalité, l'étude a été suspendue prématurément. En outre, le risque de récurrence d'AVC n'a pas été réduit de manière significative par la double antiagrégation plaquettaire. L'étude *SPS3* a également été conçue pour vérifier si un objectif de pression artérielle systolique < 130 mm Hg comparé à une pression artérielle 130 - 149 mmHg pouvait être associé à une réduction d'événements vasculaires cérébraux. Malgré une réduction non significative de 19 % de tous AVC confondus, les auteurs ont relevé une réduction significative de la seule prévention d'HIC. Ces résultats

suggèrent qu'un contrôle strict de la pression artérielle est probablement bénéfique chez les patients ayant récemment subi un AVC lacunaire.³⁷

Actuellement, la monothérapie antiplaquettaire est recommandée pour prévenir les récives après un AVC lacunaires car la double antiagrégation plaquettaire pourrait augmenter le risque d'hémorragies majeures sans fournir un avantage en terme de réduction d'AVC ischémiques.³⁸ Des études récentes, incluant des patients avec tous types d'AVC dans des populations majoritairement asiatiques, suggèrent que le cilostazol présente un risque hémorragique plus faible que l'aspirine, tout en offrant une efficacité similaire en terme de prévention d'AVC.^{39,40} Une étude récente (*PICASSO : Prevention of Cardiovascular Events in Asian Patients With Ischemic Stroke at High Risk of Cerebral Hemorrhage*) a évalué l'efficacité et le profil de risque du cilostazol par rapport à l'aspirine. Dans cette étude, le cilostazol n'était pas inférieur à l'aspirine en prévention d'événements cardiovasculaires majeurs, mais n'était pas, pour autant, associé à une réduction significative du risque d'AVC hémorragique.⁴¹ Récemment, une étude a démontré que chez les patients atteints d'AVC mineurs ou d'accidents ischémiques transitoires (AIT) à haut risque (les patients avec une fibrillation auriculaire ont été exclus), ceux qui avaient reçu une combinaison de clopidogrel et d'aspirine encourraient un risque d'événements ischémiques majeurs plus faible mais, au prix d'un risque d'hémorragies majeures plus élevé (intra ou extra cérébrale) à 90 jours par rapport à ceux qui avaient reçu uniquement de l'aspirine.⁴²

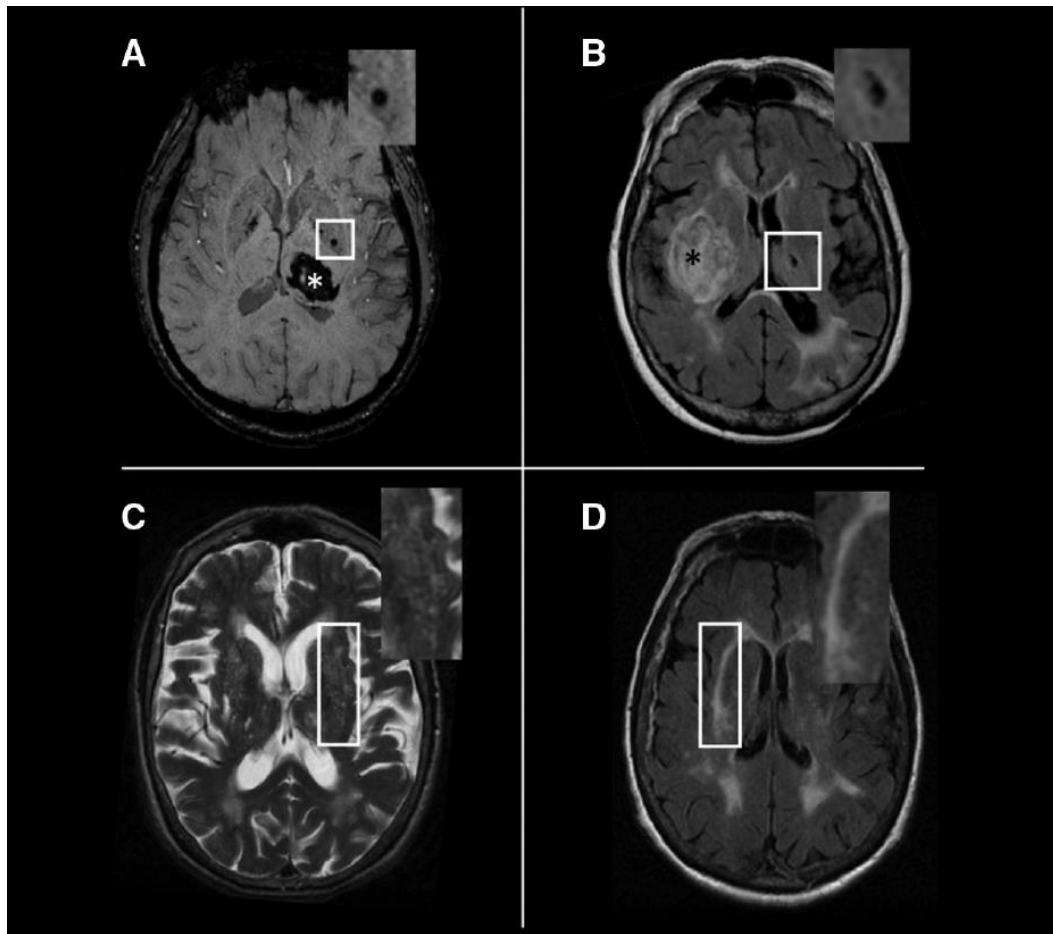
En ce qui concerne la thérapie de revascularisation en phase aiguë d'AVC, la thrombolyse intraveineuse entraîne des effets bénéfiques pour les patients victimes d'AVC lacunaires comme des autres sous-types d'AVC.⁴³ La présence sur l'IRM de marqueurs de MPA, fréquents chez les patients atteints d'un AVC lacunaire avant le traitement, pourrait être associée à un

risque accru de transformation hémorragique, sans représenter pour autant une contre-indication à la thrombolyse intraveineuse.⁴³⁻⁴⁵

3.3 EXPRESSION HÉMORRAGIQUE AIGÜE DE LA MPA CÉRÉBRALE: HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

Les HIC sont l'une des manifestations cliniques les plus graves de la MPA en terme de mortalité et de morbidité.¹ Elles touchent environ 2 millions de personnes dans le monde chaque année.⁴⁶ Plus de la moitié des patients décèdent à six mois et seul un survivant sur cinq est autonome à 1 an, et encore est-il exposé à un risque élevé de récurrence d'hémorragie cérébrale, de démence et d'autres événements vasculaires majeurs.^{1,2,4,46} Les HIC spontanées sont provoquées par la rupture d'une petite artère ou artériole suivie d'une extravasation de sang dans le parenchyme cérébral. Les causes les plus fréquentes d'HIC sont les deux formes principales de MPA cérébrales liées au vieillissement : artériolosclérose et angiopathie amyloïde cérébrale. La localisation de l'hémorragie peut aider à déceler la microangiopathie sous-jacente (figures 1 et 2). Les études anatomopathologiques ont démontré en effet que les hémorragies liées à l'artériolosclérose sont généralement situées au niveau des noyaux gris, du thalamus, de la substance blanche profonde et du tronc cérébral.⁸ Au contraire, dans l'angiopathie amyloïde cérébrale, les HIC sont principalement situées au niveau lobaire.^{47,48} Dans les hémorragies cérébelleuses spontanées, la microangiopathie sous-jacente n'est toujours pas à ce jour établie. De même que cela a été démontré à propos des HIC supratentorielles, des résultats préliminaires suggèrent que les hémorragies cérébelleuses localisées au niveau des régions profondes du cervelet (substance blanche profonde et noyaux gris) pourraient être associées à l'artériolosclérose, alors que les hémorragies limitées aux régions cérébelleuses superficielles (cortex et substance blanche limitrophe), pourraient être associées à l'angiopathie amyloïde cérébrale.⁴⁹

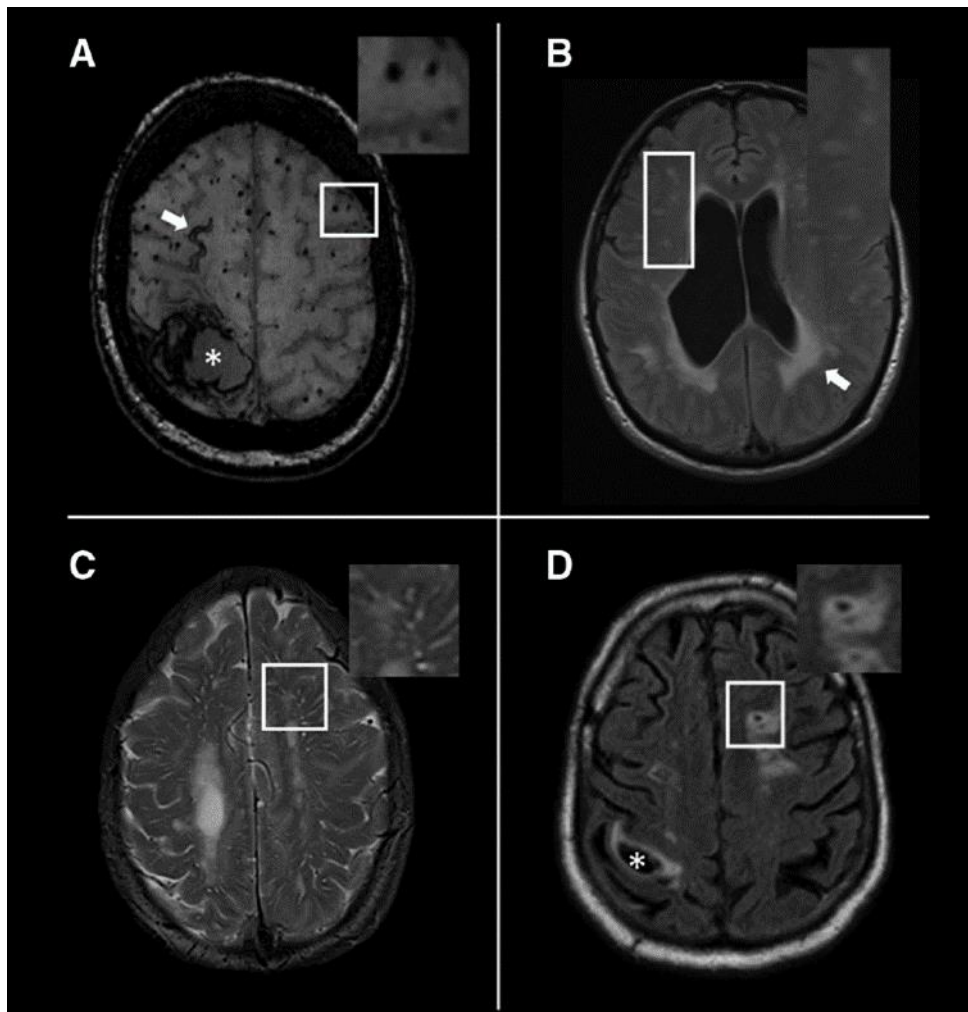
Figure 1. Marqueurs IRM liés à l'artériolosclérose cérébrale



- A) Hémorragie cérébrale profonde (*) et microsaignements profonds (encart);
- B) Lacunes profondes (encart) et hémorragie cérébrale profonde (*) ;
- C) Espaces périvasculaires dilatés au niveau des noyaux gris profonds (encart) ;
- D) Hypersignaux de la substance blanche qui entourent les noyaux gris profonds (encart).

L'identification de la MPA sous-jacente est cliniquement importante car les hémorragies liées à l'angiopathie amyloïde cérébrale sont associée à un risque de récurrence élevé (7 à 10 % par an).⁷ Dans les quelques études qui ont utilisé l'IRM cérébrale pour évaluer la microangiopathie sous-jacente, les patients victimes d'une HIC liée à l'artériosclérose présentaient un risque de récurrence d'environ 2 % par an.

Figure 2. Marqueurs IRM liés à l'angiopathie amyloïde cérébrale



- A) Hémorragie cérébrale lobaire (*), sidérose superficielle corticale (flèche) microsaignements cérébraux lobaires (encart) ;
- B) Hypersignaux de la substance blanche à type multiple spot (encart) ;
- C) Espaces périvasculaires dilatés multiples au niveau des centres sémiovaux (encart) ;
- D) Lacune de localisation lobaire (encart) et séquelle d'hémorragie (*) ;

De nombreuses études ont démontré également que L'IRM cérébrale permet d'évaluer la MPA sous-jacente (figures 1 et 2). En ce qui concerne les hémorragies liées à l'artériolosclérose, les microsaignements cérébraux se limitent principalement aux régions cérébrales profondes et ne sont généralement pas associés à la SSc (figure 1). En outre,

l'utilisation des séquences *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), T1 et T2, permet l'évaluation de la gravité et de la localisation des marqueurs non-hémorragiques de MPA (figure 1). Ces marqueurs correspondent (i) à la présence d'EPVS situés dans les noyaux gris centraux, (ii) aux HSB qui contourne la périphérie des noyaux gris (*peribasal-ganglia pattern*) et (iii) aux lacunes situées au niveau profond (figure 1).¹⁰⁻¹²

De même, les séquences IRM sensibles aux produits de dégradation sanguins ont révolutionné la prise en charge des patients atteints d'angiopathie amyloïde cérébrale par leur capacité à détecter à la fois les saignements aigus et chroniques (figure 2) tout en contribuant au diagnostic *in vivo* d'angiopathie amyloïde cérébrale. Selon les critères modifiés de Boston et en absence de suspicion clinique ou radiologique d'une cause alternative, on peut poser le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale probable si un patient de plus de 55 ans présente une hémorragie lobaire symptomatique associée à la présence de ≥ 1 microsaignement strictement lobaire ou à une deuxième hémorragie lobaire ou à la SSc.⁵⁰ Même s'ils ne sont pas encore inclus dans les critères de Boston modifiés, les marqueurs IRM non hémorragiques peuvent contribuer également au diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale. A ces marqueurs appartiennent les EPVS multiples localisés au niveau des centres semi-ovales, >10 spots d'HSB, une distribution plutôt postérieure des HSB et une distribution superficielle (lobaire) des lacunes (figure 2). Les récents critères d'Édimbourg utilisent certaines caractéristiques scanographiques de l'hémorragie (ex. la forme de l'hémorragie en doigts de gant, l'extension de l'hémorragie dans les espaces sous-arachnoïdiens) et des résultats génétiques (présence d'un génotype APOE $\epsilon 4$) pour identifier les hémorragies lobaires liées à l'angiopathie amyloïde cérébrale.⁵¹

Néanmoins, en pratique clinique, la situation est rarement aussi claire : il y a de nombreux patients qui ont des saignements à la fois profonds et lobaires (HIC mixtes). Les patients avec

une HIC mixte présentent un risque annuel de récurrence hémorragique d'environ 5 % par an. Le profil de leurs facteurs de risque semble similaire à ceux des patients présentant une MPA de type artériolosclérotique.⁷

Jusqu'à présent, aucun marqueur d'imagerie ne permet d'identifier avec précision les patients atteints d'une hémorragie profonde présentant de plus hauts risques de récurrence hémorragique. Parmi les patients atteints d'angiopathie amyloïde cérébrale, le risque de récurrence est diversifié. L'IRM cérébrale peut cependant aider à identifier les sous-groupes de patients à plus haut risque de récurrence. Par exemple, la présence et l'étendue de SSc semble être un prédicteur fiable de récurrence hémorragique.⁶ Dans une récente méta-analyse, 92 patients sur 443 ont présenté une récurrence hémorragique (pooled risk ratio : 6,9 % par an [95 % intervalle de confiance [IC] : 4,2 à 9,7 % par an]) au cours d'un suivi moyen de 2,5 ans. La présence de SSc disséminée augmentait le risque d'hémorragie lobaire par 4.⁵² Même chez les patients qui présentent une angiopathie amyloïde cérébrale probable sans antécédents d'hémorragie, la présence de SSc apparaît également un marqueur important de première hémorragie lobaire.⁵³

Bien que la récurrence hémorragique soit une des conséquences les plus redoutées après une hémorragie cérébrale, le risque d'un événement ischémique intra ou extra crânien (tels que l'infarctus du myocarde) est tout aussi fréquent.^{3,5} En effet, l'ischémie et l'hémorragie cérébrale partagent plusieurs facteurs de risque vasculaire comme l'hypertension artérielle. Les cliniciens sont confrontés à la balance bénéfice-risque du traitement antithrombotique (antiplaquettaires et anticoagulants) en prévention d'événements vasculaires ischémiques chez les patients atteints d'une hémorragie cérébrale. Des études observationnelles suggèrent que la reprise de traitements anticoagulants chez les patients atteints d'une hémorragie cérébrale et d'une fibrillation auriculaire n'est pas associée à un taux plus élevé

de récurrence hémorragique cérébrale mais serait cependant liée à une diminution de la mortalité et à un meilleur pronostic fonctionnel, même chez les patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale.⁵⁴ Toutefois, ces données sont issues d'études non randomisées et strictement observationnelles. Signalons cependant que plusieurs essais randomisés sont en cours : ils permettront d'évaluer l'impact possible de la MPA sous-jacente sur le potentiel bénéfice clinique des traitements antithrombotiques après hémorragie cérébrale.⁵⁵

Des données récentes suggèrent que les patients atteints d'hémorragie cérébrale sont à haut risque de développer une démence.^{4,18,56} Dans la cohorte *PITCH (Prognosis of Intracerebral Hemorrhage)*, sur 218 patients (âge médian, 67,5 ans) sans démence préexistante et encore en vie 6 mois après l'hémorragie, 63 d'entre eux ont développé une démence avec un taux d'incidence de 14,2 % à un an pouvant atteindre 28 % dans les quatre années suivantes. La localisation de l'hémorragie cérébrale, la SSc, les microsaignements cérébraux, l'atrophie corticale, et l'âge avancé sont autant de prédicteurs indépendants de démence, ce qui suggère que l'angiopathie amyloïde cérébrale sous-jacente est probablement un contributeur important. Ces résultats conduisent à penser que le risque de développer une démence après HIC dépend davantage de la microangiopathie sous-jacente que de l'effet aigu de l'hémorragie.

L'angiopathie amyloïde cérébrale peut également provoquer une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité (HSaC) localisée au niveau des sillons cérébraux sus-tentoriels. En général, l'HSaC aiguë se manifeste avec des épisodes neurologiques focaux transitoires dus à la présence de sang dans les espaces sous-arachnoïdiens au niveau des sillons cérébraux en contact ou contigus aux zones cérébrales cliniquement éloquentes.²⁴ Les épisodes neurologiques focaux transitoires sont généralement récurrents, stéréotypés et caractérisés

par des paresthésies qui durent généralement plusieurs minutes.^{57,58} Dans la mesure où ces épisodes neurologiques focaux transitoires peuvent précéder les HIC dans le contexte de l'angiopathie amyloïde cérébrale, leur reconnaissance peut réduire le risque d'hémorragie cérébrale en évitant de commencer un traitement antithrombotiques après un diagnostic potentiellement erroné d'accident ischémique transitoire.

3.4 MARQUEURS IRM DE LA MPA : IMPLICATIONS CLINIQUES

L'IRM est, à ce jour, réalisée fréquemment pour différentes indications cliniques, et les marqueurs de la MPA (ex. HSB, lacunes, microsaignements cérébraux et EPVS) sont parmi les observations découvertes fortuitement les plus courantes.²⁵

3.4.1 Hypersignaux de la substance blanche et lacunes

Les HSB et les lacunes d'origine vasculaire présumée sont parmi les manifestations radiologiques les mieux définies de la MPA cérébrale. La prévalence des HSB augmente de manière exponentielle avec l'âge, jusqu'au point que environ 90% des patients de plus de 80 ans présentent des HSB, quel que soit le degré de gravité.⁵⁹ Les HSB ont été décrits plus fréquemment chez les individus aux antécédents d'AVC, de démence, de migraine, ou bien de dépression.⁶⁰⁻⁶³ Les facteurs de risque le plus souvent associés aux HSB sont l'âge avancé, l'hypertension et le diabète. De grandes études de population suggèrent que les HSB, surtout lorsqu'ils sont d'un degré modéré ou grave, peuvent être associés à des manifestations cliniques. Dans une récente méta-analyse qui a pris en compte plus de 14 000 individus issus de registres de population, la présence de HSB de degré modéré ou élevé était associée à un risque plus que doublé d'AVC ischémique et un risque trois fois plus élevé d'hémorragie cérébrale.²⁷ En outre, dans la même méta-analyse, les HSB étaient associés à un risque élevé

de développer une démence (y compris de type Alzheimer). Ce résultat est tout à fait conforme à ce qui a été démontré dans une vaste étude anatomopathologique portant sur plus de 1 100 personnes décédées à un âge avancé: la présence d'artériolosclérose était associée à un risque accru de démence (y compris de type Alzheimer), indépendamment de la présence d'infarctus cérébraux et de marqueur histologiques de la maladie d'Alzheimer.⁶⁴

Les lacunes d'origine vasculaire présumée sont, à ce jour, reconnues comme l'une des expressions radiologiques les plus fréquentes de la MPA cérébrale. Les lacunes ont été décrites dans la plupart des études de neuropathologie comme des lésions sous corticales de nature ischémique, à type d'infarctus, et elles ne sont généralement pas associées à une symptomatologie évidente. La grande partie des études de population n'utilisent pas la terminologie de lacunes mais elles préfèrent utiliser d'autre type de définition, comme celles d'infarctus cérébral sous cortical ou d'infarctus cérébral silencieux. Les lacunes ont été signalées dans environ 20 % des personnes âgées et jusqu'à 50 % chez les individus à haut risque vasculaire.^{26,65} Elles ne sont généralement pas associées à des symptômes aigus de type AVC ou à des handicaps manifestes, mais elles peuvent cependant l'être à des troubles neurologiques plus subtils. Par conséquent, la définition "de lésions silencieuses" est parfois utilisée pour les décrire.⁶⁵ Ces anomalies radiologiques sous corticales sont associées non seulement à un risque élevé d'AVC ischémique, mais également à un risque d'hémorragie cérébrale, qui semblerait encore plus élevé.²⁷ Chez les personnes âgées, la présence de lacunes semblerait doubler le risque de démence, y compris la maladie d'Alzheimer.²⁶

Chez les patients présentant des lacunes, l'augmentation non négligeable du risque d'événements vasculaires cérébraux, ischémiques, hémorragiques, ou les 2, soulève la question de l'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire des AVC. Au vu de l'absence d'essais cliniques randomisé, les recommandations actuelles sur la prévention des AVC

estiment qu'à ce jour, il n'est pas établi si la seule présence de HSB ou de lacunes est une raison suffisante pour recommander un traitement antiagrégant en l'absence d'une symptomatologie avérée.⁶⁶

3.4.2. Microsaignements cérébraux

Les microsaignements cérébraux sont l'expression hémorragique de la MPA et selon les études observationnelles ils sont présents chez 8 à 24 % des individus en population générale.^{67,68} Bien que les microsaignements soient généralement définis comme des dépôts d'hémosidérine secondaires à des saignements antérieurs, ils peuvent être associés à un risque, multiplié par deux, d'AVC ischémique.²⁷ Ce risque est multiplié par 3 en ce qui concerne l'AVC hémorragique. La distribution anatomique des microsaignements (profond ou lobaire) est un argument fort pour prédire le risque de survenue d'événements cérébraux. En effet, les microsaignements profonds sont liés à l'artériolosclérose, alors que les microsaignements restreints à une localisation superficielle (lobaire) sont associés à l'angiopathie amyloïde cérébrale. Selon les critères modifiés de Boston et en absence de suspicion clinique ou radiologique d'une cause alternative, on peut poser le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale probable si un patient de plus de 55 ans présente de multiples microsaignements strictement lobaires, même dans l'absence d'une HIC.⁵⁰ Chez ce profil de patient, le risque de première HIC est considéré comme plus élevé par rapport aux patients présentant des microsaignements strictement profonds.

En raison de leur nature hémorragique, plusieurs études ont essayé de déterminer si les microsaignements prédisent les complications hémorragiques cérébrales chez les patients traités par thrombolyse intraveineuse. Une récente méta-analyse, utilisant des données individuelles de patients, suggère que les microsaignements seraient associés à un risque

accru d'HIC symptomatiques mais aussi de mauvais devenir fonctionnel après thrombolyse intraveineuse.⁴⁵ Ce risque était particulièrement élevé chez les patients ayant plus de 10 microsaignements.⁶⁹ Cependant ces résultats doivent être interprétés avec précaution car ils sont issus uniquement d'études observationnelle non randomisées. Par conséquent, lorsque le scanner cérébral est l'imagerie de première ligne, l'IRM avec des séquence T2* ou *susceptibility weighted imaging (SWI)* n'est pas recommandée pour exclure la présence de microsaignements avant le traitement par thrombolyse intraveineuse. En outre, lorsqu'une IRM est effectuée, le traitement thrombolytique ne doit pas être interrompu chez les patients éligibles uniquement en raison de la présence de microsaignements.

Les microsaignements sont décrits chez 1/4 des patients atteints d'ischémie cérébrale. Dans une large méta-analyse, la présence mais également le nombre croissant de microsaignements étaient associés à un risque accru d'AVC hémorragique lors du suivi.⁷⁰ Ces résultats questionnent la sécurité de l'utilisation de l'anticoagulation au long cours chez les patients ayant des microsaignements cérébraux et une fibrillation atriale non valvulaire.⁷¹ Malheureusement, aucun essai randomisé à ce jour n'a clairement déterminé le risque hémorragique lié à l'anticoagulation à long terme chez les patients présentant un risque élevé d'événement thromboemboliques mais également de microsaignements cérébraux. Par conséquent, le dépistage systématique des microsaignements par IRM n'est pas recommandé chez tous patients qui doivent commencer une anticoagulation curative.⁶⁶

3.4.3 Espaces périvasculaires dilatés (EPVS)

Lors de ces dernières années, les EPVS ont attiré une grande attention, surtout dans le domaine de la recherche clinique, en tant que marqueurs d'imagerie de la MPA cérébrale. Les EPVS (également appelés espaces de *Virchow-Robin* dilatés) sont des cavités remplies de fluide interstitiel entourant les petites artères qui pénètrent le parenchyme cérébral. Ces structures sont considérées le système de drainage du cerveau.⁷² De nombreuses études suggèrent que la topographie des EPVS est associée à un type spécifique de MPA : (i) lorsqu'ils sont situés au niveau des noyaux gris de la base, les EPVS sont liés à l'artériolosclérose ; (ii) les EPVS localisés au niveau des centres semi-ovales sont associées à l'angiopathie amyloïde cérébrale.¹² Cependant, leur impact clinique dans la population générale reste à ce jour incertain. Par exemple, dans la *Northern Manhattan Study*, les participants classés dans le tertile le plus élevé en termes de nombres d'EPVS n'avaient pas un risque accru d'AVC.⁷³ Au contraire, une étude de population (N=1 778 participants) a suggéré que la présence d'EPVS au niveau des noyaux gris ou de la substance blanche était associée à un risque accru de démence.⁷⁴

3.5 STRATEGIES DE PREVENTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES DE LA MPA

Il est maintenant largement reconnu qu'un contrôle non optimal des facteurs de risque vasculaire est non seulement associé à un risque élevé d'événement vasculaire mais également à un risque important de développer des troubles cognitifs. Leur effet délétère sur la cognition pourrait être médié en partie par la MPA cérébrale. Récemment, l'*American Heart Association* a fourni une première définition d'état cérébral optimal et également les mesures pour le préserver.⁷⁵ Cette nouvelle définition d'état cérébral optimal prend en compte le statut de non-fumeur, une activité physique régulière, un indice de masse corporelle < 25 kg/m², un régime alimentaire équilibré, une pression artérielle non traitée < 120/80 mm Hg,

un cholestérol total non traité < 200 mg/dL et une glycémie à jeun < 100 mg/dL. Du fait que de nombreux facteurs de risques vasculaires sont modifiables, il pourrait être possible de ralentir la progression de la MPA par leur contrôle optimal. Cette stratégie a démontré de façon préliminaire une certaine efficacité car un profil de facteurs de risque vasculaire bien contrôlé au jeune âge a été associé à un meilleur état cognitif dans la quatrième décennie.⁷⁶ Les futurs efforts de la recherche clinique devront se concentrer sur l'identification des interventions les plus efficaces pour prévenir le large spectre de manifestations cliniques liés à la MPA cérébrale.

3.6 PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 1

4. MÉTHODOLOGIE GÉNÉRALE DE LA THÈSE

4.1 RECRUTEMENT DE LA POPULATION

L'étude PITCH repose sur une cohorte monocentrique, observationnelle et prospective.^{77,78}

Les patients ont été recrutés entre Novembre 2004 et Mars 2009.

Les **critères d'inclusions** étaient :

- âge supérieur à 18 ans (absence de limite supérieure) ;
- admission en urgence au Centre Hospitalier et Universitaire de Lille ;
- 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 :

- patients transférés d'autres établissements ;
- présence d'une hémorragie purement sous-arachnoïdienne, intraventriculaire, sous-durale ou extradurale ;
- patients ayant des hémorragies pétéchiales survenant dans un contexte de traumatisme crânien ;
- patients ayant une malformation vasculaire intracrânienne déjà connue ou évidente dès la première imagerie ;
- patients présentant un infarctus cérébral déjà identifié et secondairement hémorragique.

Une fois le diagnostic d'hémorragie cérébrale parenchymateuse spontanée posé aux urgences, selon les soins nécessaires, 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). Le centre hospitalier et universitaire de Lille est un hôpital de recours tertiaire de la région du Nord-Pas-de-Calais. Il a aussi une activité de soins « primaires » pour une partie de la population de la Métropole lilloise. Nos critères d'inclusion ont été définis afin d'évaluer notre recrutement en tant que centre primaire et non en tant que centre référent universitaire possédant une unité neurovasculaire, une garde de neurologie, de neuroradiologie et de neurochirurgie.

4.2 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES

Les caractéristiques démographiques comme l'âge et le sexe ont été colligées prospectivement.

Pour chaque patient, les facteurs de risque vasculaires ont été systématiquement recueillis par un neurologue vasculaire, à travers l'interrogatoire du patient (quand cela était possible), de sa famille ou par le biais 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^{79,80} :

- 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 ;
- Consommation excessive d'alcool : consommation hebdomadaire de plus de 300 grammes d'alcool.

L'histoire clinique du patient a été systématiquement recueillie 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 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 mRS, illustrée dans le tableau 1.⁸¹ Les sujets ayant un mRS > 2 étaient considérés comme dépendants.

Tableau 1 : Échelle de Rankin modifiée

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 : requiert une aide mais marche sans assistance
4	Handicap modérément sévère : requiert une aide pour la marche et les besoins corporels
5	Handicap sévère : grabataire

4.3 ÉVALUATION CLINIQUE À L'ADMISSION

Les paramètres suivants ont été collectés : (i) délai entre la survenue de l'AVC et l'admission; (ii) niveau de conscience évalué par le score à l'échelle de Glasgow;⁸² (iii) sévérité du déficit neurologique évaluée par le score à l'échelle du *National Institute of Health Stroke* (NIHSS).⁸³

4.4 DONNÉES RADIOLOGIQUES

4.4.1 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 supratentorial ; largeur et hauteur du fenêtrage 95UH/35UH en fosse postérieure et 70UH/35UH à l'étage supratentorial ; 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 scanographiques 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 cérébral, 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) ;
- Calcul du volume avec la formule $A \times B \times C / 2^{84}$ ou $A \times B \times C / 3$ en cas de forme irrégulière de l'hémorragie;

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

4.4.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

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 2.⁷⁸

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
- autres lésions :
 - (i) nombre et localisations d'anciennes HIC (>10 mm) et infarctus territoriaux ;
 - (ii) nombre et localisations de lacunes anciennes ;

Tableau 2. Paramètres des séquences utilisées en IRM

MACHINE		T2*-GRE	FLAIR	T2	T1 3D GADO MPR	DWI
PHILIPS						
	Coupes	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales
	TR	730	11000	4609	25	MIN
	TE	23	140	100	4,6	89
	Nb Excitations	2	2	3	1	1
	Ti	2800				
	Intervalle	1	1	1	0	1
	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						
	Coupes	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales	Axiales
	TR	700	9500	7080	12,62	8000
	TE	22,8	139	100	5,3	MIN
	Nb Excitations	2	1	2	0,71	2
	Ti	2350				
	Intervalle	1,5	1,5	1,5	0	1,5
	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

- (iii) présence et sévérité de l'atrophie cérébrale évaluées selon l'échelle de Pasquier et collaborateurs ;⁸⁵
- (iv) présence et sévérité des HSB ont été cotées selon l'échelle de Fazekas;⁸⁶
- (v) nombre et localisation des microsaignements cérébraux cotés selon l'échelle BOMBS (Brain Observer MicroBleed Scale) ;⁸⁷
- (vi) présence de SSc 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 SSc en focale (≤ 3 sulci) ou disséminée (> 3) ;⁸⁸

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

4.5 SUIVI DES PATIENTS

Les patients ont été invités à être suivis en consultation à 6 mois, 12 mois puis de façon annuelle au décours. À chaque visite, nous avons colligé la survenue éventuelle de nouveaux AVC (ischémique et hémorragique) ou AIT, de crises épileptiques ou autres évènements vasculaires. Quand les patients ne pouvaient se rendre à l'hôpital pour le suivi, une interview standardisée était menée par téléphone. L'état cognitif était évalué à chaque visite à travers un interrogatoire sur les plaintes cognitives éventuelles avec le patient et son informant et en utilisant la version française GRECO validée du *Mini Mental State Examination*.⁷⁸ L'état fonctionnel de chaque patient était évalué à chaque visite en utilisant l'échelle mRS.⁸¹ 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. Le diagnostic de démence était basé sur les critères du *National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups* qui nécessitent la présence de troubles cognitifs ou comportementaux (i) interférant avec la capacité de travailler ou de réaliser des activités de la vie quotidienne, (ii) représentant un déclin par rapport aux niveaux antérieurs, (iii) non expliqués par une confusion ou des troubles psychiatriques.⁸⁹

4.6 ÉTHIQUE

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*.⁹⁰

5. MORTALITÉ APRES UNE HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE

MORTALITÉ AU LONG COURS CHEZ LES SURVIVANTS D'UNE HÉMORRAGIE INTRACÉRÉBRALE

Marco Pasi, MD; Barbara Casolla, MD, PhD; Maéva Kyheng, Bst; Grégoire

Boulouis, M,; Grégory Kuchcinski, MD; Solène Moulin, MD, PhD; Julien

Labreuche, PhD; Hilde Hénon, MD, PhD; Charlotte Cordonnier, MD, PhD;

Didier Leys, MD, PhD

5.1 INTRODUCTION

Les HIC sont associées à un pronostic sombre car leurs taux de mortalité à 1 mois rejoint un pourcentage de 60% selon les études (13 - 61%).^{1,2} À ce jour, de nombreuses études ont analysé les caractéristiques cliniques, démographiques et d'imageries qui peuvent influencer la mortalité à court terme.^{3,15,17} Les principaux prédicteurs de mortalité précoce signalés jusqu'à présent sont : l'âge avancé, la gravité clinique, les troubles de la vigilance, le volume de l'hémorragie, le traitement anticoagulant, l'extension intraventriculaire de l'hémorragie et la localisation sous-tentorielle de l'hémorragie.¹⁵⁻¹⁷ Cependant, les mécanismes et les facteurs biologiques qui sous-tendent la mortalité au long cours pourraient être différents et ont rarement fait l'objet d'études spécifiques. Contrairement aux conséquences cliniques précoces qui dépendent principalement de l'ampleur de la perte neuronale liée à l'hémorragie, la mortalité au long cours peut être associée à la présence de lésions cérébrales préexistantes, causées par des maladies neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer) et par la MPA cérébrale.^{4,18} De la même façon, les facteurs liés à la mortalité au long cours après une HIC seront probablement plus liés aux comorbidités et aux nouveaux événements

cliniques majeurs qu'aux caractéristiques de l'hémorragie aiguë.¹⁹ Malgré l'impact clinique que de telles données pourraient avoir sur la planification des soins des patients atteints de HIC, très peu de tentatives ont été faites pour évaluer la mortalité à long terme chez ces patients.^{14,17,19,91,92}

Le nombre réduit d'études sur ce sujet sont de caractère rétrospectif et n'ont pas pris en compte les principales variables (événements cliniques majeurs après l'HIC, troubles cognitifs, marqueurs d'imagerie de MPA cérébrale) qui pourraient influencer le pronostic au long cours.^{3,19} En outre, les rares études à avoir traité ce sujet jusqu'à présent ont utilisé uniquement le scanner cérébral comme technique d'imagerie. Par rapport à celui-ci, l'IRM permet une analyse qualitative et quantitative bien plus précise pour l'évaluation des marqueurs cérébraux de MPA et des processus neurodégénératifs.⁹ Cependant, aucune étude à ce jour n'a encore évalué si les marqueurs IRM de MPA peuvent également influencer la mortalité au long terme après une HIC.

5.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les objectifs principaux de cette étude étaient d'identifier dans une cohorte de patients atteints d'une HIC spontanée et survivant à 30 jours:

- (i) les taux de mortalité à 10 ans de l'évènement hémorragique ;
- (ii) les principaux prédicteurs cliniques de mortalité au long cours recueillis lors de l'hospitalisation ;
- (iii) l'influence d'évènements cliniques majeurs lors du suivi (événements vasculaires cérébraux et démence) sur la mortalité ;
- (iv) l'association entre marqueurs IRM de MPA et la mortalité au long cours.

5.3 PATIENTS ET MÉTHODES

5.3.1 Critères d'inclusions et exclusions

Nous avons inclus les patients de l'étude observationnelle et prospective PITCH (voir méthodologie générale de la cohorte PITCH, partie 4 de la thèse).^{4,5}

Dans la mesure où l'objectif principal de cette étude était l'évaluation de la mortalité au long cours et compte tenu du taux élevé de mortalité en phase aiguë, nous n'avons inclus que les patients qui ont survécu au moins 30 jours après l'HIC.

5.3.2 Évaluation clinique initiale

Les caractéristiques démographiques (âge et sexe), la présence de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémie, tabac et consommation excessive d'alcool) et les antécédents des patients ont été prospectivement colligés. En particulier, nous avons recueilli les antécédents d'AVC ischémiques ou hémorragiques, (voir méthodologie générale cohorte PITCH, partie 4). L'état fonctionnel préexistant l'HIC a été évalué en utilisant le score mRS (tableau 1, partie 4). Les patients ayant un score > 2 ont été considérés comme dépendants.⁸¹ La gravité neurologique initiale a été évaluée par le biais de l'échelles NIHSS.⁹³ Au moment de l'inclusion, nous avons recueilli prospectivement les traitements en cours, notamment, l'utilisation de traitements antihypertenseurs, antiagrégants et anticoagulants.

5.3.3 Évaluation radiologique

La totalité des patients inclus dans cette étude a bénéficié d'un scanner cérébral à l'admission. Comme cela a été décrit dans la section générale de la thèse (partie 4), la location de l'hémorragie a été définie : profonde, lobaire, protubérantielle, cérébelleuse et indéterminée.⁴

Nous avons calculé le volume de l'ICH en utilisant la méthode de la ABC/2.⁸⁴ Nous avons utilisé le volume de l'hémorragie comme variable dichotomisée avec une valeur seuil de 30 ml, selon le score ICH.¹⁵ En absence de contre-indications, les patients ont réalisé une IRM cérébrale à 1,5 tesla lors de l'hospitalisation.

Le protocole d'IRM a été déjà détaillé dans la partie méthodologie générale (tableau 2, partie 4). Dans cette étude nous avons utilisé l'échelle de Fazekas pour évaluer le degré de gravité des HSB (0 : absence, 1 : ponctuer, 2 : confluent précoce, et 3 : confluent).⁸⁶ Nous avons aussi évalué la présence de lacunes en utilisant la définition des critères STRIVE.⁹ Nous avons utilisé l'échelle *BOMBS* pour évaluer la présence et la localisation des microsaignements.⁸⁷ Selon leur localisation, les microsaignements cérébraux ont été classifiés en strictement lobaires, strictement profonds ou mixtes.⁷ Nous avons classifié la SSc en focale ou disséminée selon les recommandations d'experts.⁸⁸ L'atrophie cérébrale a été analysée en utilisant une version simplifiée de l'échelle validée de Pasquier, allant de 0 à 3 (0 : absence, 1 : atrophie débutante, 2 : atrophie modérée, 3 : atrophie grave).⁸⁵

5.3.4 Suivi clinique

Les patients ont été invités à être suivis à 6 mois, 12 mois puis de façon annuelle au décours. Lorsque les patients n'ont pas pu se rendre à l'hôpital pour la visite de suivi, nous les avons contactés, ainsi que leurs proche ou leur médecin généraliste pour vérifier s'ils n'étaient pas décédés. A chaque visite, la survenue d'AVC (ischémique ou hémorragique) et la présence de démence pendant le suivi ont été colligées. Le diagnostic de démence reposait sur les critères du *National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups* qui nécessitent la présence de troubles cognitifs ou comportementaux (i) interférant avec la capacité de travailler ou de réaliser des activités de la vie quotidienne, (ii) représentant un déclin par rapport aux niveaux

antérieurs, (iii) non expliqués par une confusion ou des troubles psychiatriques.⁸⁹ Nous avons combiné une évaluation cognitive objective et l'histoire de la maladie pour diagnostiquer les troubles cognitifs. Si les conditions cliniques ne permettaient pas une évaluation neuropsychologique, les informations sur l'état cognitif du patient, son comportement et ses capacités dans les activités de la vie quotidienne ont été recueillies par le biais d'un proche du patient. Un comité multidisciplinaire composé de neurologues vasculaires, d'un neurologue du Centre de la Mémoire et d'un neuropsychologue a examiné les informations collectées au cours des consultations neurologiques, des entretiens téléphoniques et de l'évaluation neuropsychologique.⁷⁸

5.3.5 Analyses statistiques

Nous avons décrit les variables quantitatives sous forme de moyennes (déviations standard [DS]) dans le cas d'une distribution normale, ou médianes (écart interquartile [EI]) dans tous les autres cas, de même que les variables qualitatives par les effectifs et pourcentages. Nous avons évalué la normalité des distributions à l'aide d'histogrammes et du Test de *Shapiro-Wilk*. Nous avons estimé le taux de survie globale en utilisant le test de *Kaplan-Meier*. Nous avons calculé le taux de survie annuel en utilisant les analyses de *Kaplan-Meier* et le suivi médian en utilisant la méthode *Kaplan-Meier* inverse.

Nous avons étudié les associations entre la mortalité au long cours et les variables recueillies pendant l'hospitalisation, les événements cliniques majeurs pendant le suivi (apparition d'AVC [ischémique et hémorragique] et démence), et les marqueurs IRM en utilisant un modèle univarié de régression de *Cox* proportionnel. L'hypothèse de log-linéarité pour les facteurs continus a été vérifiée en examinant les résidus de *Martingale* et en utilisant des fonctions *spline* cubiques restreintes. Nous avons évalué l'hypothèse des risques proportionnels pour

chaque facteur pronostique potentiel en examinant les résidus de *Schoenfeld*. Les variables recueillies pendant l'hospitalisation et celles de suivi associées à la mortalité, avec une valeur-p inférieure à 0,2 dans les analyses univariées, ont été utilisées pour construire un modèle multivarié de *Cox* en utilisant une valeur de $p < 0,05$ comme seuil pour le maintien dans le modèle. Nous avons utilisé un modèle multivarié similaire en ajoutant également les marqueurs IRM associés à la mortalité (valeur p inférieure à 0,2 dans les analyses univariées) au précédent modèle multivarié. Avant de développer les modèles multivariés, la colinéarité entre les variables candidates a été testée en calculant les facteurs d'inflation de variance avec une valeur seuil d'alerte de 2,5. Tous les tests statistiques ont été effectués au niveau bilatéral α de 0,05. Les données ont été analysées à l'aide de SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

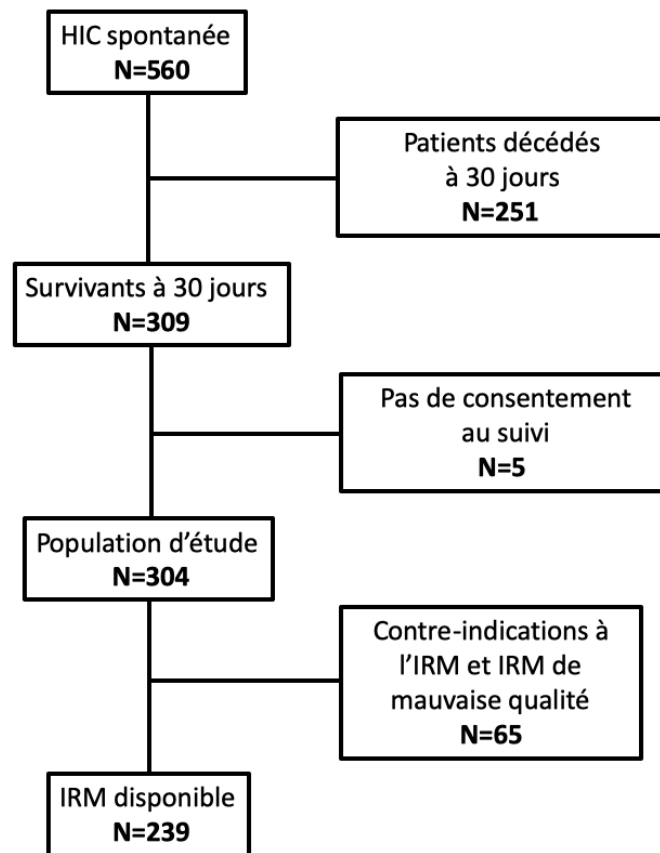
5.4 RÉSULTATS

5.4.1 Population d'étude

Parmi les 560 patients atteints d'une HIC spontanée inclus dans l'étude PITCH, 309 étaient vivant à 30 jours. Cinq d'entre eux n'ont pas consenti au suivi et ont donc été exclus des analyses (figure 3). La population étudiée à 30 jours se composait donc de 304 patients d'un âge moyen de 67,6 ans (DS : 14,0), et 167 (54,9 %) d'entre eux étaient des hommes (tableau 3).

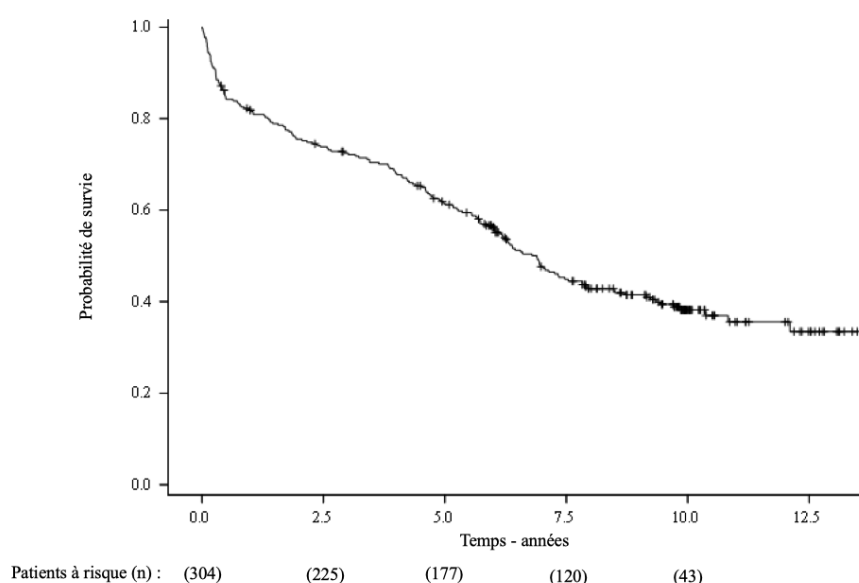
Au cours d'un suivi médian de 10 ans (EI : 8 - 10,5), 176 patients (57,8 %) sont décédés, ce qui donne une médiane de survie de 6,8 (EI : 6,0 à 7,8) ans chez les survivants à 30 jours d'une HIC spontanée.

Figure 3. Flow-chart de la population d'étude



Dans les analyses de Kaplan-Meier, la survie cumulée à 10 ans était de 38 % pour l'ensemble de la cohorte (figure 4). Le taux de survie cumulé à 10 ans était de 65 % pour les patients de moins de 65 ans, 29% pour les patients entre 65 et 80 ans, et 2 % pour les patients de plus de 80 ans. Au cours du suivi, 19 patients ont présenté une récurrence d'HIC, 29 ont présenté un AVC ischémique, et 107 étaient déments.

Figure 4. Courbe de survie



5.4.2 Facteurs pronostics de mortalité au long cours

Les associations en analyses univariées entre la mortalité et les caractéristiques démographiques et cliniques sont présentées dans le tableau 3. En analyses univariées, la présence de démence (*hazard ratio* [HR] : 2,89 ; IC : 2,10 à 3,96) et la survenue d'AVC (HR : 2,07 ; IC : 1,30 - 3,29), lors du suivi, était associée de façon significative à la mortalité au long cours.

En analyse multivariée, les variables associés de façon indépendante à la mortalité au long cours étaient l'âge (HR par augmentation de 10 ans: 1,68 ; IC : 1,45 à 1,95), le sexe (HR pour sexe masculin: 1,41 ; IC : 1,02 à 1,95), la perte d'autonomie avant l'HIC (HR : 1,66 ; IC : 1,15 à 2,39), la gravité clinique évaluée par le biais de l'échelle NIHSS (HR par augmentation d'1 point: 1,03 ; IC : 1,01 à 1,04), la survenue d'AVC (HR : 2,24 ; IC : 1,39 à 3,60) et la présence de démence lors du suivi (HR: 1.51 ; IC: 1.06 à 2.15) (tableau 4).

Tableau 3. Caractéristiques initiales de la cohorte et leurs associations en analyses

univariées à la mortalité au long cours

	Variables N=304 (%)	Décès N	Hazard ratio (95% CI)	P
Caractéristiques démographiques				
Âge, moyenne $\pm$ DS	67,6 $\pm$ 14,0	176	1,71 (1,50 - 1,95)*	<0,001
Hommes	167 (54,9)	91	0,79 (0,59 - 1,07)	0,13
Antécédents médicaux				
Antécédent d'AVC	21 (6,9)	16	1,62 (0,96 - 2,71)	0,07
Antécédent d'HIC	16 (5,3)	12	1,41 (0,78 - 2,53)	0,25
Cardiopathie ischémique	21 (6,9)	15	1,54 (0,91 - 2,61)	0,11
Fibrillation atriale	44 (14,5)	32	1,65 (1,12 - 2,42)	0,01
mRS > 2 préexistant	57 (18,7)	50	2,70 (1,92 - 3,70)	<0,001
Facteurs de risque vasculaire				
Hypertension artérielle	196 (64,5)	121	1,24 (0,90 - 1,71)	0,18
Diabète	47 (15,5)	34	1,38 (0,95 - 2,01)	0,09
Hypercholestérolémie	97 (31,9)	59	1,11 (0,81 - 1,52)	0,51
Tabac	60 (19,7)	29	0,73 (0,49 - 1,09)	0,13
Consommation excessive d'alcool	80 (26,6)	43	0,77 (0,55 - 1,09)	0,14
Traitements à l'admission				
Antihypertenseurs	178 (58,9)	111	1,18 (0,87 - 1,61)	0,28
Antiagrégants	90 (29,6)	65	1,96 (1,44 - 2,67)	<0,001
Anticoagulants	33 (10,9)	19	0,95 (0,59 - 1,53)	0,83
Statines	59 (19,4)	30	0,79 (0,53 - 1,17)	0,23
Etat clinique				
NIHSS, médiane (EI)	9,0 (4,0 - 16,0)	176	1,02 (1,01 - 1,03)	0,03
Caractéristiques de l'HIC				
Volume HIC >30 ml	48 (15,8)	32	1,53 (1,04 - 2,24)	0,03
Localisation				
Profonde	158 (52,7)	89	1,00 (ref)	0,54
Lobaire	111 (37,0)	71	1,13 (0,83 - 1,55)	
Tronc cérébral	15 (5,0)	8	0,84 (0,41 - 1,73)	
Cervelet	16 (5,3)	7	0,69 (0,32 - 1,49)	

*Hazard ratios ont été calculés par augmentation de 10 ans ;

Abréviations: HIC = hémorragie intracérébrale, mRS = échelle modifiée de Rankin, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, DS = déviation standard ;

Tableau 4. Analyses multivariées : caractéristiques initiales, survenues d'événement lors du suivi et mortalité au long cours

	Hazard ratio (95% CI)	P
Âge, par augmentation de 10 ans	1,68 (1,45 - 1,95)	<0,001
Hommes	1,41 (1,02 - 1,95)	0,039
mRS > 2 préexistant	1,66 (1,15 - 2,39)	0,007
NIHSS à l'admission	1,03 (1,01 - 1,04)	0,001
Survenue d'AVC lors du suivi	2,24 (1,39 - 3,60)	<0,001
Démence lors du suivi	1,51 (1,06 - 2,15)	0,021

Abréviations: HIC = hémorragie intracérébrale, mRS = échelle modifiée de Rankin, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale;

5.4.3 Facteurs IRM associés à la mortalité au long cours

Soixante-cinq (21 %) patients présentaient des contre-indications à la réalisation d'une IRM (principalement à cause de la présence de pacemaker, de claustrophobie et d'un état clinique instable). Les patients qui n'ont pas bénéficié d'une IRM étaient plus âgés, le plus souvent de sexe féminin, avec déjà une perte d'autonomie avant l'HIC et plus fréquemment avec une hémorragie de volume supérieur à 30 ml par rapport à ceux qui n'en n'avaient pas bénéficié ($p < 0.05$).

Dans le tableau 5, sont présentées les associations, en analyses univariées, entre marqueurs IRM et mortalité. En analyse multivariée incluant tous les marqueurs IRM associés à des valeurs $p < 0,2$ dans les analyses univariées ainsi que les variables sélectionnées dans le modèle précédent, l'atrophie cérébrale (HR par augmentation d'un point : 1,50 ; IC : 1,13 -

2,00) était également associée de manière indépendante à la mortalité, en même temps que l'âge, le score NIHSS à la présentation, la perte d'autonomie préexistante et la survenue d'AVC pendant le suivi (tableau 6).

Tableau 5. Analyses univariées: marqueurs IRM et mortalité au long cours

	Variables	Décès	Hazard ratio	P
	N=239 (%)	N	(95% IC)	
HSB (Fazekas scale)*			1,63 (1,35 - 1,97)	<0,001¥
0	29 (12,3)	7	1,00 (ref)	<0,001
1	61 (25,7)	26	2,08 (0,90 - 4,78)	
2	82 (34,6)	46	3,37 (1,52 - 7,48)	
3	65 (27,4)	48	5,05 (2,28 - 11,19)	
Lacunes	99 (41,4)	62	1,49 (1,05 - 2,11)	0,02
Atrophie cérébrale†			2,37 (1,87 - 3,01)	<0,001¥
0	40 (16,8)	9	1,00 (ref)	<0,001
1	77 (32,4)	31	2,20 (1,05 - 4,63)	
2	99 (41,6)	67	4,51 (2,24 - 9,08)	
3	22 (9,2)	21	14,51 (6,53 - 32,27)	
Pas de microsaignements	91 (38,1)	42	1,00 (ref)	0,04
- Strictement lobaires	45 (18,8)	28	2,01 (1,24 - 3,25)	
- Strictement profonds	22 (9,2)	12	1,24 (0,65 - 2,36)	
- Mixtes	81 (33,9)	47	1,28 (0,85 - 1,95)	
Pas de SSc ‡	185 (79,1)	96	1,00 (ref)	0,5
- Focale‡	28 (12,0)	16	1,21 (0,71 - 2,06)	
- Disséminée‡	21 (9,0)	13	1,34 (0,75 - 2,39)	

Abréviations : IC = intervalles de confiances, HSB = hypersignaux de la substance blanche, SSc = sidérose superficielle corticale ;

Évalué chez : 237*, 238† et 234‡, ¥ par augmentation d'1 point ;

Tableau 6. Analyses multivariées dans le sous-groupe de patient avec IRM

	Hazard ratio (95% IC)	P
Âge, par augmentation de 10 ans	1,61 (1,33 - 1,95)	<0,001
mRS > 2 préexistant	1,90 (1,25 - 2,90)	0,003
NIHSS à l'admission	1,02 (1,01 - 1,05)	0,043
Atrophie cérébrale	1,50 (1,13 - 2,00)	0,005
Survenue d'AVC lors du suivi	1,87 (1,08 - 3,22)	0,025

Abréviations : IC = interval de confiance, mRS = échelle de Rankin modifiée, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale;

5.5 DISCUSSION

Dans cette cohorte prospective de 304 survivants à 30 jours après HIC, nous avons montré que : (i) 176 (57,8 %) patients étaient décédés après un suivi médian de 10 ans correspondant à un taux de survie cumulé à 10 ans de 38 %; (ii) l'âge, le sexe masculin, la perte d'autonomie préexistante, la gravité clinique à l'admission étaient indépendamment associés à la mortalité au long cours ; (iii) les événements cliniques majeurs au cours du suivi, tels que la survenue d'un AVC (récidive hémorragique ou AVC ischémique) et la présence de démence (son effet sur la mortalité n'était plus significatif lorsque l'atrophie cérébrale a été introduite dans le modèle) étaient également associés à la mortalité au long cours ; et (iv) parmi les marqueurs IRM, seule l'atrophie cérébrale était associée à une mortalité à long terme.

Très peu d'études ont évalué jusqu'à présent la mortalité au long cours après HIC. La plupart d'entre elles étaient issues de registres de population sans évaluation clinique ni d'imagerie détaillée. Dans la majorité des cas, les résultats de ces études étaient issus de cohortes

comprenant moins de participants par rapport à l'étude PITCH et le suivi en était plus court.^{91,92} Le taux de survie à 10 ans reporté par ce travail est très similaire à celui issu d'un registre de population ayant inclus uniquement les survivants à 7 jours d'une HIC (respectivement 38 % et 37 %).⁹⁴ Dans une autre étude de population, méthodologiquement très différente de la nôtre, le taux de survie à 10 ans était légèrement plus bas (24,1%).⁹⁵ Une seule étude de population ayant inclus les survivants à 28 jours de l'HIC (période d'inclusion 1985-1991) avait un suivi de plus de 10 ans. Les auteurs ont retrouvé lors d'un suivi de 16 ans un taux de survie de 3,2% pour les hommes et de 9,8% pour les femmes.⁹²

Les caractéristiques qui ont précédemment été associées à la mortalité au long cours sont l'âge, le sexe masculin, le diabète, la thérapie anticoagulante, l'antécédent d'infarctus du myocarde et la gravité clinique à l'admission.^{19,91,92} Une seule étude, conduite sur un petit effectif, a relevé que la présence de leucoaraïose évalué en utilisant le scanner cérébral était associée à la mortalité au long cours après HIC.⁹⁶

Nos résultats suggèrent que la mortalité est non seulement associée aux caractéristiques liées à l'hémorragie en phase aiguë, mais également aux comorbidités préexistantes. La gravité de l'état neurologique à l'admission (évaluée, par exemple, avec le NIHSS) est une variable largement reconnue de mortalité précoce. Nos résultats ont montré qu'elle peut influencer également la mortalité à long terme.

Dans cette étude, nous avons également évalué la survenue d'événements cliniques majeurs au cours du suivi. Nos résultats ont démontré que la survenue d'un AVC et la présence de la démence pendant le suivi (son effet sur la mortalité n'était plus significatif lorsque l'atrophie cérébrale a été introduite dans le modèle) sont des déterminants majeurs de mortalité. Ce résultat a un impact clinique significatif dans la mesure où il renforce la nécessité d'identifier de nouvelles mesures aptes à réduire la survenue d'un AVC comme le développement d'une

démence après une HIC. L'évaluation d'autres critères de jugement tel que le déclin fonctionnel au fil du temps pourrait se révéler une stratégie prometteuse.

Parmi les marqueurs IRM, seule l'atrophie cérébrale a été indépendamment associée à la mortalité au long cours. L'atrophie cérébrale est considérée non seulement comme manifestation de la MPA cérébrale mais elle apparaît également liée aux maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.⁹ Dans l'ensemble, l'atrophie cérébrale pourrait être l'expression d'un endommagement cérébral avancé, résultant de l'effet additif de deux processus pathologiques profondément liés à des manifestations cliniques graves, comme la démence. Conformément à cette hypothèse, lorsque l'atrophie a été utilisée dans le modèle multivarié, l'association entre présence de démence lors du suivi et mortalité au long cours n'était plus significative. Les deux variables ont été utilisées dans le même modèle une fois exclues celles qui étaient colinéaires.

Les principaux points forts de notre étude résultent de la nature prospective, de l'enrôlement de patients consécutifs, d'une évaluation clinique et radiologique détaillée et homogène. En outre, la durée du suivi est la plus longue à ce jour des études hospitalières qui évaluent les survivants d'une HIC au long cours. Néanmoins, plusieurs limitations doivent être prises en compte comme le caractère monocentrique qui pourrait limiter la généralisabilité de nos résultats. Toutefois, les caractéristiques de la cohorte PITCH sont similaires à celles d'une étude de population de patients atteints d'HIC établie dans un même pays, ce qui suggère que le biais de recrutement a été minimisé.⁸⁰ Malheureusement, nous n'avons pas pu récupérer la cause du décès de tous les patients. Nous n'avons donc pas pu différencier la mortalité liée à un événement vasculaire de celle liée à un autre type de processus. En outre, deux autres causes importantes de décès dans cette catégorie d'âge, comme le cancer et l'insuffisance cardiaque, n'ont pas été évaluées dans cette étude. En revanche nous avons pu évaluer

l'association entre des événements cliniques significatifs, comme l'AVC ou la démence, survenus après une HIC, et la mortalité au long cours. En raison de la gravité clinique des patients atteints de HIC, l'évaluation par IRM n'a pas été possible pour l'ensemble d'entre eux. Enfin, dans cette étude nous n'avons pas eu accès à la mesure volumétrique de l'atrophie cérébrale.

5.6 CONCLUSION DE L'ÉTUDE

Dans cette étude, nous avons montrés que, parmi les survivants à 30 jours d'une HIC, plus de la moitié des patients sont décédés après un suivi médian de 10 ans. Les comorbidités préexistantes, la gravité clinique à l'admission, et de nouveaux événements cliniques survenus au long du suivi sont tous associés à la mortalité au long cours. Parmi les marqueurs IRM d'endommagement cérébral chronique, seule l'atrophie cérébrale est indépendamment associée à la mortalité au long cours.

5.7 PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 2

6. DÉCLIN FONCTIONNEL APRÈS UNE HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

DÉCLIN FONCTIONNEL AU LONG COURS CHEZ LES SURVIVANTS D'UNE HÉMORRAGIE CÉRÉBRALE

Marco Pasi, MD; Barbara Casolla, MD, PhD; Maéva Kyheng, Bst; Grégoire

Boulouis, M.; Grégory Kuchcinski, MD; Solène Moulin, MD, PhD; Julien

Labreuche, PhD; Hilde Hénon, MD, PhD; Charlotte Cordonnier, MD, PhD;

Didier Leys, MD, PhD

6.1 INTRODUCTION

L'HIC est une maladie associée à un pronostic sombre à court terme tant en terme de mortalité que de handicap sévère.¹ De nombreuses études ont déjà analysé de façon approfondie le devenir fonctionnel à court terme après une HIC.^{14–16}

A ce jour, nous n'avons que très peu de données en ce qui concerne le déclin fonctionnel au long cours, défini comme une perte du degré d'autonomie au fil du temps après une HIC. Seules quelques études se sont focalisées sur ce sujet et elles sont toutes caractérisées par d'importantes limites méthodologiques telles que le nombre limité de patient inclus et un enrôlement qui date de plusieurs années, alors que la gestion de l'HIC a significativement évolué dans ces dernières années.³ Une meilleure compréhension des caractéristiques qui peuvent influencer le déclin fonctionnel aurait un impact cliniquement significatif sur la planification des soins et les stratégies de prévention visant à réduire le handicap fonctionnel chez les survivants d'une HIC. Cela pourrait également fournir des informations sur la

rentabilité de futures études dans le domaine de l'hémorragie cérébrale. Enfin, du fait que l'échelle mRS est utilisée dans la majorité des essais cliniques évaluant les traitements de patients atteints d'HIC, l'identification des trajectoires du déclin fonctionnel au fil du temps peut également fournir des informations utiles pour la conception de futur essais randomisés.⁹⁷

A ce jour, nous ne connaissons pas les caractéristiques cliniques et neuroradiologique recueillies à l'admission associées à un risque accru de déclin fonctionnel après une HIC. Des études antérieures ont démontré que l'artériolosclérose et l'angiopathie amyloïde cérébrale sont associées à un pronostic différent après HIC, en particulier en termes de récurrence d'événements hémorragiques cérébraux et de troubles cognitifs.^{4,5,7} Cependant, l'influence de différents types de MPA cérébrales sur le déclin fonctionnel n'a jamais été testée. Enfin, on ne sait toujours pas si la survenue d'événements cliniques comme de nouveaux AVC et de démence après HIC sont des déterminants majeurs de déclin fonctionnel.

6.2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Dans une cohorte prospective de patients présentant un état fonctionnel favorable à 6 mois (mRS 0-3) d'une HIC,¹⁶ nous avons analysé :

- (i) les trajectoires du déclin fonctionnel au cours du temps ;
- (ii) les caractéristiques cliniques et IRM associées à un déclin fonctionnel ;
- (iii) l'influence de la survenue de nouveaux événements cliniques (démence, récurrences hémorragiques ou AVC ischémiques) sur le déclin fonctionnel.

6.3 PATIENTS ET MÉTHODES

6.3.1 Population d'étude

Nous avons intégré, dans cette étude, des patients de la cohorte PITCH,^{4,80} dont les critères d'inclusion ont été amplement détaillés dans la section méthodologie générale (partie 4).

Pour cette étude qui a pour objet le déclin fonctionnel, les critères d'inclusion étaient : patients avec un bon état fonctionnel, défini comme un score de mRS entre 0 et 3, à 6 mois après l'ICH.

6.3.2 Données cliniques à l'admission

Selon les définitions rapportées précédemment, les caractéristiques démographiques, la présence de facteurs de risques vasculaires et les antécédents (AVC ischémique et hémorragique et fibrillation auriculaire) ont été collectés prospectivement (voir méthodologie PITCH, partie 4). Nous avons également collecté la prise de traitements antiplaquettaires, anticoagulants oraux, antihypertenseurs et statines avant l'hospitalisation.

6.3.3 Évaluation radiologique

La totalité des patients a bénéficié d'un scanner cérébral à l'admission. Nous avons défini les sites de l'hémorragie tels qu'ils ont été décrits précédemment (voir méthodologie, partie 4) : spécifiquement, pour ces analyses nous avons utilisé la différenciation entre hémorragies cérébrales lobaires (frontal, temporal, pariétal et occipital) et profondes (lorsque l'hémorragie se localise au niveau du noyau lenticulaire ou caudé, le thalamus, la capsule interne ou externe et le tronc cérébral).^{4,5} Nous avons calculé le volume de l'hémorragie selon la méthode $A \times B \times C / 2$.⁹⁸

En l'absence de contre-indications, les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale très vite après leur admission. Le protocole IRM, détaillé de façon approfondie dans la section méthodologie (partie 4), comprenait au moins une séquence T1, FLAIR et T2*-GRE (voir tableau 2 dans la section méthodologie). L'évaluation neuroradiologique a été effectuée comme elle a été précédemment décrite en détail. Nous avons évalué les HSB en utilisant l'échelle de Fazekas (0 : pas de lésion ; 1 : punctiformes ; 2 : début de confluence ; 3 : confluentes).⁸⁶ Les lacunes ont été évaluées selon les critères *STRIVE*.⁹ Nous avons défini les microsaignements cérébraux comme des hyposignaux de forme arrondie visibles en séquence T2*-GRE, inférieurs à 10 mm dans le parenchyme cérébral.⁸⁷ La localisation a été analysée par le biais de l'échelle *BOMBS*.⁸⁷ Nous avons ensuite classé les microsaignements cérébraux en (i) strictement lobaires, (ii) strictement profonds et (iii) mixtes.⁷ Nous avons classé la SSc en focale (≤ 3 sulci) ou disséminée (>3).⁸⁸ Enfin, nous avons évalué l'atrophie cérébrale en utilisant une version simplifiée d'une échelle validée,⁸⁵ avec un score qui va de 0 à 3 (0 : absent, 1 : léger, 2 : modéré, 3 : grave).

6.3.4 Suivi clinique

Dans le cadre du protocole de suivi de l'étude PITCH, les patients étaient invités à 6 mois et à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 et 10 ans après HIC, comme précédemment détaillé (section méthodologie, partie 4). À chaque visite, l'état fonctionnel et le degré d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne étaient évalués par un neurologue, par le biais de l'échelle mRS. Afin de décrire les trajectoires temporelles de l'échelle mRS au fil du temps lorsque l'évaluation mRS n'était pas disponible à une étape du suivi, nous avons utilisé le plus mauvais score de mRS parmi les deux visites les plus proches, selon la méthode du "worst mRS scenario".⁹⁹

Au cours du suivi, nous avons également recueilli la survenue de tout AVC (ischémique ou hémorragique) et démence, selon la méthodologie précédemment décrite (section méthodologie, partie 4).

6.3.5 Analyses statistiques

Nous avons décrit les variables quantitatives sous forme de moyennes (DS) dans le cas d'une distribution normale, ou médianes (EI) dans tous les autres cas, et les variables qualitatives par les effectifs et en pourcentages. Nous avons évalué la normalité des distributions à l'aide d'histogrammes et du Test de *Shapiro-Wilk*.

Pour évaluer les différences en termes de caractéristiques démographiques, de facteur de risque et antécédents entre les patients avec et sans IRM, nous avons calculé les différences standardisées absolues (DSA). Une DSA supérieure à 20 signifie une différence significative entre les deux groupes. Nous avons d'abord examiné les caractéristiques cliniques et IRM associées au déclin fonctionnel, que nous avons défini comme une transition d'un scores mRS 0-3 à 4-5, en utilisant un modèle cause-spécifique proportionnel et univarié de Cox pour données à intervalles censurés. Les Hazard ratio cause spécifique (CSHR) ont été calculées pour évaluer la taille de l'effet avec leurs IC. L'hypothèse de log-linéarité pour les facteurs continus a été vérifiée en examinant les résidus de *Martingale* et en utilisant des fonctions spline cubiques restreintes. Nous avons évalué l'hypothèse des risques proportionnels pour chaque facteur pronostique potentiel en examinant les résidus de *Schoenfeld*. Les variables cliniques recueillies pendant l'hospitalisation, associées à au déclin fonctionnel avec une valeur-p inférieure à 0,2 dans les analyses univariées, ont été utilisées pour construire un modèle multivarié proportionnel de Cox en utilisant une valeur de $p < 0,05$ comme seuil pour le maintien dans le modèle. Nous avons construit un deuxième modèle multivarié similaire

comprenant aussi les marqueurs IRM associés à une valeur p inférieure à 0,2 dans les analyses univariées et nous les avons ajoutées au précédent modèle multivarié. Enfin, nous avons évalué l'influence de la survenue de nouveaux événements cliniques (tous AVC confondus et démence) sur le déclin fonctionnel avec un modèle multivarié proportionnel *hazard* semi paramétrique (en utilisant le décès comme événement compétitif) pour données à intervalles censurés. Les données temps-dépendantes associées au déclin fonctionnel ont été insérées dans un troisième modèle. Avant de développer le modèle multivarié, la colinéarité entre les variables candidates a été testée en calculant les facteurs d'inflation de variance avec une valeur seuil d'alerte de 2,5. Tous les tests statistiques ont été effectués au niveau bilatéral α de 0,05. Les données ont été analysées à l'aide de SAS, version 9.4 (SAS Institute, Inc, Cary, NC).

6.4 RÉSULTATS

6.4.1 Population d'étude

Parmi les 560 patients atteints d'une HIC spontanée inclus dans l'étude PITCH, nous avons sélectionné 174 (31 %) patients qui, à 6 mois, avaient un score à l'échelle mRS entre 0 et 3. Les caractéristiques des patients à l'admission sont décrites dans le tableau 7. Soixante-six patients étaient de sexe féminin (37,9 %), l'âge moyen était de 64,6 ans (DS : 13,5) et le score médian à l'échelle NIHSS était de 6 (EI : 3 - 11). Trois des patients inclus étaient déments à 6 mois de l'hospitalisation.

Tableau 7. Description de la cohorte et analyses univariées entre caractéristiques cliniques à l'admission et lors du suivi et déclin fonctionnel

	Variables	Passage à mRS 4/5		
		Évènements	CSHR (95%IC)	P
Caractéristiques cliniques				
Âge, moyenne ± DS	64,6 ± 13,5	40	1,08 (1,05 - 1,11) ^a	<0,001
Femme	66/174 (37,9)	15	2,86 (1,51 - 5,56)	<0,01
Antécédent d’AVC	14/174 (8,0)	4	1,67 (0,59 - 4,71)	0,33
Fibrillation atriale	25/174 (14,4)	9	2,29 (1,09 - 4,83)	0,03
Hypertension artérielle	107/174 (61,5)	29	1,65 (0,82 - 3,29)	0,16
Diabète	26/174 (14,9)	10	2,13 (1,04 - 4,35)	0,04
Hypercholestérolémie	56/174 (32,2)	14	1,14 (0,60 - 2,19)	0,69
Tabac	38/174 (21,8)	4	0,35 (0,12 - 0,99)	0,05
Consommation d’alcool	57/174 (32,8)	11	0,77 (0,38 - 1,54)	0,45
Traitements				
Antihypertenseurs	38/174 (21,8)	13	2,17 (1,11 - 4,22)	0,03
Anticoagulants	24/174 (13,8)	8	1,61 (0,74 - 3,51)	0,22
Antiagrégants	99/174 (56,9)	28	1,87 (0,95 - 3,68)	0,07
Statines	39/174 (22,4)	10	1,17 (0,57 - 2,40)	0,66
Caractéristiques de l’HIC				
NIHSS, médiane (EI)	6 (3 to 11)	40	1,00 (0,97 - 1,04)	0,77
Hémorragie lobaire	72/174 (41,4)	21	1,80 (0,97 - 3,36)	0,064
Hémorragie profonde	92/174 (52,9)	18	0,66 (0,35 - 1,23)	0,19
Volume HIC, médiane (EI)	5,7 (1,7 to 16,5)	40	1,02 (0,99 - 1,04) ^b	0,14
Nouveaux événements				
Démence	48	25	9,09 (4,5 - 16,7)	<0,001
Tout AVC	23	10	4,04 (1,91 - 8,55)	<0,001
AVC ischémique	16	6	2,86 (1,16 - 7,14)	0,02
AVC hémorragique	8	4	4,35 (1,54 - 12,5)	<0,01

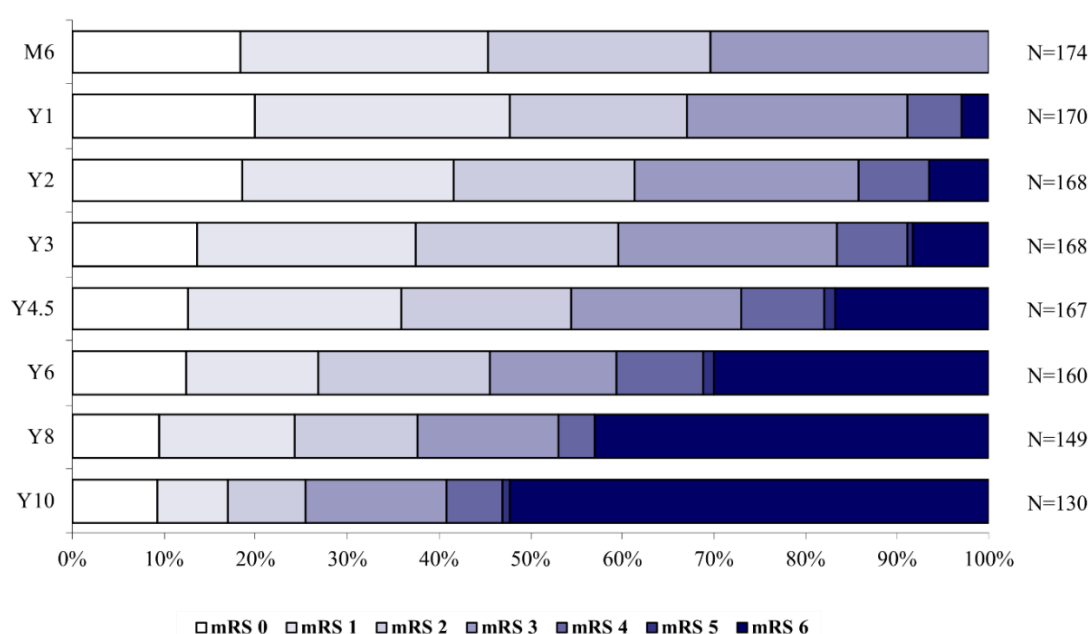
^apar augmentation de 10 ans, ^bpar augmentation d'1 ml,

Abréviations: IC = intervalle de confiance, CSHR = cause-specific hazard ratios, EI = écart interquartile, DS = déviation standard, mRS = échelle de Rankin modifiée, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, HIC = hémorragie intracérébrale, AVC = accident vasculaire cérébrale;

6.4.2 Trajectoires des scores mRS au cours du suivi

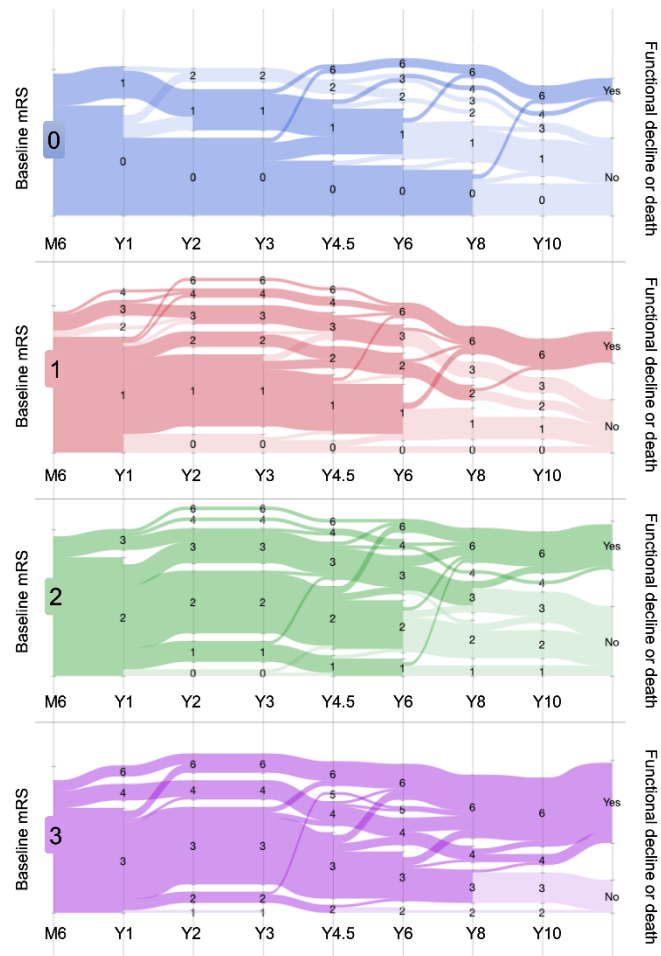
La distribution des scores mRS à 6 mois de l'hospitalisation chez les 174 patients inclus dans l'étude est présentée dans la figure 5. Au cours d'un suivi médian de 9 ans (EI : 8,1 - 9,5), 40 patients (23 %) sont passés d'un score à l'échelle mRS de 0 - 3 à 4 - 5. Les trajectoires au cours du suivi pour chaque score à 6 mois à l'échelle mRS, sont représentées dans la figure 6.

Figure 5. Distribution des scores mRS à 6 mois



Ordonnées : année de la visite de suivi. Axis : pourcentages de patients. A droite : nombre de patients évalués à chaque visite ;

Figure 6. Trajectoires des scores mRS au cours du suivi



Les trajectoires des scores de l'échelle de Rankin modifiée (mRS) ont été décrites à l'aide d'un diagramme de Sankey. Chaque panneau représente les trajectoires des scores mRS pendant le suivi pour chaque catégorie de mRS évaluée lors de la visite à 6 mois (M6). La largeur de la ligne de flux est proportionnelle au nombre de patients. Les couleurs plus foncées représentent les trajectoires des patients présentant un déclin fonctionnel ou un décès au cours du suivi. Les nombres dans la ligne de flux représentent le score mRS. En bas de chaque panneau est représentée l'année (Y) de chaque visite de suivi qui va de 6 mois (M6) à 10 ans (Y10) après l'HIC.

6.4.3 Caractéristiques cliniques et liées à l'hémorragie associées au déclin fonctionnel

Les associations univariées entre les caractéristiques démographiques, les antécédents et les caractéristiques de l'HIC recueillies pendant l'hospitalisation et le passage d'un score mRS de 0 - 3 à 4 - 5 sont présentées dans le tableau 7. En analyse univariée, le score mRS à 6 mois était associé de façon significative ($p < 0,01$) au déclin fonctionnel lors du suivi.

En analyse multivariée, incluant toutes les variables associées (avec une valeur p de $< 0,2$) en analyses univariées au déclin fonctionnel, nous avons constaté que l'âge (CSHR par augmentation de 10 ans : 1,08 ; IC : 1,05 - 1,12), le diabète (CSHR : 2,49 ; IC : 1,18 à 5,28), le volume de l'HIC (CSHR par augmentation de 1 ml : 1.03 ; CI : 1,01 à 1,06) et le score mRS à 6 mois (CSHR par 1 point d'augmentation : 1,72 ; IC : 1,24 à 2,41) étaient indépendamment associés au passage d'un score mRS de 0 - 3 à 4 - 5 (tableau 8, modèle 1).

6.4.4 Marqueurs IRM de MPA associés au déclin fonctionnel

Trente patients (17 %) avaient une contre-indication à la réalisation d'une IRM (principalement pacemaker, claustrophobie et état clinique instable). Les différences en termes de caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients qui ont bénéficié d'une IRM et ceux qui ne l'ont pas réalisée sont décrites dans le tableau 9.

Les associations univariées entre les marqueurs IRM et le déclin fonctionnel sont présentées dans le tableau 10. En analyse multivariée, incluant tous les marqueurs IRM associés au déclin fonctionnel en analyses univariées et les caractéristiques cliniques sélectionnées dans le précédent modèle multivarié, nous avons trouvé que la présence de microsaignements cérébraux strictement lobaires (CSHR : 3,46 ; IC 1,15 - 10,45 par rapport à l'absence de microsaignements), et les microsaignements mixtes (CSHR 4,33 ; IC 1,68 - 11,16 par rapport à l'absence de microsaignements) étaient indépendamment associés au déclin fonctionnel

avec l'âge (CSHR :1,07 ; IC 1,03 à 1,11), le diabète (CSHR : 2,54 ; IC : 1,07 à 6,02), le volume de l'HIC (CSHR par augmentation de 1 ml : 1,04 ; IC : 1,01 à 1,07) et le score mRS à 6 mois (CSHR par 1 point d'augmentation : 1,60 ; IC : 1,10 à 2,32) (tableau 8, modèle 2).

Tableau 8. Analyses multivariées entre caractéristiques cliniques, marqueurs IRM et déclin fonctionnel

	Passage à mRS 4/5	
	CSHR (95%IC)	p
Model 1: caractéristiques cliniques et de l'HIC		
Âge	1,08 (1,05 - 1,12) ¹	<0,001
mRS à 6 mois	1,72 (1,24 - 2,41)	0,001
Diabètes	2,49 (1,18 - 5,28)	0,017
Volume de HIC, ml	1,03 (1,01 - 1,06) ²	0,016
Model 2: caractéristiques cliniques et de l'HIC et IRM		
Âge	1,07 (1,03 - 1,11) ¹	<0,001
mRS à 6 mois	1,60 (1,10 - 2,32)	0,014
Diabètes	2,54 (1,08 - 6,02)	0,034
Volume HIC, ml	1,04 (1,01 - 1,07)	0,003
Microsaignements		
Absence	1,00 (ref)	0,018
Strictelement profond	1,29 (0,15 - 11,02)	
Strictelement lobaire	3,46 (1,15 - 10,45)	
Mixtes	4,33 (1,68 - 11,16)	

¹Calculé par augmentation sur 10 ans, ²calculé par augmentation de 1 ml ;

Abréviations : CI = intervalle de confiance, CSHR = cause specific hazard ratio, mRS = modified rankin scale, HIC = hémorragie intracérébrale;

Tableau 9. Différences des caractéristiques cliniques entre les patients avec et sans IRM

	Absence d'IRM (n=30)	Avec IRM (n=144)	DSA (%)
Caractéristiques cliniques			
Âge, moyenne $\pm$ DS	70.4 $\pm$ 14.1	63.4 $\pm$ 13.1	49.0
Sexe féminin	20 (66.7)	46 (31.9)	74.1
ATCD d'AVC	4 (13.3)	10 (6.9)	21.3
Fibrillation atriale	6 (20.0)	19 (13.2)	18.4
Hypertension artérielle	18 (60.0)	89 (61.8)	3.7
Diabète	4 (13.3)	22 (15.3)	5.6
Dyslipidémie	13 (43.3)	43 (29.9)	28.2
Tabac	5 (16.7)	33 (22.9)	15.7
Consommation d'alcool	5 (16.7)	52 (36.1)	45.2
Traitements			
Antiagrégants	9 (30.0)	29 (20.1)	22.9
Anticoagulants	6 (20.0)	18 (12.5)	20.4
Antihypertenseurs	20 (66.7)	79 (54.9)	24.4
Statines	11 (36.7)	28 (19.4)	39.1
Caractéristiques de l'HIC			
NIHSS, médiane (EI)	7 (4 - 10)	6 (3 -11)	12.5
ICH volume ml, mediane (EI)	3.4 (0.7 - 15.9)	5.8 (2.0 -16.7)	32.9

Abréviations: DS = déviation standard, DSA : différences absolues standardisées ; ATCD = antécédents, NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, HIC = hémorragie intracérébrale, EI = écart interquartile;

Tableau 10. Marqueurs IRM : distributions et analyses univariées

	Valeurs	Passage à mRS 4/5		
		Évènements	CSHR (95%IC)	p
HSB (Fazekas), médiane (EI)	2 (1 - 2)	32	1,62 (1,11 - 2,34)	0,011
Lacunes	55/144 (38,2)	16	1,88 (0,94 - 3,75)	0,075
Atrophie cérébrale, médiane (EI)	1 (1 - 2)	32	2,29 (1,45 - 3,62)	<0,01
Microsaignements				
Absence	63/144 (43,8)	6	1,00 (ref)	0,003
Strictement profonds	13/144 (9,0)	1	0,87 (0,10 - 7,23)	
Strictement lobaires	24/144 (16,7)	9	5,45 (1,93 - 15,33)	
Mixtes	44/144 (30,6)	16	4,35 (1,70 - 11,13)	
SSc				
Absence	117/143 (81,8)	24	1,00 (ref)	0,09
focal	19/143 (13,3)	7	2,57 (1,10 - 6,02)	
disseminée	7/143 (4,9)	1	0,83 (0,11 - 6,13)	

Abréviations : IC = intervalles de confiance, HSB = hypersignaux de la substance blanche, SSc = sidérose superficielle corticale ; CSHR = cause specific hazard ratio;

6.4.5 Survenue de nouveaux événements au cours du suivi

Le score mRS recueilli à chaque consultation était disponible pour tous les patients inclus dans l'étude. Au cours du suivi, 48 patients (28 %) sont devenus déments, 16 (9 %) ont présenté un AVC ischémiques et 8 (5 %) une HIC. Les événements cliniques majeurs au cours du suivi étaient tous associés de manière significative à un risque accru de passage à un score mRS 4 - 5 (tableau 7).

En ajoutant la survenue de démence et de tout AVC confondu au modèle 2 (tableau 8), on a observé que l'âge (CSHR : 1,07 ; IC 1,03 à 1,11), le volume de l'HIC (CSHR : 1,03 ; IC : 1,01 à 1,06), le score mRS à 6 mois (CSHR par augmentation d'un point : 1,61 ; IC 1,07 à 2,43) et la

survenue de démence (CSHR : 3,81 ; CI : 1,78 à 8,16) et d'AVC lors du suivi (CSHR : 4,29 ; IC : 1,80 à 10,22) étaient tous indépendamment associés au passage à un score mRS 4-5 lors du suivi.

6.5 DISCUSSION

Dans une cohorte prospective de 174 patients consécutifs survivant à une HIC et présentant un état fonctionnel relativement favorable (mRS 0 - 3) 6 mois après l'HIC, nous avons montré qu'un patient sur quatre est exposé à un déclin significatif de son degré de fonctionnalité (conversion à un score mRS 4 - 5) au cours d'environ 9 ans de suivi.

Les caractéristiques cliniques associées au déclin fonctionnel étaient l'âge avancé, le diabète, le volume de l'HIC et un score mRS plus élevé à 6 mois de l'hospitalisation. Parmi les marqueurs IRM de lésions cérébrales chroniques évalués pendant l'hospitalisation, la présence de microsaignements cérébraux strictement lobaires et de microsaignements à localisation mixte étaient également indépendamment associés au déclin fonctionnel. Néanmoins, lorsque l'apparition de nouveaux événements cliniques au cours du suivi ont été pris en compte dans le modèle multivarié, uniquement l'âge, le volume de l'HIC en phase aiguë, le score mRS à 6 mois et la survenue de démence et de nouveaux AVC au cours du suivi étaient indépendamment associés à un déclin fonctionnel.

Les principaux points forts de notre étude sont (i) la durée du suivi qui est une des plus longues à ce jour parmi les études qui analysent les patients atteints d'HIC ; (2) le recueil de données cliniques détaillé, standardisé et également l'évaluation des caractéristiques IRM de la MPA cérébrale selon les recommandations actuelles;⁹ (iii) l'évaluation prospective au cours du suivi de nouveaux événements cliniques majeurs tels que la survenue de démence, d'AVC par le biais d'une consultations avec un neurologue vasculaire.

Cette étude a également des limites. Premièrement, il s'agit d'une étude monocentrique limitant la généralisation de nos résultats. Cependant, les caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus dans la cohorte PITCH sont similaires à celles de patients inclus dans un registre de population issu du même pays.⁸⁰ Nous reconnaissons que la taille de notre cohorte pourrait être relativement limitée. En outre, nous reconnaissons un nombre relativement bas d'évènements utilisés comme critère de jugement principal qui aurait pu influencer les résultats de nos analyses multivariées. Toutefois, dans cette étude, nous avons limité nos analyses aux patients avec au plus un handicap mineur à 6 mois de l'HIC. Les données cliniques de cette catégorie de patients (score mRS entre 0 et 3 à 6 mois d'une HIC) atteints d'une HIC font défaut et sont précieuses pour les cliniciens et les chercheurs car elles représentent la population cible préférable pour les essais thérapeutiques qui analysent de nouveaux traitements en phase chronique après une HIC. Comme dans toutes les études présentes dans la littérature qui évaluent les survivants après une HIC, nous reconnaissons que, dans une minorité, l'IRM n'était pas disponible pour tous les patients. Pour exclure la présence de potentiel biais de sélection, nous avons analysé les différences en termes de caractéristiques démographiques et cliniques entre les patients avec et sans IRM cérébrale. Chez les survivants d'une HIC, le décès survenu au cours du suivi peut être un évènement concurrent qui peut potentiellement influencer l'analyses de prédicteurs de déclin fonctionnel au long cours. Pour cela nous avons choisi d'utiliser des modèles de risque compétitif pour nos modèles de survie. Nous reconnaissons également comme limitation l'absence d'un groupe de contrôle.

Notre étude fournit de nouvelles données utiles au domaine clinique comme à celui de la recherche montrant que près d'un quart des patients avec un handicap mineur à 6 mois après une ICH aggravera de façon significative son handicap lors du suivi.

En outre, nous avons évalué les trajectoires des scores mRS au cours de 10 ans de suivi. L'échelle mRS est utilisée comme le principal critère de jugement dans la plupart des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements chez les patients atteints d'une HIC. Les trajectoires temporelles du déclin fonctionnel au fil du temps fournissent ainsi des informations utiles pour la conception de futurs essais.⁹⁷

Nos résultats ont démontré que des variables démographiques et cliniques recueillis lors de l'hospitalisation comme l'âge, le diabète et le volume de l'hémorragie sont associées à un déclin fonctionnel au cours du suivi. En outre, nous avons constaté que des scores plus élevés à l'échelle mRS à 6 mois (de 0 à 3) étaient fortement associés au déclin fonctionnel au fil du temps. Cela est efficacement décrit de façon visuelle par les trajectoires mRS représentées dans la figure 6.

Parmi les marqueurs IRM de MPA, nous avons observé que les patients qui présentent des microsaignements strictement lobaires et mixtes risquaient davantage de présenter un déclin fonctionnel au cours du suivi. L'association entre les microsaignements strictement lobaires et mixtes et le déclin fonctionnel suggère que l'angiopathie amyloïde cérébrale pourrait influencer le déclin fonctionnel. Toutefois, des études récentes ont rapporté que la présence concomitante de saignements lobaires et profonds (ex. localisation mixte) était associée à une forme plus diffuse et sévère de MPA.^{7,100} Par conséquent, nos résultats pourraient suggérer qu'une forme grave de MPA avec un endommagement cérébral conséquent pourrait également être un déterminant important de déclin fonctionnel.

Nous avons évalué l'association entre la survenue de démence et le déclin fonctionnel au cours du suivi. Les critères que nous avons utilisés pour le diagnostic de démence, reposent sur la présence de troubles cognitifs ou comportementaux qui interfèrent avec la capacité de travailler ou de réaliser des activités de la vie quotidienne, engendrant un potentiel

chevauchement avec le diagnostic de déclin fonctionnel. Nous avons fait le choix d'utiliser ces 2 variables dans le même modèle car notre objectif était d'évaluer si la survenue de trouble cognitif pouvait prédire le déclin fonctionnel chez les survivants d'une HIC. Conformément à nos résultats, les études qui ont évalué les patients atteints de maladie d'Alzheimer suggèrent que les troubles cognitifs non seulement précèdent mais aussi prédisent le déclin fonctionnel.¹⁰¹

Nous avons constaté que les événements cliniques après l'HIC, comme la démence et les AVC, sont des déterminants majeurs de déclin fonctionnel. Lorsque les événements cliniques majeurs au cours du suivi ont été ajoutés aux modèles multivariés, les marqueurs IRM de MPA n'étaient plus significatifs. L'on pourrait dès lors en déduire que les marqueurs IRM d'angiopathie amyloïde cérébrale et de MPA (microsaignements strictement lobaires et mixtes) peuvent être associés à un risque accru de développer des handicaps sévères lors du suivi par le biais de leur effet sur l'augmentation du risque de démence et de récurrences hémorragiques cérébrales.^{4,7,102} Cela pourrait également être vrai pour le diabète qui est associé à un risque augmenté de trouble cognitif.¹⁰³ Nos résultats ont également des implications cliniques importantes car ils confirment l'importance d'identifier de nouvelles interventions visant à réduire le risque de démence et d'AVC chez les survivants d'une HIC. Ils soulignent, en outre, l'importance des essais cliniques en cours et la possibilité d'évaluer la meilleure option thérapeutique en prévention d'événement thromboemboliques après une HIC.⁵⁵

6.6 CONCLUSION DE L'ÉTUDE

En conclusion, chez les survivants à une HIC, un patient sur quatre développera un déclin fonctionnel au cours du suivi. Les marqueurs IRM d'angiopathie amyloïde cérébrale et MPA

sont associés au déclin fonctionnel. Cependant, lorsque les événements cliniques majeurs survenus au cours du suivi ont été saisis dans les modèles multivariés précédents, seuls l'âge, le volume de l'hémorragie, le score mRS à 6 mois, et la survenue de démence et AVC restaient indépendamment associés à un risque augmenté de déclin fonctionnel après l'HIC.

6.7 PUBLICATION ORIGINALE : ANNEXE 3

7. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Les résultats de cette thèse ne font que renforcer la prise de conscience de l'importance d'un suivi au long cours chez les patients ayant présenté une HIC. Les travaux précédents issus de la cohorte PITCH ont clairement démontré que les survivants d'une HIC sont à haut risque de développer non seulement des troubles cognitifs mais aussi de nouveaux événements cérébraux et extra-cérébraux, de nature à la fois ischémique et hémorragique.⁴⁻⁶ La nouveauté principale de cette thèse a été de démontrer que dans les 10 ans qui suivent une HIC le risque de décès et d'une perte d'autonomie significative est élevé. En effet, nous avons établi qu'à 10 ans de l'événement hémorragique, plus de la moitié des patients seront décédés et qu'un patient sur quatre présentant un bon état fonctionnel après l'HIC subira un déclin fonctionnel dans les années suivantes. Les comorbidités préexistantes, la gravité clinique à l'admission, et de nouveaux événements cliniques après l'HIC sont tous associés à la mortalité au long cours. Parmi les marqueurs IRM d'endommagement cérébral chronique, seule l'atrophie cérébrale était indépendamment associée à la mortalité au long cours. Ces résultats suggèrent qu'il est possible, en tenant compte également des résultats de l'IRM à l'admission, d'identifier les patients qui seront plus à risque de décès au cours du suivi. En outre, ce travail sur la mortalité au long cours peut avoir un impact clinique significatif car il souligne l'importance d'identifier de nouvelles mesures efficaces visant à réduire la survenue d'AVC et le risque de développer une démence après l'HIC.

En ce qui concerne le déclin fonctionnel, là aussi nos résultats ont un impact clinique substantiel, dans la mesure où ils proviennent de l'une des premières tentatives d'évaluer les trajectoires d'aggravation du degré d'autonomie au cours du suivi post HIC. Ces nouvelles données sont utiles à la planification des soins et également à la mise en place de nouvelles stratégies de prévention visant à réduire le handicap fonctionnel chez les survivants d'une HIC.

En outre, nous avons mis en évidence que les marqueurs d'angiopathie amyloïde cérébrale et MPA, évalués grâce à l'IRM cérébrale à l'admission, sont associés au déclin fonctionnel. Cependant, lorsque des événements cliniques majeurs, comme la survenue d'une démence et de nouveaux AVC lors du suivi, ont été pris en compte dans les modèles multivariés, nous avons pu relever que seuls l'âge, le volume de l'hémorragie, le score mRS à 6 mois, et la survenue de démence et AVC restaient indépendamment associés à un risque augmenté de déclin fonctionnel après l'HIC.

Cette étude fournit de nouvelles données utiles non seulement au domaine clinique mais aussi à celui de la recherche. En effet, nous avons évalué les trajectoires des scores mRS au cours de 10 ans de suivi. L'échelle mRS est utilisée comme le principal critère de jugement dans la plupart des essais cliniques évaluant l'efficacité des traitements chez les patients atteints d'une HIC. Les trajectoires temporelles du déclin fonctionnel au fil du temps fourniront ainsi des informations utiles pour la conception de futurs essais thérapeutiques dans le domaine de l'HIC.

Enfin, ce travail de thèse a également évalué les mécanismes sous-jacents à un mauvais pronostic au long cours après une HIC. Contrairement aux conséquences cliniques précoces qui dépendent principalement de l'ampleur de la perte neuronale liée à l'hémorragie, le pronostic fonctionnel et cognitif au long cours peut être associé à la présence de lésions cérébrales préexistantes, causées par des maladies neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer) et par la MPA cérébrale.¹⁰⁴ Nos résultats confirment cette hypothèse car non seulement la mortalité mais aussi le déclin fonctionnel étaient associés aux marqueurs IRM qui évaluent l'endommagement chronique du parenchyme cérébral. En outre, nous avons mis en évidence que la survenue d'événements cliniques majeurs après l'HIC est parmi les déterminants les plus significatifs de mortalité et de déclin fonctionnel au cours du suivi.

8. PERSPECTIVES

Les résultats de cette thèse ouvrent de nombreuses perspectives en fournissant des données originales qui permettront de concevoir de façon optimale de nouvelles études visant à évaluer le pronostic au long cours d'une HIC.

Un des points cruciaux pour les études à venir dans le domaine de l'HIC est celui de réussir à identifier à temps les survivants qui sont les plus à risque d'un pronostic sombre au long cours. L'identification précoce de cette catégorie de patients permettra d'utiliser cette population comme cible pour de futurs essais randomisés visant à réduire la survenue de conditions handicapantes lors du suivi. Au sein du travail ayant pour objet le déclin fonctionnel, nous avons décidé d'évaluer un sous-groupe de survivants d'HIC qui présentaient un état fonctionnel favorable à 6 mois de l'HIC. Cette catégorie de patients sera donc plus à risque de survenue d'événements qui pourront réduire significativement leur degré d'autonomie et de fonctionnalité par rapport aux survivants qui, malheureusement, dans les suites de l'HIC, ont déjà une perte d'autonomie complète.

Un ultérieur aspect à prendre en compte dans la conception d'une étude à design longitudinal sera la pertinence clinique du critère de jugement principal. Toujours au sein de l'étude qui a pour objet le déclin fonctionnel, nous avons décidé d'utiliser un critère de jugement qui informe sur un aspect crucial de la qualité de vie d'un individu, la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. De futures études, possiblement multicentriques et issues de cohorte avec un nombre de patients bien plus élevé que le nôtre, vont devoir confirmer nos résultats avant que le déclin fonctionnel puisse être utilisé comme critère de jugement principal dans des essais randomisés.

Enfin, de nombreuses études issues de la cohorte PITCH (dont font partie les travaux de cette thèse) ont clairement démontré que le type de MPA (angiopathie amyloïde cérébrale et

artériolosclérose), influence le pronostic au long cours après une HIC, de façon significativement différente.^{4,6} Il semble donc impératif d'identifier des biomarqueurs fiables et précis qui permettent de différencier ces deux formes principales de MPA. Dans le contexte de l'angiopathie amyloïde, l'IRM est très utile, comme le démontrent les critères modifiés de Boston. Néanmoins, un effort collaboratif international est en cours pour valider de nouveaux critères qui intègrent également des marqueurs IRM non hémorragiques, comme les EPVS au niveau du centre-semioval et les HSB à type *multiple spot*. Cette approche devrait permettre d'augmenter ultérieurement la spécificité des nouveaux critères de Boston. Une autre approche très prometteuse pour le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale, récemment validée par les critères d'Edinburgh,⁵¹ est l'utilisation de biomarqueurs génétiques (ex. génotype ApoE $\epsilon 4$ et $\epsilon 2$). La tomographie à émission de positrons (TEP-scanner) amyloïde est la seule technique qui permette à ce jour de détecter *in vivo* la présence d'angiopathie amyloïde cérébrale. Des données préliminaires ont démontré la faisabilité mais aussi l'utilité de cette technique pour différencier les patients avec HIC liée à l'angiopathie amyloïde cérébrale de ceux dont la microangiopathie sous-jacente est l'artériolosclérose.¹⁰⁰

En partant des résultats de cette thèse mais aussi en utilisant des techniques innovantes, j'ai l'intention, après mon doctorat, de concevoir une nouvelle cohorte observationnelle et multicentrique d'HIC qui aura pour objets principaux :

- (i) La réalisation de scores cliniques, validés dans différentes cohortes d'HIC, qui puissent prédire de façon précise le déclin fonctionnel au long cours en utilisant les caractéristiques cliniques et d'imageries recueillies lors de l'hospitalisation ;
- (ii) L'utilisation de technique de pointe, comme la génétique et la PET amyloïde, pour décrire précisément l'influence des deux types de MPA sur

les mécanismes sous-jacents à une progressive perte d'autonomie et une dégradation de la qualité de vie après une HIC.

9. RÉFÉRENCES

1. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*. 2018;392:1257–1268.
2. 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;9:167–176.
3. 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;85:660–667.
4. Moulin S, Labreuche J, Bombois S, Rossi C, Boulouis G, Hénon H, Duhamel A, Leys D, Cordonnier C. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*. 2016;15:820–829.
5. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, Hénon H, Labreuche J, Leys D, Bauters C, Cordonnier C. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50:1100–1107.
6. Moulin S, Casolla B, Kuchcinski G, Boulouis G, Rossi C, Hénon H, Leys D, Cordonnier C. Cortical superficial siderosis: A prospective observational cohort study. *Neurology*. 2018;91:e132–e138.
7. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, Auriel E, Ayres A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, Viswanathan A, Pantoni L, et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology*. 2018;90:e119–e126.
8. Fisher CM. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1971;30:536–550.
9. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O’Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurology*. 2013;12:822–838.
10. Pasi M, Boulouis G, Fotiadis P, Auriel E, Charidimou A, Haley K, Ayres A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, et al. Distribution of lacunes in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive small vessel disease. *Neurology*. 2017;88:2162–2168.
11. Charidimou A, Boulouis G, Haley K, Auriel E, van Etten ES, Fotiadis P, Reijmer Y, Ayres A, Vashkevich A, Dipucchio ZY, et al. White matter hyperintensity patterns in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2016;86:505–511.
12. Charidimou A, Boulouis G, Pasi M, Auriel E, van Etten ES, Haley K, Ayres A, Schwab KM, Martinez-Ramirez S, Goldstein JN, et al. MRI-visible perivascular spaces in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Neurology*. 2017;88:1157–1164.

13. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, Greenberg SM, Jäger HR, Werring DJ. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138:2126–2139.
14. Rost NS, Smith EE, Chang Y, Snider RW, Chanderraj R, Schwab K, FitzMaurice E, Wendell L, Goldstein JN, Greenberg SM, et al. Prediction of Functional Outcome in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage: The FUNC Score. *Stroke*. 2008;39:2304–2309.
15. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH Score. *Stroke*. 2001;32:891–897.
16. Sembill JA, Gerner ST, Volbers B, Bobinger T, Lücking H, Kloska SP, Schwab S, Huttner HB, Kuramatsu JB. Severity assessment in maximally treated ICH patients: The max-ICH score. *Neurology*. 2017;89:423–431.
17. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, Moomaw CJ, Haverbusch M, Broderick JP. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68:116–121.
18. Biffi A, Bailey D, Anderson CD, Ayres AM, Gurol EM, Greenberg SM, Rosand J, Viswanathan A. Risk Factors Associated With Early vs Delayed Dementia After Intracerebral Hemorrhage. *JAMA Neurology*. 2016;73:969–976.
19. Hansen BM, Nilsson OG, Anderson H, Norrving B, Säveland H, Lindgren A. Long term (13 years) prognosis after primary intracerebral haemorrhage: a prospective population based study of long term mortality, prognostic factors and causes of death. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84:1150–1155.
20. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9:689–701.
21. Greenberg SM. Small Vessels, Big Problems. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:1451–1453.
22. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*. 2016;11:6–18.
23. van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Hendrikse J, van der Kolk AG, Luijten PR, Biessels GJ. High resolution imaging of cerebral small vessel disease with 7 T MRI. *Acta Neurochirurgica Supplement*. 2014;119:125–130.
24. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 2017;140:1829–1850.
25. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A. Incidental findings on brain MRI in the general population. *New England Journal of Medicine*. 2007;357:1821–1828.

26. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:1215–1222.
27. DeBette S, Schilling S, Duperron M-G, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*. 2019;76:81–94.
28. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. 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;24:35–41.
29. Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta neuropathologica*. 1968;12:1–15.
30. Bailey EL, Smith C, Sudlow CLM, Wardlaw JM. Pathology of Lacunar Ischemic Stroke in Humans-A Systematic Review: Pathology of Lacunar Stroke-A Systematic Review. *Brain Pathology*. 2012;22:583–591.
31. Wardlaw JM. What causes lacunar stroke? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:617–619.
32. Jackson C, Sudlow C. Are lacunar strokes really different? A systematic review of differences in risk factor profiles between lacunar and nonlacunar infarcts. *Stroke*. 2005;36:891–901.
33. Norrving B. Long-term prognosis after lacunar infarction. *The Lancet Neurology*. 2003;2:238–245.
34. Makin SDJ, Turpin S, Dennis MS, Wardlaw JM. Cognitive impairment after lacunar stroke: systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and comparison with other stroke subtypes. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2013;84:893–900.
35. Edwards JD, Jacova C, Sepehry AA, Pratt B, Benavente OR. A quantitative systematic review of domain-specific cognitive impairment in lacunar stroke. *Neurology*. 2013;80:315–322.
36. SPS3 Investigators, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, Pearce LA. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:817–825.
37. SPS3 Study Group, Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA, Pergola PE, Szychowski JM. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013;382:507–515.

38. Kwok CS, Shoamanesh A, Copley HC, Myint PK, Loke YK, Benavente OR. Efficacy of antiplatelet therapy in secondary prevention following lacunar stroke: pooled analysis of randomized trials. *Stroke*. 2015;46:1014–1023.
39. Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, Yamaguchi T, Handa S, Matsuoka K, Ohashi Y, Tanahashi N, Yamamoto H, Genka C, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurology*. 2010;9:959–968.
40. Kamal AK, Naqvi I, Husain MR, Khealani BA. Cilostazol versus aspirin for secondary prevention of vascular events after stroke of arterial origin. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2011;CD008076.
41. Kim BJ, Lee E-J, Kwon SU, Park J-H, Kim Y-J, Hong K-S, Wong LKS, Yu S, Hwang Y-H, Lee JS, et al. Prevention of cardiovascular events in Asian patients with ischaemic stroke at high risk of cerebral haemorrhage (PICASSO): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2018;17:509–518.
42. Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY, Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *New England Journal of Medicine*. 2018;379:215–225.
43. Pantoni L, Fierini F, Poggesi A. Thrombolysis in Acute Stroke Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *Cerebrovascular Diseases*. 2014;37:5–13.
44. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, Kummer R von, Pantoni L, Rost N. Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47:2364–2372.
45. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, Klinger-Gratz PP, El-Koussy M, Takahashi W, Moriya Y, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2017;48:2084–2090.
46. Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson LM, Truelsen T, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Global Health*. 2013;1:e259-281.
47. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston Criteria. *Neurology*. 2001;56:537–539.
48. Okazaki H, Reagan TJ, Campbell RJ. Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy. *New England Journal of Medicine*. 1979;54:22–31.
49. Pasi M, Marini S, Morotti A, Boulouis G, Xiong L, Charidimou A, Ayres AM, Lee MJ, Biffi A, Goldstein JN, et al. Cerebellar Hematoma Location: Implications for the Underlying Microangiopathy. *Stroke*. 2018;49:207–210.

50. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, Van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;74:1346–1350.
51. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, Nicoll JAR, Sudlow CLM, Cordonnier C, Wardlaw JM, 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;17:232–240.
52. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Xiong L, Pasi M, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, Viswanathan A. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2019;174749301983006.
53. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, Jessel MJ, Roongpiboonsopit D, Ayres A, Schwab KM, Rosand J, Gurol ME, Greenberg SM, et al. Cortical superficial siderosis and first-ever cerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2017;88:1607–1614.
54. Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure A, Kamel H, Kourkoulis C, Schwab K, Ayres AM, Elm J, Gurol ME, Greenberg SM, et al. Oral Anticoagulation and Functional Outcome after Intracerebral Hemorrhage. *Annals of Neurology*. 2017;82:755–765.
55. Charidimou A, Shoamanesh A, Al-Shahi Salman R, Cordonnier C, Perry LA, Sheth KN, Biffi A, Rosand J, Viswanathan A. Cerebral amyloid angiopathy, cerebral microbleeds and implications for anticoagulation decisions: The need for a balanced approach. *Int J Stroke*. 2018;13:117–120.
56. Pendlebury ST, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Incidence and prevalence of dementia associated with transient ischaemic attack and stroke: analysis of the population-based Oxford Vascular Study. *The Lancet Neurology*. 2019;18:248–258.
57. Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology*. 1993;43:2073–2079.
58. Charidimou A, Peeters A, Fox Z, Gregoire SM, Vandermeeren Y, Laloux P, Jäger HR, Baron J-C, Werring DJ. Spectrum of Transient Focal Neurological Episodes in Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2012;43:2324–2330.
59. de Leeuw F-E. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001;70:9–14.
60. Rost NS, Rahman RM, Biffi A, Smith EE, Kanakis A, Fitzpatrick K, Lima F, Worrall BB, Meschia JF, Brown RD, et al. White matter hyperintensity volume is increased in small vessel stroke subtypes. *Neurology*. 2010;75:1670–1677.

61. Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. White matter hyperintensities in late life depression: a systematic review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79:619–624.
62. Gurol ME, Irizarry MC, Smith EE, Raju S, Diaz-Arrastia R, Bottiglieri T, Rosand J, Growdon JH, Greenberg SM. Plasma β -amyloid and white matter lesions in AD, MCI, and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2006;66:23–29.
63. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, Mosley TH, Coker LH, Jack CR, Knopman DS, Alonso A, Gottesman RF. Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology*. 2013;81:1308–1313.
64. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2016;15:934–943.
65. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 2007;6:611–619.
66. Smith EE, Saposnik G, Biessels GJ, Doubal FN, Fornage M, Gorelick PB, Greenberg SM, Higashida RT, Kasner SE, Seshadri S. Prevention of Stroke in Patients With Silent Cerebrovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e44–e71.
67. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. Risk Factors, Stroke Prevention Treatments, and Prevalence of Cerebral Microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2014;45:1492–1494.
68. Poels MMF, Ikram MA, Lugt A van der, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler MMB, Vernooij MW. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2012;78:326–333.
69. Chacon-Portillo MA, Llinas RH, Marsh EB. Cerebral microbleeds shouldn't dictate treatment of acute stroke: a retrospective cohort study evaluating risk of intracerebral hemorrhage. *BMC Neurology*. 2018;18:33.
70. Wilson D, Charidimou A, Ambler G, Fox ZV, Gregoire S, Rayson P, Imaizumi T, Fluri F, Naka H, Horstmann S, et al. Recurrent stroke risk and cerebral microbleed burden in ischemic stroke and TIA A meta-analysis. *Neurology*. 2016;87:1501–1510.
71. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, Lip GYH, Cohen H, Banerjee G, Houlden H, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2018;17:539–547.
72. Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged Perivascular Spaces on MRI Are a Feature of Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2010;41:450–454.

73. Gutierrez J, Elkind MSV, Dong C, Di Tullio M, Rundek T, Sacco RL, Wright CB. Brain Perivascular Spaces as Biomarkers of Vascular Risk: Results from the Northern Manhattan Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2017;38:862–867.
74. Zhu Y-C, Dufouil C, Soumaré A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *Journal of Alzheimers Disease*. 2010;22:663–672.
75. Gorelick Philip B., Furie Karen L., Iadecola Costantino, Smith Eric E., Waddy Salina P., Lloyd-Jones Donald M., Bae Hee-Joon, Bauman Mary Ann, Dichgans Martin, Duncan Pamela W., et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48:e284–e303.
76. Reis JP, Loria CM, Launer LJ, Sidney S, Liu K, Jacobs DR, Zhu N, Lloyd-Jones DM, He K, Yaffe K. Cardiovascular health through young adulthood and cognitive functioning in midlife. *Annals of Neurology*. 2013;73:170–179.
77. Cordonnier C. Relations entre hémorragies cérébrales et déclin cognitif [Internet]. 2007 [cited 2021 Jan 27]; Available from: <https://www.theses.fr/2007LIL2S033>
78. Moulin S. Pronostic à long terme des hémorragies intra-cérébrales [Internet]. Lille 2; 2017 [cited 2021 Jan 27]. Available from: <http://www.theses.fr/2017LIL2S040>
79. 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;67:1403–1410.
80. Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune J-P, Garrigue D, Béjot Y, Leclerc X, Giroud M, Leys D, 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;256:198–202.
81. Quinn TJ, Taylor-Rowan M, Coyte A, Clark AB, Musgrave SD, Metcalf AK, Day DJ, Bachmann MO, Warburton EA, Potter JF, et al. Pre-Stroke Modified Rankin Scale: Evaluation of Validity, Prognostic Accuracy, and Association with Treatment. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:275.
82. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81–84.
83. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:1581–1587.
84. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304–1305.

85. 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. *European Neurology*. 1996;36:268–272.
86. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *American Journal of Roentgenology*. 1987;149:351–356.
87. Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CLM, Wardlaw JM, Al-Shahi Salman R. improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke*. 2009;40:94–99.
88. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, Greenberg SM, Jäger HR, Werring DJ. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain*. 2015;138:2126–2139.
89. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2011;7:263–269.
90. Riley RD, Hayden JA, Steyerberg EW, Moons KGM, Abrams K, Kyzas PA, Malats N, Briggs A, Schroter S, Altman DG, et al. Prognosis Research Strategy (PROGRESS) 2: prognostic factor research. *PLoS Medicine*. 2013;10:e1001380.
91. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2002;59:205–209.
92. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2005;76:1534–1538.
93. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:1581–1587.
94. Claessens D, Bekelaar K, Schreuder FHBM, de Greef BTA, Vlooswijk MCG, Staals J, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW. Mortality after primary intracerebral hemorrhage in relation to post-stroke seizures. *Journal of Neurology*. 2017;264:1885–1891.
95. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke*. 2009;40:394–399.
96. Tveiten A, Ljøstad U, Mygland Å, Naess H. Functioning of long-term survivors of first-ever intracerebral hemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014;129:269–275.

97. Hemorrhagic Stroke Academia Industry (HEADS) Roundtable Participants, Second HEADS Roundtable Participants. Recommendations for Clinical Trials in ICH: The Second Hemorrhagic Stroke Academia Industry Roundtable. *Stroke*. 2020;51:1333–1338.
98. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, Khoury J. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304–1305.
99. Ferro JM, Canhão P, Stam J, Bousser M-G, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators. Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35:664–670.
100. Tsai H-H, Pasi M, Tsai L-K, Chen Y-F, Lee B-C, Tang S-C, Fotiadis P, Huang C-Y, Yen R-F, Jeng J-S, et al. Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages/microbleeds: A PiB-PET study. *Neurology*. 2019;92:e774–e781.
101. Liu-Seifert H, Siemers E, Price K, Han B, Selzler KJ, Henley D, Sundell K, Aisen P, Cummings J, Raskin J, et al. Cognitive Impairment Precedes and Predicts Functional Impairment in Mild Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015;47:205–214.
102. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM. Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:240–245.
103. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14:591–604.
104. Pasi M, Sugita L, Xiong L, Charidimou A, Boulouis G, Pongpitakmetha T, Singh S, Kourkoulis C, Schwab K, Greenberg SM, et al. Association of Cerebral Small Vessel Disease and Cognitive Decline After Intracerebral Hemorrhage. *Neurology*. 2021;96:e182–e192.

10. ANNEXES

10.1 ANNEXE 1 : CLINICAL RELEVANCE OF CEREBRAL SMALL VESSEL DISEASES

10.2 ANNEXE 2 : LONG-TERM MORTALITY IN SURVIVORS OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

10.3 ANNEXE 3 : LONG-TERM FUNCTIONAL DECLINE OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HAEMORRHAGE SURVIVORS