

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation du pattern IRM de « Critical Illness Associated Microbleeds »
: comparaison des distributions lésionnelles à l'angiopathie amyloïde et
l'angiopathie hypertensive et analyse des facteurs clinico-biologiques
associés.**

Présentée et soutenue publiquement le 17 octobre 2023 à 16h
au Pôle Formation)
par Pierre DAUSSY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Grégory KUCHCINSKI

Monsieur le Docteur Quentin VANNOD-MICHEL

Monsieur le Docteur Laurent PUY

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Sevak YEPREMIAN

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE DES FIGURES.....	3
ABBREVIATIONS.....	5
1. Introduction.....	7
1.1. Microsaignements cérébraux.....	7
1.1.1. Généralités.....	7
1.1.2. Physiopathologie et histologie.....	7
1.2. Imagerie des microsaignements chroniques.....	8
1.2.1. Propriétés physiques des microsaignements en IRM.....	8
1.2.1.1. Principes généraux de l'IRM.....	8
1.2.1.2. Concept de susceptibilité magnétique.....	9
1.2.1.3. Séquence T2* (T2 écho de gradient ou T2 EG).....	10
1.2.1.4. Séquence SWI.....	15
1.2.1.5. Détection des microsaignements chroniques en imagerie.....	20
1.2.2. Classifications en recherche clinique.....	21
1.2.3. Diagnostics différentiels en imagerie.....	24
1.2.4. Implications cliniques et thérapeutiques.....	25
1.3. Principales maladies pourvoyeuses de microsaignements cérébraux.....	26
1.3.1. Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC).....	26
1.3.2. Microangiopathie hypertensive.....	31
1.3.3. Autres étiologies.....	33
1.4. “Critical illness associated cerebral microbleeds” (CIAM).....	37
1.4.1. Généralités.....	37
1.4.2. Topographie et distribution lésionnelle en imagerie.....	38
1.4.3. Hypothèses étiologiques et physiopathologiques du CIAM.....	39
1.4.3.1. Non liées au Sars-Cov-2.....	39
1.4.3.2. En cas d'infection à Sars-Cov-2.....	40
1.4.3.2.1. Considérations virologiques.....	40
1.4.3.2.2. Invasion et lésions du système nerveux central.....	43
1.4.3.2.3. Imagerie des atteintes neurologiques du Sars-Cov-2.....	48
1.5. Objectifs principaux et secondaires.....	50
2. Matériels et méthodes.....	50
3. Résultats.....	56
3.1. Analyse de la répartition des microsaignements chroniques.....	56
3.2. Analyse de la répartition des lésions associées.....	68
3.3. Analyse des facteurs de risques cardiovasculaires et des événements réanimatoires.....	71
3.3.1. Âge.....	71
3.3.2. Facteurs de risques cardiovasculaires et insuffisance rénale chronique.....	74

3.3.3. Evènements réanimatoires.....	75
3.4. Etude diagnostique.....	76
4. Discussion.....	78
4.1. Résumé des principaux résultats.....	78
4.1.1. Objectif principal.....	78
4.1.2. Objectifs secondaires.....	78
4.2. Comparaison aux données de la littérature.....	79
4.3. Points forts et limitations de l'étude.....	82
4.4. Ouverture et recommandations pour la pratique future.....	85
5. Conclusion.....	86
6. Bibliographie.....	86
ANNEXE.....	99

SOMMAIRE DES FIGURES

FIGURE 1 : Représentation schématique des propriétés magnétiques des différentes substances en présence d'un champ magnétique B.....	10
FIGURE 2 : Relaxation T2 versus T2*.....	11
FIGURE 3 : Représentation du gradient de lecture bipolaire dans la création de l'écho de gradient avec persistance du déphasage des spins.....	13
FIGURE 4 : Formation de l'écho de gradient au milieu du gradient de lecture positif pour revenir sur la courbe T2*	13
FIGURE 5 : Chronogramme d'une séquence écho de gradient	14
FIGURE 6 : Représentation schématique et mathématique d'un signal sinusoïdal.....	17
FIGURE 7 : Transformée et transformée inverse de Fourier avec passage du domaine temporel au domaine fréquentiel.....	17
FIGURE 8 : Schéma représentant la création du masque de phase	20
FIGURE 9 - Représentation des différentes étapes de post-traitement de la séquence SWI.....	20
FIGURE 10 : Formule de la distribution de Boltzmann.....	21
FIGURE 11 : Echelle MARS de quantification des microsaignements chroniques cérébraux.....	22
FIGURE 12 - Echelle BOMBS de quantification des microsaignements chroniques cérébraux.....	23
FIGURE 13 : Microsaignements chroniques lobaires évocateurs d'AAC.....	27
FIGURE 14 : Exemple d'angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire.....	28
FIGURE 15 : Exemple d'amyloïdome cérébral.....	29
FIGURE 16 : Critères de Boston modifiés (2022) pour le diagnostic d'AAC.....	30
FIGURE 17 : Microsaignements chroniques profonds typiquement évocateurs de microangiopathie hypertensive.....	33
FIGURE 18 : Topographie lésionnelle typique des microsaignements du pattern CIAM.....	39
FIGURE 19 : Mécanisme d'invasion cellulaire et de réplication virale du Sars-Cov-2...42	
FIGURE 20 : Principales hypothèses physiopathologiques de l'entrée du Sars-Cov-2 au sein du système nerveux central.....	44
FIGURE 21 : Modélisation des cascades immunitaires et inflammatoires mises en jeu lors de l'infection gliale du Sars-Cov-2.....	47
FIGURE 22 : Exemple de séquence SWI haute résolution illustrant la complexité à quantifier les microsaignements en valeur absolue de manière fiable chez une patiente de 55 ans ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les suites d'une chirurgie abdominale.....	53
FIGURE 23 : Comparaison des moyennes des scores semi-quantitatifs dans les différents territoires cérébraux entre les groupes CIAM, angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.....	56
FIGURE 24 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe CIAM.....	57
FIGURE 25 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe angiopathie amyloïde.....	58

FIGURE 26 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe angiopathie hypertensive.....	58
FIGURE 27 : Comparaison de la répartition des scores globaux de microsaignements ainsi que pour chaque regroupement territorial.....	59
FIGURE 28 : Comparaison de la quantité moyenne globale de microsaignements ainsi que pour chaque regroupement territorial.....	60
FIGURE 29 : Comparaison de la distribution lésionnelle au sein des territoires profonds entre le groupe CIAM et le groupe angiopathie hypertensive.....	62
FIGURE 30 : Groupe CIAM : prédominance des microsaignements lobaires et cérébelleux respectivement au sein de la jonction cortico-sous-corticale et des pédoncules cérébelleux moyens.....	63
FIGURE 31 : Heatmap du pattern CIAM avec atteinte prédominante du corps calleux et des jonctions cortico-sous-corticales.....	65
FIGURE 32 : Heatmap du pattern angiopathie amyloïde avec atteinte prédominante lobaire et épargne des territoires profonds.....	66
FIGURE 33 : Heatmap du pattern angiopathie hypertensive avec atteinte prédominante profonde sur les noyaux gris centraux.....	67
FIGURE 34 : Comparaison de la proportion de lésions associées entre les groupes CIAM, angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.....	68
FIGURE 35 : Comparaison de la proportion d'hématome ou d'hémorragie méningée entre les 3 groupes.....	69
FIGURE 36 : Comparaison de la proportion de lésions ischémiques entre les groupes.....	69
FIGURE 37 : Comparaison des scores moyens de Fazekas entre les groupes.....	70
FIGURE 38a : Répartition des âges avec médiane et interquartiles dans les trois groupes.....	72
FIGURE 38b : Répartition des âges avec représentation normale de la distribution des âges dans les trois groupes sous forme de "normal plot".....	73
FIGURE 39 : Comparaison de la répartition des facteurs de risques cardiovasculaires et de l'insuffisance rénale chronique dans les trois groupes.....	74
FIGURE 40 : Pourcentage d'évènements réanimatoires dans la population CIAM.....	75
FIGURE 41 : Comparaison de la quantité moyenne globale de microsaignements entre les patients infectés au Sars-Cov-2 et les patients non infectés.....	76
FIGURE 42 : Courbe ROC tracée en fonction de la sensibilité et de la spécificité associée au nombre de microsaignements au sein du corps calleux pour le diagnostic de CIAM.....	77
FIGURE 43 : Heatmap de la densité de microsaignements et de la distribution lésionnelle des patients de l'étude de Dixon & al.....	78
FIGURE 44 : Recherche Pubmed sur le "critical illness associated microbleed" par année.....	79

ABBREVIATIONS

AA(C) : Angiopathie Amyloïde (Cérébrale)

Ac : Anticorps

ACE 2 : enzyme de conversion de l'angiotensine II

ADEM : Acute Demyelinating Encephalomyelitis

ARNm : Acide Ribonucléique messager

AVC : Accident vasculaire cérébral

BOLD : Blood Level Oxygen Dependant

CADASIL / CARASIL : Cerebral Autosomal Dominant / Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and leukoencephalopathy

CARASAL : Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy

CBF : Cerebral Blood Flow

CIAM : Critical Illness Associated Microbleeds

CIVD : Coagulation Intravasculaire Disséminée

CLOCCS : Cytotoxic Lesion of Corpus Callosum

ECMO : Extracorporeal Membrane Oxygénation

FID : Free Induction Decay

FSE : Fast Spin Echo

Gsc : Gradient de Sélection de coupes

Gcp : Gradient de codage par la phase

Gcf : Gradient de codage par la fréquence

GRE : Gradient Echo

GOM : Granular Osmiophilic Material

HACE : High Altitude Cerebral Edema

HTA : HyperTension Artérielle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

MARS : Microbleed Anatomic Rating Scale

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

OR : Odds-Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

PRES : Posterior Reversible Encephalopathy Syndrom

ROC : Receiver Operating Characteristic

ROS : Reactive Oxygen Species

RF : Radiofréquence

TR : Temps de répétition

TE : Temps d'écho

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SE : Spin Echo

SNC : Système Nerveux Central

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

TCA : Temps de Céphaline Activée

TP : Temps de prothrombine

TVC : Thrombose Veineuse Cérébrale

1. Introduction

1.1. Microsaignements cérébraux

1.1.1. Généralités

Les microsaignements cérébraux ou *microbleeds* sont de petites lésions hémorragiques arrondies décelables en imagerie par résonance magnétique (IRM). Leur prévalence est considérée à environ 5 % des sujets âgés sains, 30 % des patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique, 60 % des patients aux antécédents d'hémorragie cérébrale et 20 % des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. (1) Les premières descriptions de microsaignements cérébraux ont été faites en 1994 sur des séquences T2 écho de gradient reportant des lacunes hémorragiques (2). Ces lésions ne sont pas toutes symptomatiques.

1.1.2. Physiopathologie et histologie

L'étude anatomopathologique des microsaignements cérébraux révèle des dépôts d'hémosidérine témoignant de reliquats de petites hémorragies. Les artères afférentes à ces lésions seraient porteuses de fibrohyalinose et quelques artères contiendraient des dépôts amyloïdes (1).

Plusieurs facteurs de risques ont été mis en évidence comme l'hypertension artérielle (OR 3,9 ; IC95% 2,4-6,4), le diabète (OR 2,2 ; IC95% 1,2-4,2) (3) et l'âge (OR 1,09 ; IC95% 1.04-1.15) (4).

Ils pourraient aussi être secondaires à des traumatismes, des troubles génétiques ou à un environnement cérébral pro-inflammatoire.

L'utilisation de médicaments antidiabétiques serait quant à elle un facteur protecteur de l'apparition de microsaignements chroniques (OR 0.25 ; IC95% 0.07 ; 0,86) (4).

Le rôle de la prise d'anticoagulants ou d'anti-plaquettaires sur la formation des microsaignements est controversé (5) (6).

1.2. Imagerie des microsaignements chroniques

1.2.1. Propriétés physiques des microsaignements en IRM

1.2.1.1. Principes généraux de l'IRM

Lorsqu'un tissu est soumis à un champ magnétique statique (B_0) et à une onde de radiofréquence (B_1+) propre à la fréquence de résonance des protons (fréquence de Larmor), les noyaux sont alors excités et génèrent une aimantation transversale et longitudinale. L'arrêt de l'impulsion de radiofréquence génère un retour à l'état d'équilibre par l'émission d'une onde de radiofréquence (B_1-) à l'origine du signal de résonance magnétique.

Quatre paramètres sont alors définis :

-Le **temps de répétition (TR)** : intervalle de temps entre deux excitations.

-Le **temps d'écho (TE)** : intervalle de temps entre l'excitation et la survenue du signal IRM.

-Le **temps de relaxation T1 (spin-réseau)** ou repousse longitudinale correspond au retour au niveau de basse énergie ("parallèle") des spins excités. Le temps T1 est le temps nécessaire pour que l'aimantation longitudinale ait retrouvé 63% de son amplitude initiale, après avoir été basculée de 90° . Il permet de donner un ordre de grandeur de la repousse longitudinale d'un tissu. Il est impossible de l'enregistrer directement, ce pour quoi l'impulsion RF 90° est répétée.

-Le **temps de relaxation T2 (spin-spin)** ou relaxation transversale est lié au déphasage des spins qui crée des inhomogénéités de champ magnétique. Le temps T2 est le temps

nécessaire pour que le tissu revienne à 37% de son aimantation transversale après une onde RF de 90°.

La relaxation transversale est beaucoup plus rapide que la relaxation longitudinale : T2 est toujours plus court que T1, voire égal.

Une séquence IRM est un ensemble d'impulsions excitatrices dont les paramètres sont ajustés pour obtenir le contraste voulu.

Les temps de relaxation longitudinaux et transversaux (T1 et T2) sont propres à chaque tissu. (7)

1.2.1.2. Concept de susceptibilité magnétique

La **susceptibilité magnétique** χ se définit en physique par la capacité d'un matériau à devenir aimanté lorsque celui-ci est placé dans un champ magnétique externe. Le matériau génère alors son propre champ d'aimantation M tel que : $M = \chi \cdot B$ (avec χ : susceptibilité magnétique du matériau, B : champ magnétique externe) et crée ainsi une variation du champ magnétique local ΔB . (8)

Les substances peuvent ainsi être **paramagnétiques** (induction de M de faible puissance et de même direction que B, s'ajoutant à lui = susceptibilité magnétique positive), **ferromagnétiques** (induction de M de forte puissance et de même direction que B, s'ajoutant à lui, et persistant en son absence) ou **diamagnétiques** (induction de M de faible puissance et de direction inverse que B se soustrayant à lui = susceptibilité magnétique négative). (Figure 1)

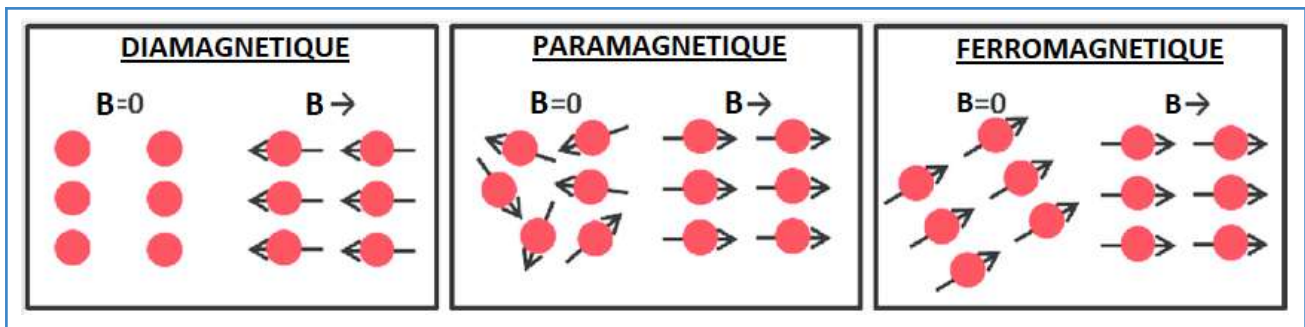


FIGURE 1 : Représentation schématique des propriétés magnétiques des différentes substances en présence d'un champ magnétique B (9)

Dans le corps humain, les principales substances **paramagnétiques** sont la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine, l'hémosidérine et la ferritine. L'oxyhémoglobine et les calcifications sont quant à elles, diamagnétiques. Aucun agent endogène ne possède de propriétés ferromagnétiques.

Dans la pratique clinique actuelle, la recherche de microsaignements chroniques se fait la plupart du temps sur 2 types de séquences différentes qu'il convient de détailler : la séquence T2* et la séquence SWI.

1.2.1.3. Séquence T2* (T2 écho de gradient ou T2 EG)

Comme énoncé précédemment, la relaxation T2 est liée au déphasage des protons et appelée "relaxation spin-spin" du fait d'interactions moléculaires.

La relaxation T2* fait référence à la décroissance de la magnétisation transversale causée par une combinaison de relaxation spin-spin **couplée à des inhomogénéités du champ magnétique local dues aux différences de susceptibilité magnétique** propre aux différents tissus tel que : $1/T2^* = 1/T2 + \gamma \cdot \Delta B$ où γ est le rapport gyromagnétique du proton et ΔB est l'inhomogénéité locale du champ magnétique au sein d'un ou des voxels.

(10)

Les inhomogénéités du champ magnétique local sont définies comme "macroscopiques" (ou inter-voxel) ou "microscopiques" (au sein d'un voxel).

La relaxation $T2^*$ est visible uniquement avec l'imagerie par écho de gradient (GRE). En effet, les effets des inhomogénéités de champ magnétique sont éliminés lors de l'impulsion de 180° supplémentaire réalisée en imagerie par écho de spin. La relaxation $T2^*$ est ainsi responsable d'une perte de signal précoce (hyposignal) aux endroits où les inhomogénéités du champ magnétique ΔB sont les plus fortes. Elle est toujours plus rapide que la relaxation $T2$ (Figure 2).

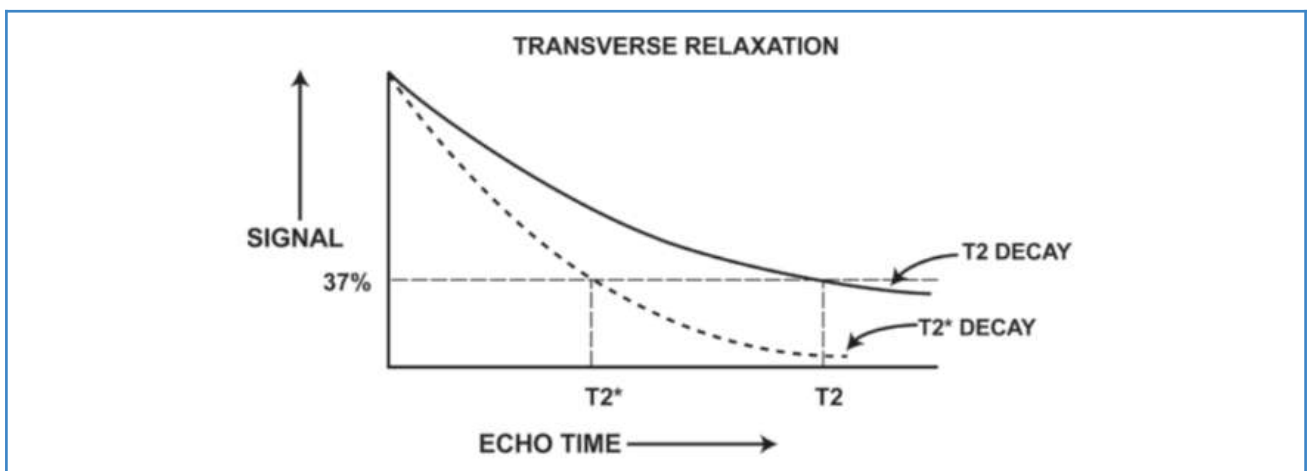


FIGURE 2 : Relaxation $T2$ versus $T2^*$ (10)

Sur le plan vasculaire, la variation du champ magnétique induite par le sang veineux au sein du tissu environnant peut s'écrire $\Delta B = 4\pi/\chi_{do} B_0(1-Y) Hct/3$ tel que :

- χ_{do} est la différence de susceptibilité entre le sang totalement oxygéné et le sang totalement désoxygéné (évalué à 0.27 ppm en 2001) (11).
- Y est le degré de saturation en oxygène de l'hémoglobine (environ 70% en veineux)
- Hct est l'hématocrite (45%)
- B_0 est la valeur du champ magnétique principal.

Si cette formule est répétée avec les caractéristiques du temps artériel, la différence de variation du champ magnétique induite entre sang artériel et veineux serait à l'origine d'un écart estimé de 100 ms du temps $T2^*$ à 1.5 T (origine de l'effet BOLD) (12).

D'autres substances comme les thrombi et autres produits de dégradation de l'hémoglobine pourraient induire de la même manière un ΔB plus ou moins important, en fonction des variables \square , B_0 , Y et Hct.

Par exemple, l'hématocrite dans un thrombus peut grimper jusqu'à 90% et le taux de saturation en hémoglobine Y peut y chuter à 0%. La variation locale du champ magnétique lié au thrombus serait ainsi beaucoup plus importante que celle du sang veineux. Ce phénomène pourrait aussi s'appliquer aux microsaignements chroniques qui apparaissent en hyposignal.

Construction de la séquence écho de gradient :

L'écho de gradient est obtenu par l'application d'un gradient de lecture bipolaire dans la direction du codage en fréquence. Le premier lobe du gradient est négatif et permet d'accélérer le déphasage de l'aimantation transversale, puis un second gradient de lobe inverse positif (de durée double) permet un rephasage, puis un redéphasage des spins et une remontée sur la courbe $T2^*$. (Figure 3-4) (13).

Le gradient permet à la fois de recueillir le signal et de le coder en fréquence. La figure 5 représente le chronogramme d'une séquence écho de gradient (14).

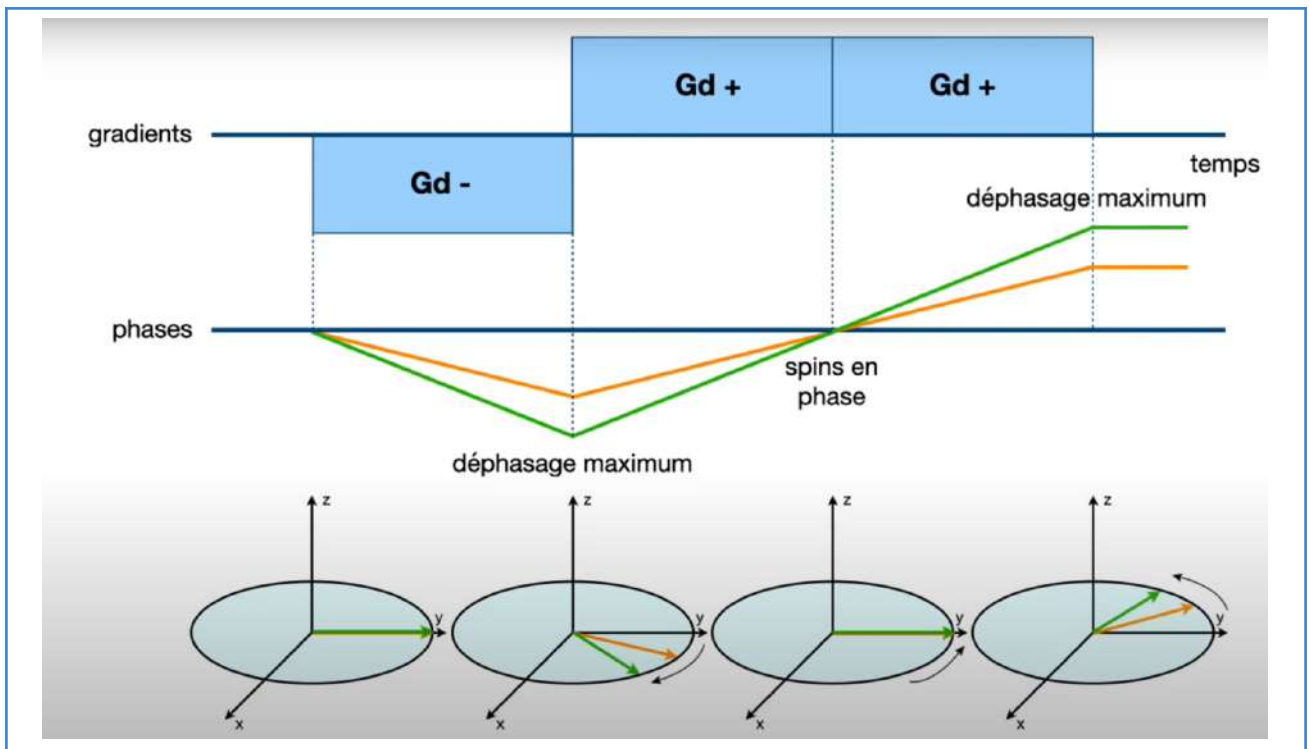


FIGURE 3 : Représentation du gradient de lecture bipolaire dans la création de l'écho de gradient avec persistance du déphasage des spins (13) <https://promi-imagerie.org/>

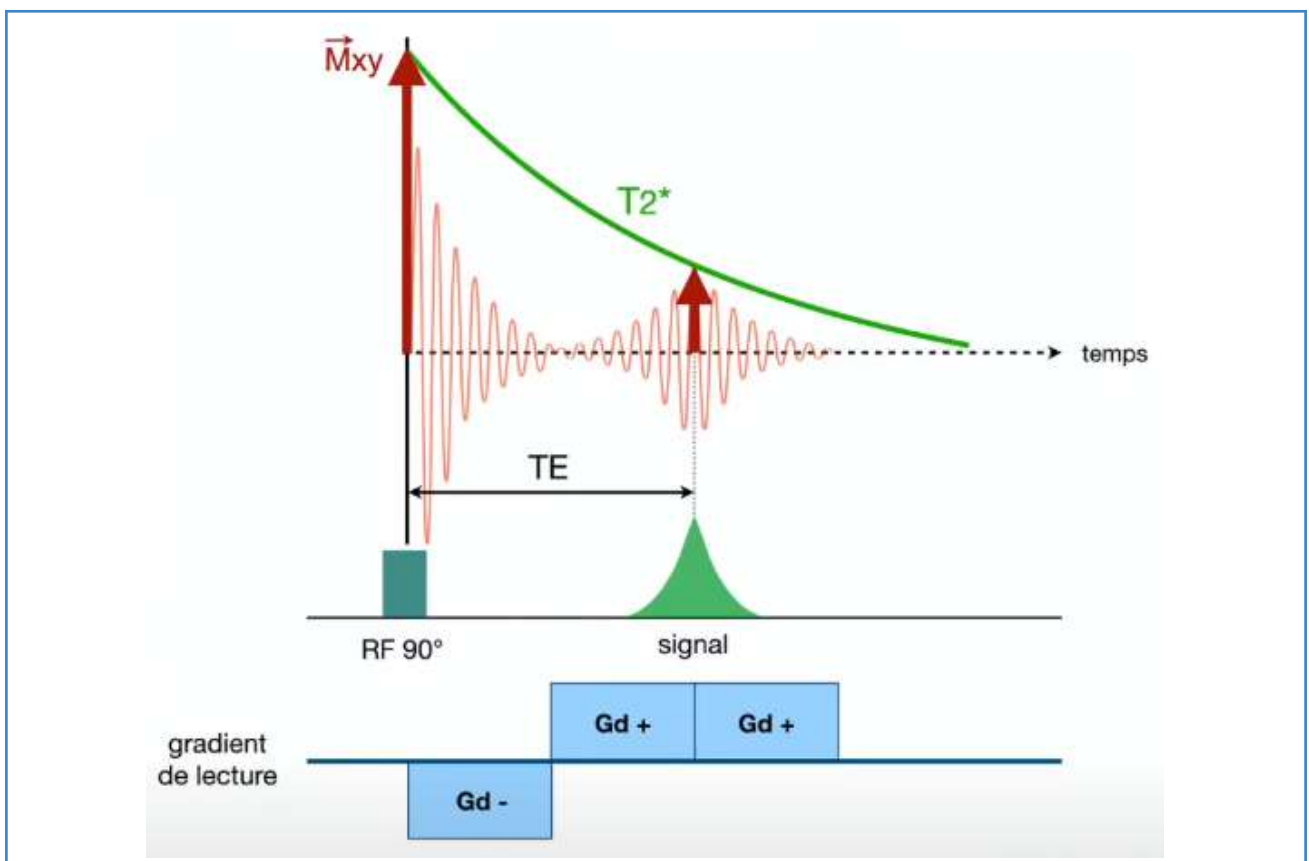


FIGURE 4 : Formation de l'écho de gradient au milieu du gradient de lecture positif pour revenir sur la courbe T_2^* (13) <https://promi-imagerie.org/>

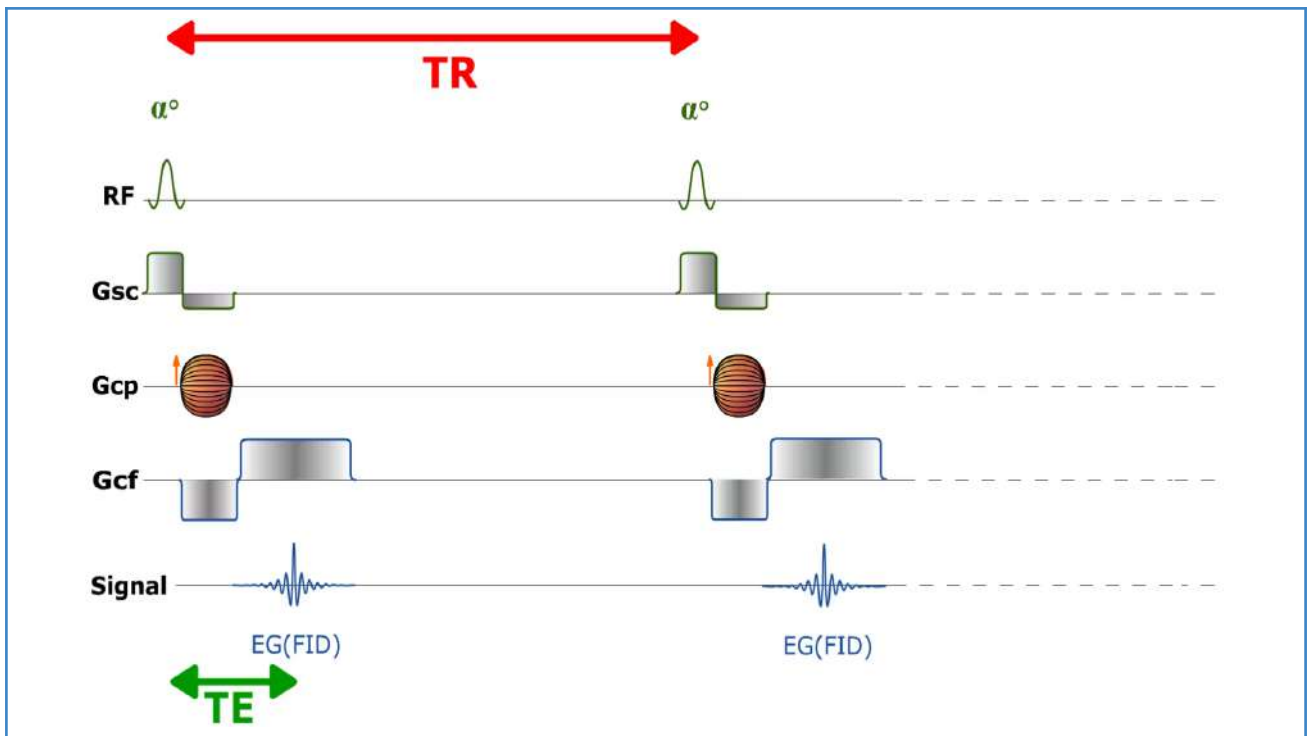


FIGURE 5 : Chronogramme d'une séquence écho de gradient avec : RF (onde de radiofréquence), Gsc (Gradient de Sélection de coupes), Gcp (Gradient de codage par la phase), Gcf (gradient de codage par la fréquence) (14)
<https://www.imaios.com/fr/e-mri/sequences/echo-de-gradient-avec-destruction-de-l-aimantation>

Les séquences GRE peuvent être rendues majoritairement pondérées en T2* en utilisant un angle de bascule α faible, un TE long et un TR long (15) :

-un **angle α de bascule faible** car l'aimantation longitudinale au niveau d'excitation reste proche de l'état de relaxation et la séquence reste ainsi dépendante des valeurs du T1. Cela implique que la valeur de cet angle soit bien inférieur à l'angle de Ernst.

Pour rappel, l'angle de Ernst (1966) correspond à l'angle auquel une impulsion de RF doit être appliquée pour obtenir un signal maximal (si la bascule est trop faible, les protons ne sont pas suffisamment perturbés pour produire du signal, si la bascule est trop forte, les protons n'ont pas le temps de revenir à leur état de précession avant la prochaine impulsion ce qui est à l'origine d'une perte du signal). L'angle de Ernst est défini tel que $\cos(\alpha) = e^{-TR/T1}$ (16)

-un **TR long** car il dépend de l'effet T1.

-un **TE long** pour majorer les pertes de signal et favoriser la détection lésionnelle.

La sensibilité des séquences T2* augmente aussi avec la taille du voxel (et donc à résolution réduite) car plus le voxel est grand, plus il y a de déphasage de protons au sein de celui-ci.

1.2.1.4. Séquence SWI

Cette séquence a d'abord été développée comme une méthode de veinographie à sang noir haute résolution et a eu plusieurs noms dans la littérature comme HRBV (High Resolution Bold Venography) (17), ou AVID BOLD (Application of Veinographic Imaging in detecting Disease) (18).

Elle a ensuite été rebaptisée de façon plus générique en SWI (Susceptibility Weighted Imaging) car en plus de l'étude veineuse, elle a permis de mettre en évidence les différences de susceptibilité magnétique pour générer un nouveau contraste. Elle a au départ été employée pour différencier la substance blanche de la substance grise (19) puis pour l'étude veineuse cérébrale (20), mais aussi l'étude de la vascularisation périphérique (21).

Cette séquence et son effet "BOLD" (blood-oxygen-level-dependent), ont été étudiés à partir des années 1995-2000 avec comme principale nouveauté l'utilisation des informations de phase du signal de résonance magnétique.

Historiquement, les imageries réalisées jusqu'alors étaient principalement des imageries de magnitude. L'utilisation de la phase avait d'abord été laissée de côté de par l'impossibilité d'interpréter les changements de susceptibilité magnétique à cause du bruit de fond lié aux inhomogénéités locales du champ magnétique principal (22).

Concepts de phase et de magnitude :

Pour rappel, après excitation des protons par une onde de radiofréquence, les spins se repolarisent et l'antenne réceptrice enregistre le vecteur magnétique transversal en mouvement. Il s'agit d'une sinusoïde de fréquence constante amortie par une exponentielle de temps. Cette sinusoïde est appelée "signal de précession libre" (FID). Il s'agit d'un signal sinusoïdal complexe.

La description d'un signal sinusoïdal fait appel à 3 éléments (Figure 6) :

- La **fréquence ω** qui détermine le nombre de cycles par unité de temps.
- L'**amplitude A** qui représente l'intensité du signal ou sa "**magnitude**".
- La **phase Φ** qui indique le décalage temporel par rapport à un point de référence.

Selon la théorie de Fourier, il est possible de décomposer le signal sinusoïdal enregistré en ses différentes composantes fréquentielles, en précisant leur magnitude et leur phase.

En termes mathématiques, le signal IRM est généralement représenté par un nombre complexe $z = x+iy$ où x est la partie réelle et y la partie imaginaire. Chacune des composantes fréquentielles qui composent le signal sinusoïdal enregistré est associée à un tel vecteur dans le plan complexe (Figure 6) tel que :

- la **magnitude A** (amplitude) représente le module (= la longueur) de ce vecteur.
- la **phase Φ** représente l'angle du vecteur par rapport à un point de référence.

En utilisant la formule d'Euler et la trigonométrie, ce vecteur peut s'exprimer tel que $z = A\cos\varphi + iA\sin\varphi = Ae^{i\varphi}$ où $Ae^{i\varphi}$ est appelé "phaseur" et sert à simplifier les calculs.

Chaque composante fréquentielle fondamentale est ainsi caractérisée par sa propre sinusoïde associée à son propre phaseur qui donne les informations de phase et de magnitude, indépendamment du temps.

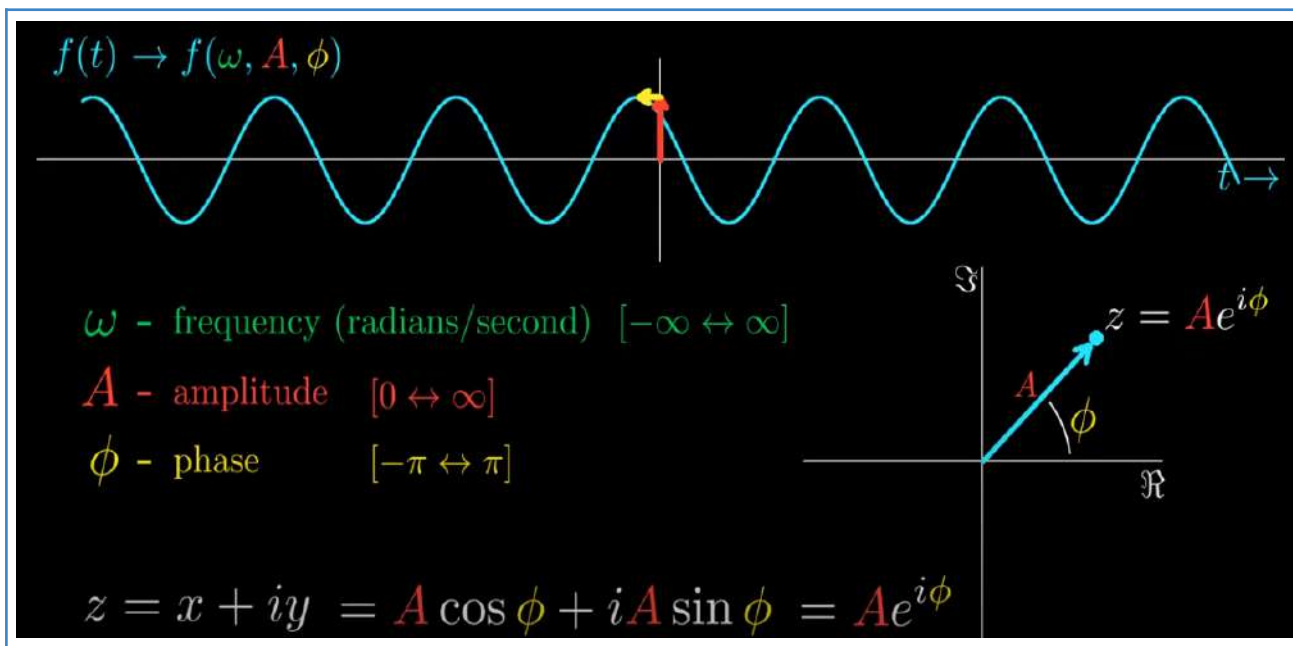


FIGURE 6 : Représentation schématique et mathématique d'un signal sinusoïdal (23)

C'est de cette manière que la transformation de Fourier permet de passer du domaine temporel (t) au domaine fréquentiel (ω), indépendamment du temps. Elle décompose le signal FID enregistré en fonction du temps en son spectre fréquentiel où chaque fréquence est caractérisé par son phaseur $F(\omega) = Ae^{i\phi}$ (qui contient les informations de phase et la magnitude) (Figure 7).

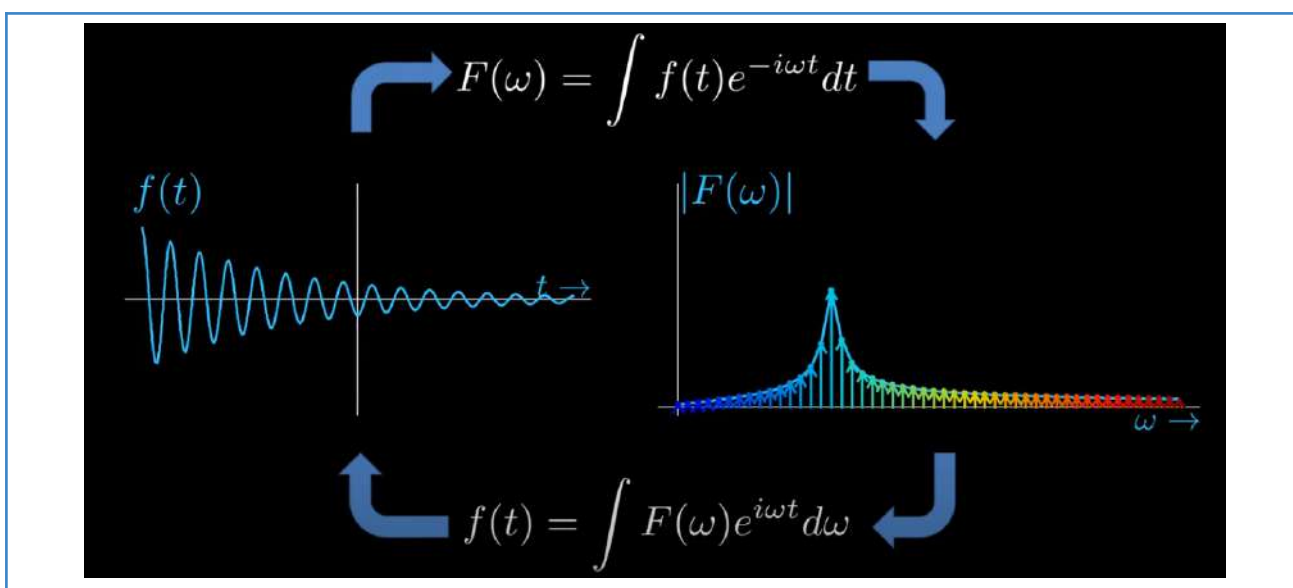


FIGURE 7 : Transformée et transformée inverse de Fourier avec passage du domaine temporel au domaine fréquentiel (23)

Application clinique :

La **susceptibilité magnétique modifie la phase de façon linéaire** tel que $\Phi = -\gamma\Delta B \cdot TE$ avec Φ la phase, γ le rapport gyromagnétique du proton, ΔB la variation locale du champ magnétique induite par le phénomène de susceptibilité et TE le temps d'écho.

Pour un vaisseau veineux, en couplant cette formule avec celle de ΔB décrite précédemment (voir séquence $T2^*$) que l'on sait calculer, on arrive à $\Phi = -20\pi TE$. Ainsi, quand $TE = 50\text{ms}$ alors $\Phi = -\pi$ ce qui revient à dire que le sang veineux et les tissus environnant sont en opposition de phase. (24)

Pour d'autres substances, en fonction de la variation du champ magnétique ΔB induite par la susceptibilité magnétique χ , la phase répondra différemment. La phase induite par les substances **paramagnétiques** est **négative** (comprise entre 0 et $-\pi$) tandis qu'elle est **positive** (comprise entre 0 et $+\pi$) pour les substances **diamagnétiques** (25).

Construction de la séquence :

La séquence SWI est une séquence de haute résolution qui combine les informations **de phase et de magnitude** du signal de résonance magnétique.

Pour mettre en évidence les veines cérébrales en hyposignal, le TE utilisé doit donc mettre en opposition de phase le sang veineux (par exemple, 50 ms à 1.5 T comme décrit précédemment). Le TR utilisé est souvent le plus court autorisé par la machine pour un TE donné et l'angle de bascule est calculé par l'équation de Ernst pour avoir le meilleur signal en fonction du TR utilisé.

L'utilisation d'une haute résolution permet de mettre en évidence des structures veineuses plus petites. Une compensation des flux dans les trois directions de l'espace supprime le déphasage des spins d'origine circulatoire pour ne garder que celui lié à la susceptibilité magnétique.

Le calcul de la phase dans chaque voxel est ainsi à l'origine d'une **image de phase brute (raw data)**. Celle-ci présente deux inconvénients :

- les inhomogénéités locales du champ magnétique B0 sont responsables de gradients de fond à basse fréquence engendrant une lente majoration de la phase à travers l'image entraînant des artéfacts de repliement de la phase ("**phase wrapping**") (on rappelle ici que les valeurs de la phase sont contraintes de $-\pi$ à $+\pi$ et qu'une différence de valeurs de phase $> 2\pi$ est responsable de repliement de la phase).
- il existe des distorsions dues aux interfaces air-os à la base du crâne.

Cette image de phase est donc **post-traitée par un filtre passe-haut** et des algorithmes supplémentaires de correction de phase pour créer une image de phase filtrée ne conservant que les hautes fréquences pour se libérer des artéfacts qui sont essentiellement présents dans les basses fréquences. (26)

Un **masque de phase** est ensuite créé pour **ne garder que les valeurs négatives de la phase** c'est-à-dire les zones où il existe un effet paramagnétique, sans modifier le reste du signal.

Toutes les valeurs positives $[0;+\pi]$ de phase sont affectées de la valeur 1. Les valeurs négatives de la phase sont affectées d'une valeur comprise entre 1 (pour une phase de 0) et 0 (pour une phase de π rad = 180°) inversement proportionnelle à leur valeur (Figure 8).

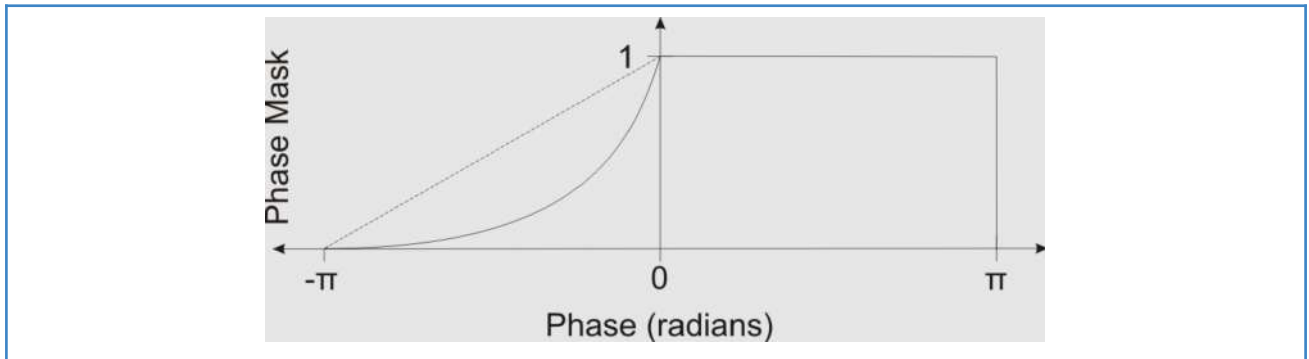


FIGURE 8 : Schéma représentant la création du masque de phase (27)

Ce masque est ensuite **multiplié pour être combiné à l'imagerie de magnitude** afin d'obtenir le meilleur contraste sur bruit (x4 sur l'article de référence de 2004 (24)). Des représentations en minimum intensity projection (mIP) de 8-10 mm d'épaisseur de coupe sont aussi habituellement créées pour une meilleure étude vasculaire. Toutes ces étapes sont résumées dans la figure 9.

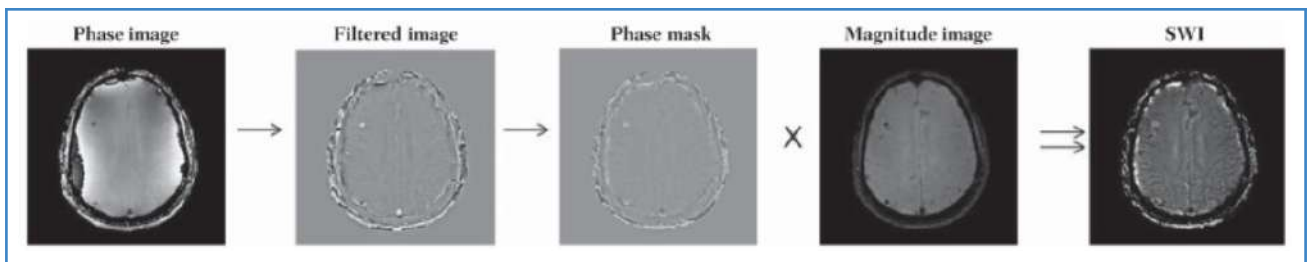


FIGURE 9 - Représentation des différentes étapes de post-traitement de la séquence SWI (28)

1.2.1.5. Détection des microsaignements chroniques en imagerie

La détection des microsaignements augmente en même temps que la majoration du phénomène de susceptibilité magnétique (24) (29) c'est à dire dans l'ordre croissant :

- quand on passe d'une séquence fast spin echo (FSE), à une séquence spin echo (SE), à une séquence écho de gradient (GRE).
- quand on passe d'une séquence T1, à une séquence T2, à une séquence T2*
- quand on passe d'un TE court à un TE long.

- quand on passe d'un bas champ (1.5T) à haut champ (3T) (30). En effet, ΔB est dépendant de B_0 (voir formule précédente).

En dehors de la majoration de la susceptibilité magnétique, la montée en champ magnétique s'accompagne aussi d'une accentuation de la différence entre les populations de spins parallèles et antiparallèles selon la distribution de Boltzmann. De fait, le rapport signal / bruit suit une relation linéaire avec la valeur du champ B_0 : il est théoriquement deux fois plus élevé à 3T qu'à 1,5 T. (Figure 10)

$$\frac{N_{up}}{N_{down}} = e^{\left(\frac{\Delta\epsilon}{kT}\right)} = e^{\left(\frac{\gamma\hbar B_0}{kT}\right)} \approx 1 + \frac{\gamma\hbar}{kT} \cdot B_0$$

FIGURE 10 : Formule de la distribution de Boltzmann

L'augmentation de la résolution spatiale vient aussi améliorer la détection des microsaignements (29), tout comme la réalisation de séquences 3D avec diminution de l'épaisseur de coupe (31).

La séquence SWI serait aussi plus sensible que la séquence T_2^* pour la détection des microsaignements (32) (33).

1.2.2. Classifications en recherche clinique

Plusieurs classifications ont été proposées dans la littérature pour l'étude de la distribution des microsaignements chroniques intracérébraux.

- **MARS (Microbleed Anatomic Rating Scale)**

C'est une échelle de notation validée et utilisée pour quantifier la charge et analyser la distribution des microsaignements cérébraux en IRM avec une bonne concordance inter-évaluateurs et intra-évaluateur. Elle a été développée afin de fournir une méthode normalisée et fiable d'évaluation des microsaignements cérébraux, souvent difficile à quantifier en IRM. La segmentation anatomique est prédéfinie et le nombre de microsaignements sont répertoriés pour chaque segment à droite et à gauche (Figure 11). Les microsaignements sont classés comme "définis" ou "possible" en fonction du degré de certitude des évaluateurs (*voir diagnostics différentiels*). (34)

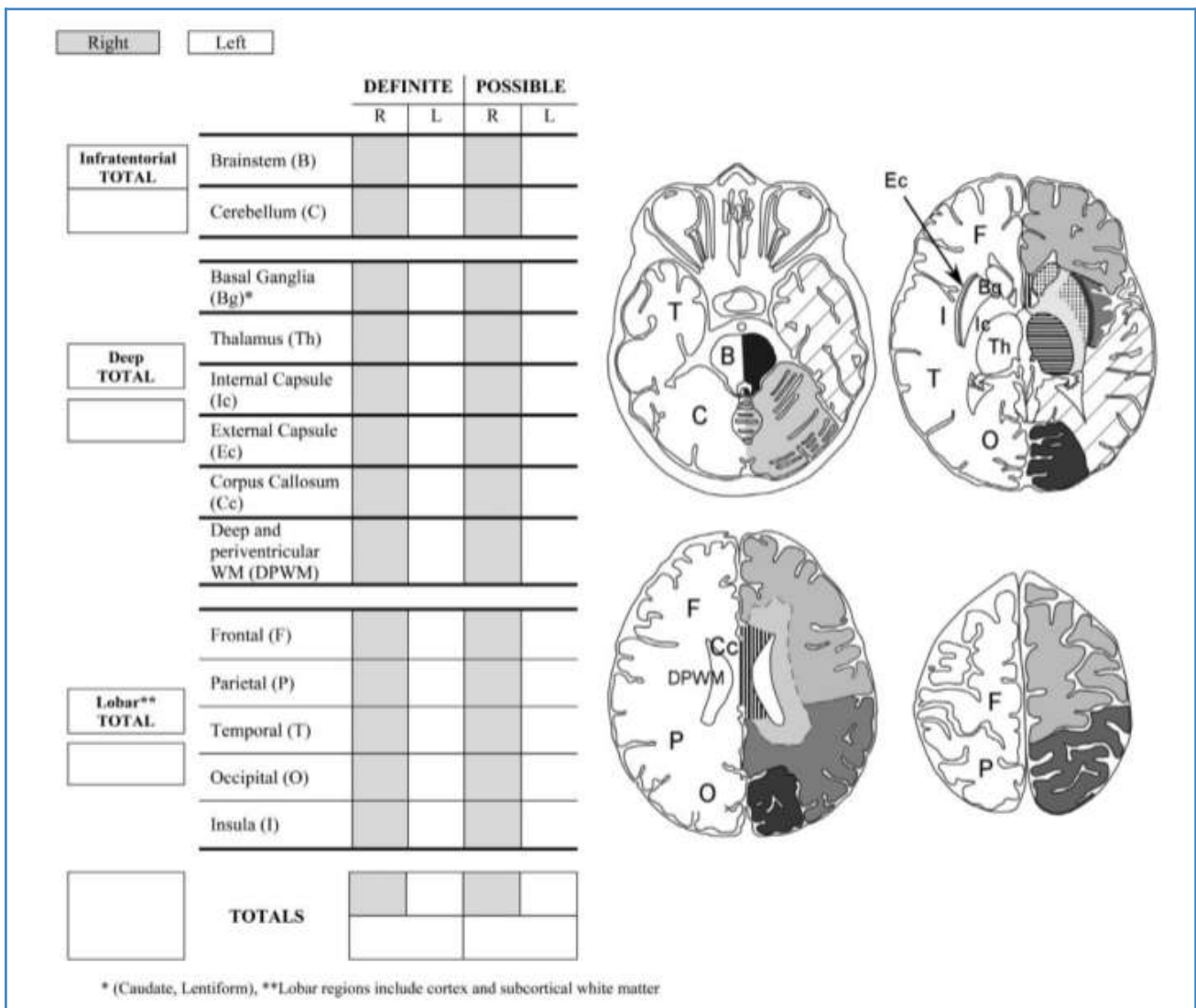


FIGURE 11 : Echelle MARS de quantification des microsaignements chroniques cérébraux (34)

- **BOMBS (Brain Observer Microbleed Scale)**

Cette échelle a été mise en place pour réduire au minimum la variation de l'évaluation des microsaignements par les différents observateurs (Figure 12). Elle a prouvé une amélioration de la concordance des évaluateurs notamment dans les localisations les plus sujettes aux désaccords (localisations lobaire, profonde ou dans la fosse postérieure). (35)

Date of MRI ___ / ___ / ___ Date of birth ___ / ___ / ___ Study ID _____

Are there any BMBs* ? No → Stop

Yes → Are there 1-2 BMBs? Yes → [Beware common BMB rating problems:]

No → Uncertain about any BMBs? Yes → [Beware common BMB rating problems:]

No → Rate

Beware common BMB rating problems:

- Flow voids in small cortical vessels [check T2/FLAIR]
- Hypointensity at site of deep perforators from proximal MCA
- Symmetrical hypointensity in globi pallidi [check CT: calcium?]
- Rate as 'uncertain' if pale or in a position susceptible to partial volume effects [adjacent to petrous temporal bone or orbit]
- Beware rating only 1 or 2 BMBs <5mm ['uncertain' if in doubt]

	Right		Left	
	Certain	Uncertain	Certain	Uncertain
► Cortex / grey-white junction¹				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Subcortical white matter²				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Basal ganglia grey matter³				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Internal and external capsule				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Thalamus				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Brainstem				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
► Cerebellum				
Number of BMBs <5mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Number of BMBs 5-10mm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

* Small, homogeneous, round foci of low signal intensity on T2*-weighted images of less than 10 mm in diameter. Low signal on T2* within infarcts or haemorrhagic strokes are not counted as BMBs.
¹ Includes subcortical BMBs that touch the grey-white matter junction.
² Includes periventricular white matter and deep portions of the centrum semiovale.
³ Caudate and lentiform nuclei.

FIGURE 12 - Échelle BOMBS de quantification des microsaignements chroniques cérébraux (35)

1.2.3. Diagnostics différentiels en imagerie

Il est important de différencier les microsaignements cérébraux d'autres lésions hypointenses observées en séquence écho de gradient ou en séquence de susceptibilité magnétique.

Les dépôts calciques ou ferriques donnent lieu à des hypointensités similaires, mais leur localisation au sein des noyaux gris centraux, de la glande pinéale, des plexus choroïdes et leur densité élevée en scanner rattrapent aisément le diagnostic.

Les vaisseaux piaux peuvent également apparaître en hyposignal, mais continus et linéaires sur plusieurs coupes alors que le microsaignement est par définition focal, non continu et arrondi. Les microdissections artériolaires ou les microanévrismes et les effets de coupes peuvent cependant induire des erreurs d'interprétation.

Les cavernomes multiples (type IV de la classification de Zabramski) sont d'autres causes fréquentes d'erreurs de diagnostic, notamment dans les contextes post-radiques.

Les micrométastases hémorragiques (mélanome, carcinome rénal, choriocarcinome, carcinome thyroïdien) peuvent être confondues avec des microsaignements. Cependant, l'oedème périlésionnel et le rehaussement lésionnel après injection doivent remettre en cause le diagnostic. De plus, il existe un hypersignal T1 en lien avec la mélanine dans les métastases cérébrales de mélanome. (36)

1.2.4. Implications cliniques et thérapeutiques

La leucoaraïose et les infarctus lacunaires seraient significativement associés à la présence et au nombre de microsaignements chroniques et suggèrent donc être un marqueur de sévérité de la microangiopathie sous-jacente (37).

Le nombre de microsaignements serait associé à un risque de récurrence hémorragique chez les patients avec antécédents d'hémorragie lobaire (38). Aussi, les microsaignements pourraient être un marqueur prédictif de risque hémorragique chez les patients avec antécédents d'infarctus cérébral (39). Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, ils pourraient suggérer une majoration du risque d'hémorragie intracérébrale (46).

Dans le cadre d'accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'administration d'une thrombolyse intraveineuse concomitante à la présence de microsaignements n'augmenterait pas le risque hémorragique ou le risque de transformation hémorragique secondaire de la zone infarctée (40).

Les microsaignements pourraient aussi avoir une influence sur le déclin cognitif (41), notamment sur les fonctions exécutives (42). Leur prévalence est d'environ 21% chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (43) et d'environ 20% chez les patients présentant un "mild cognitive impairment" (44).

Enfin, la présence de multiples microsaignements chroniques serait un marqueur prédictif de mortalité indépendant chez les patients âgés (45).

1.3. Principales maladies pourvoyeuses de microsaignements cérébraux

1.3.1. Angiopathie amyloïde cérébrale (AAC)

L'AAC résulte de l'accumulation de dépôts amyloïdes dans la média et l'adventice des vaisseaux corticaux et leptoméningés, entraînant une fragilité vasculaire et aboutissant à une extravasation de produits dérivés sanguins et à la création de microsaignements chroniques, d'hémosidérose corticale mais aussi d'hématomes intracérébraux de prédominance lobaire.

Il s'agit en fait d'une famille de maladies en fonction de la composition du peptide amyloïde. La majorité des formes d'AAC se composent du peptide A β -40 (47).

On distingue les formes primaires idiopathiques des formes secondaires (dialyse, carcinome médullaire de la thyroïde, diabète de type II).

La majorité des cas diagnostiqués sont asymptomatiques. La maladie est également fortement associée à la maladie d'Alzheimer (48).

La prévalence de cette maladie augmente avec l'âge : exceptionnelle avant 55 ans, passant de 2,3% chez les patients de 65 à 74 ans, à 8 % de 75 à 84 ans et à 12 % au-delà de 85 ans (résultats d'autopsie) (49).

L'AAC représente la seconde cause d'hémorragie cérébrale après la microangiopathie hypertensive. Une AAC peut néanmoins coexister avec une angiopathie hypertensive.

Il semble également que la proportion des hémorragies cérébrales liées à l'AAC soit en forte augmentation au cours des trente dernières années de par :

- un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle (réduisant la part des hémorragies liées à la microangiopathie hypertensive).
- le vieillissement de la population.
- le recours de plus en plus fréquent aux anticoagulants et antiagrégants plaquettaires. (50)

Malgré une topographie lobaire prédominante, les localisations **pariétales et occipitales** seraient particulièrement évocatrices d'AAC (51). L'atteinte **cérébelleuse** (vermis, cortex) serait aussi classique (52).

La figure 13 représente la répartition typique des microsaignements lobaires dans l'AAC.

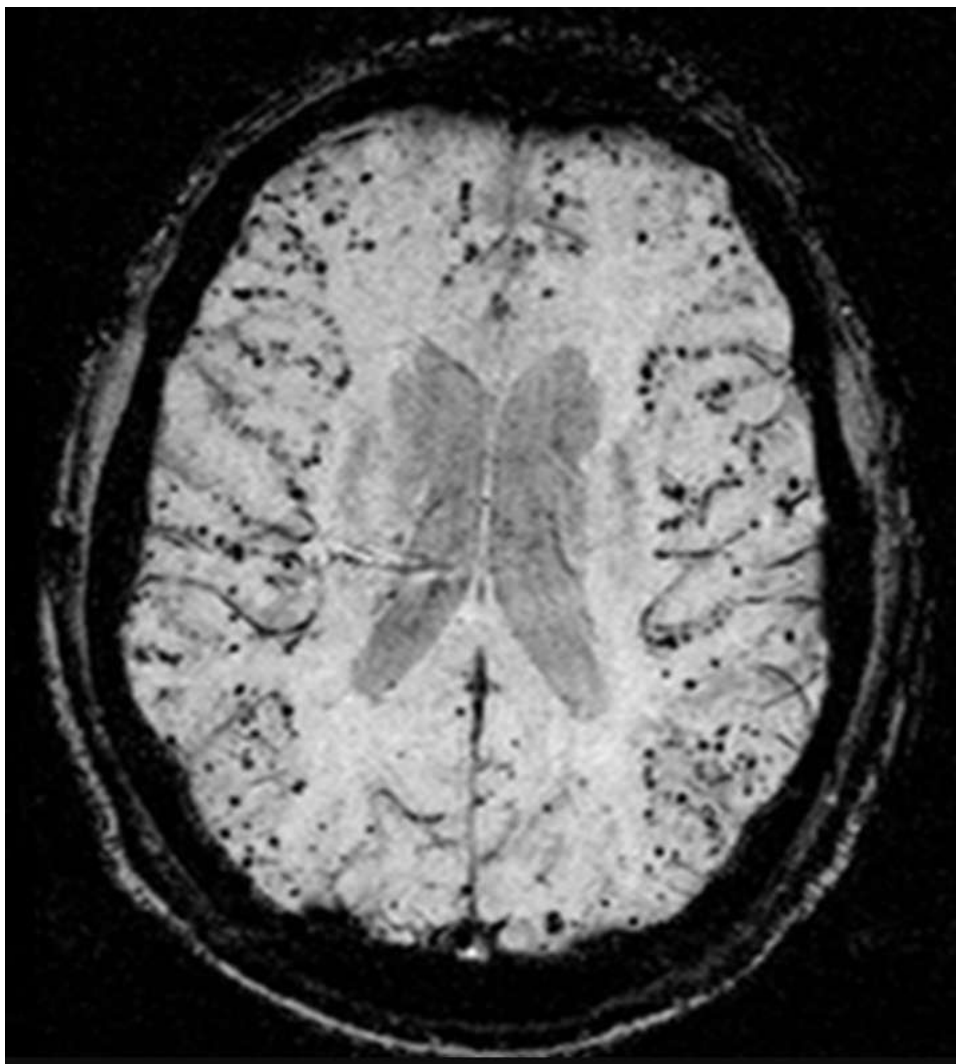


FIGURE 13 : Microsaignements chroniques lobaires évocateurs d'AAC

Les manifestations cliniques les plus fréquentes regroupent donc les lésions hémorragiques cérébrales (hématome, hémorragie ou microsaignements chroniques), les troubles neurologiques transitoires (“amyloid spells”) et les troubles cognitifs, difficile à distinguer des troubles cognitifs liés à la maladie d’Alzheimer lors de la coexistence des maladies.

Des formes moins fréquentes d’AAC ont été décrites en imagerie :

-AAC de forme inflammatoire (figure 14) : inflammation des espaces périvasculaires, parfois un rehaussement leptoméningé et souvent un oedème vasogénique intra-parenchymateux pouvant parfois mimer un gliome infiltrant . Les microsaignements seraient aussi plus nombreux que dans les formes non inflammatoires (53).

-amyloïdome (figure 15) : syndrome de masse nodulaire se rehaussant après injection de produit de contraste généralement centré sur la substance blanche avec topographie périventriculaire et oedème vasogénique (48) (54).

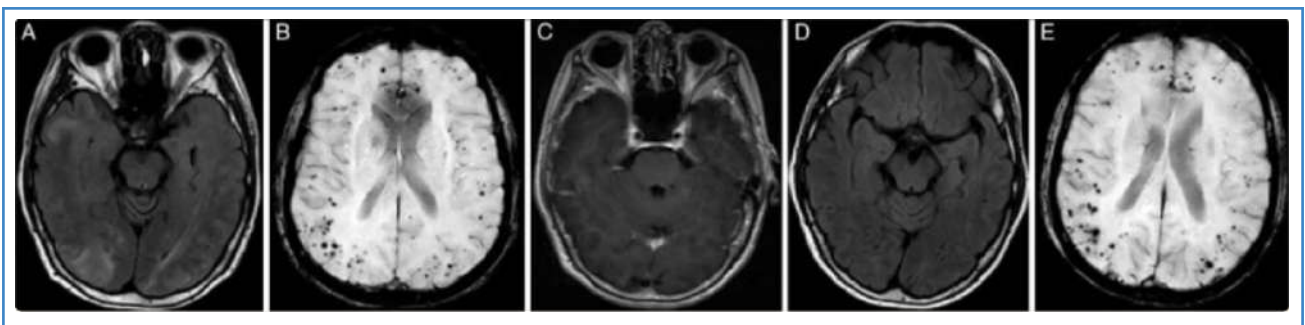


FIGURE 14 : Exemple d’angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire (53) (Wu. J, 2021)

A - Hypersignal flair confluent de la substance blanche pariéto-occipitale droite

B - Microsaignements de disposition strictement lobaire

C - Absence de rehaussement pachyméningé ou leptoméningé décelable après injection.

D - Régression de l’hypersignal flair pariéto-occipital après traitement par corticoïdes

E - Pas de modification notable des microsaignements après traitement.

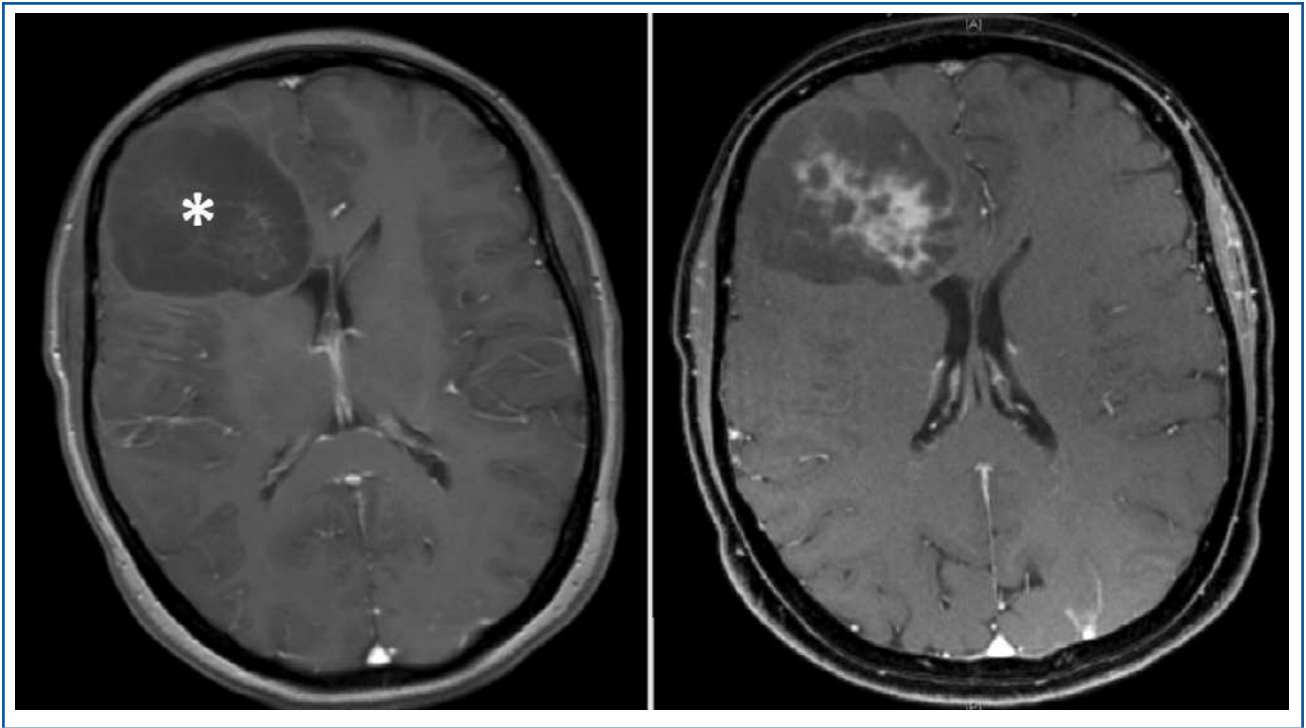


FIGURE 15 : Exemple d'amyloïdome cérébral (54) (Heß. K, 2018)

A droite : syndrome de masse frontal droit sur une séquence T1

A gauche : la lésion présente un rehaussement hétérogène après injection de produit de contraste

Critères diagnostiques de Boston :

Le diagnostic de l'AAC se fonde sur les critères de Boston introduits en 1995 (55), modifiés en 2010 (56) puis en 2022 (57) (figure 16). Ils permettent de classer les patients en fonction du degré de probabilité du diagnostic tout en rappelant que le diagnostic de **certitude** de l'angiopathie amyloïde **se fait uniquement en post-mortem sur l'autopsie**. Les modifications de 2010 ont eu pour effet de renforcer les lésions d'hémorragie corticale comme évocatrices du diagnostic d'AAC. (56), celles de 2022 ont été proposées afin d'inclure les lésions de la substance blanche comme les hyperintensités multifocales de la substance blanche profonde et la présence d'espaces périvasculaires dans les centres-semi ovales (57).

CRITÈRES DE BOSTON MODIFIÉS 2.0 (2022)		
1. AAC définie	Examen autopsique cérébral	<ul style="list-style-type: none"> - Présentation clinique par hémorragie intracérébrale spontanée <u>ou</u> épisodes neurologiques focaux transitoires <u>ou</u> une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité <u>ou</u> un déficit cognitif <u>ou</u> une démence. - AAC sévère avec vasculopathie sur les prélèvements. - Absence d'autre lésion diagnostique
2. AAC probable avec preuves anatomo-pathologiques	Données cliniques + Prélèvements tissulaires (hématome évacué, biopsie corticale)	<ul style="list-style-type: none"> - Présentation clinique par hémorragie intracérébrale spontanée <u>ou</u> épisodes neurologiques focaux transitoires <u>ou</u> une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité <u>ou</u> un déficit cognitif <u>ou</u> une démence - Quelques dépôts amyloïdes dans les parois vasculaires - Absence d'autre lésion diagnostique.
3. AAC probable	Pas de prélèvements	<ul style="list-style-type: none"> - Âge > 50 ans. - Présentation clinique par hémorragie intracérébrale spontanée <u>ou</u> épisodes neurologiques focaux transitoires <u>ou</u> une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité <u>ou</u> un déficit cognitif <u>ou</u> une démence. - Critères IRM : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de : <ul style="list-style-type: none"> - au moins 2 lésions hémorragiques lobaires parmi : hémorragie intracérébrale, micro-saignements, foyers de sidérose superficielle corticale*, hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité* OU - une lésion hémorragique lobaire + une lésion de la substance blanche (> 20 espaces périvasculaires dans un hémisphère ou hyperintensités multifocales de la substance blanche) - Absence de toute lésion hémorragique profonde** et d'autres causes de lésions hémorragiques.
4. AAC possible	Pas de prélèvements	<ul style="list-style-type: none"> - Âge > 50 ans - Présentation clinique par hémorragie intracérébrale spontanée <u>ou</u> épisodes neurologiques focaux transitoires <u>ou</u> une hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité <u>ou</u> un déficit cognitif <u>ou</u> une démence. - Critères IRM : <ul style="list-style-type: none"> - Présence de : <ul style="list-style-type: none"> - une lésion hémorragique lobaire : hémorragie intracérébrale, micro-hémorragies cérébrales ou foyers de sidérose corticale superficielle ou hémorragie sous-arachnoïdienne de convexité OU - une lésion de la substance blanche (multiples espaces périvasculaires dans le centre semi-ovale ou hyperintensités de la substance blanche dans un schéma multi spot) - Absence de toute lésion hémorragique profonde** ET d'autres causes de lésions hémorragiques
<p>*plusieurs foyers focaux distincts sont comptés comme des lésions hémorragiques indépendantes. **une lésion hémorragique du cervelet n'est pas comptée comme lésion hémorragique lobaire ou profonde.</p>		

FIGURE 16 : Critères de Boston modifiés (2022) pour le diagnostic d'AAC (57)

Il faut rappeler ici que les lésions hémorragiques lobaires, corticales ou cortico-sous-corticales comprennent une large variété de lésions (larges, petites, symptomatiques ou asymptomatiques) dont font partie les micro-saignements.

La plupart des études précédemment menées sur les critères de Boston regroupaient principalement des patients ayant présenté un hématome intraparenchymateux lobaire. Il se pourrait que la spécificité des critères de Boston tende à chuter (<90%) lorsqu'il n'y a pas de localisation macro-hémorragique cérébrale et que les lésions hémorragiques lobaires retenues concernent des microsaignements uniquement (58).

Cependant avec la dernière modification en 2022, les nouveaux critères se traduisent factuellement par une majoration de la sensibilité du diagnostic d'AAC par rapport aux anciens critères (passant de 57 à 71%), sans diminution de la spécificité (95%) (57),

1.3.2. Microangiopathie hypertensive

La microangiopathie hypertensive est une forme de maladie des petites artères se traduisant par des remaniements de la paroi des vaisseaux à type d'artériolosclérose, de lipohyalinose et de nécrose fibrinoïde (59).

Bien que seul le phénomène d'hypertension artérielle soit abordé, ces remaniements vasculaires sont aussi favorisés par l'âge, le diabète et les autres facteurs de risques cardiovasculaires. Ils se traduisent par une perte des cellules musculaires lisses de la média, une dégénérescence de la lame élastique interne, une prolifération de fibroblastes et des dépôts fibro-hyalins avec épaissement de la paroi vasculaire et rétrécissement luminal.

L'altération de l'autorégulation du débit sanguin des petits vaisseaux entraîne une réduction du débit sanguin cérébral (CBF) et une hypoperfusion cérébrale chronique (60).

Les manifestations cliniques de cette microangiopathie sont variées et peuvent volontiers coexister :

-l'occlusion complète de la lumière artérielle entraîne une ischémie aiguë dont l'étendue va dépendre de la taille de la branche vasculaire et provoquer un **infarctus lacunaire** (61).

-la sténose critique et l'hypoperfusion impliquant plusieurs artéioles, principalement de la substance blanche profonde conduisent à une ischémie incomplète et à des phénomènes de **leucoaraïose** (62).

-la formation de **microsaignements et de lésions hémorragiques symptomatiques** de par la fragilité vasculaire et les contraintes pariétales de cisaillement ("shear stress") exercées par l'hypertension.

-la **dilatation des espaces périvasculaires de Virchow-Robin** (63) qui serait liée à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. (64).

La localisation des microsaignements est volontiers **profonde et infratentorielle, atteignant notamment les noyaux gris centraux et le thalamus**, bien que des microsaignements lobaires puissent aussi être authentifiés (65) (66). Des microsaignements de disposition typiquement liée à l'hypertension sont présentés dans la figure 17.

En cas de répartition diffuse (lobaire et profonde) des microsaignements, qui est une situation régulière et courante en pratique clinique, une microangiopathie hypertensive reste à évoquer en première hypothèse, la topographie profonde étant atypique pour une angiopathie amyloïde (67).

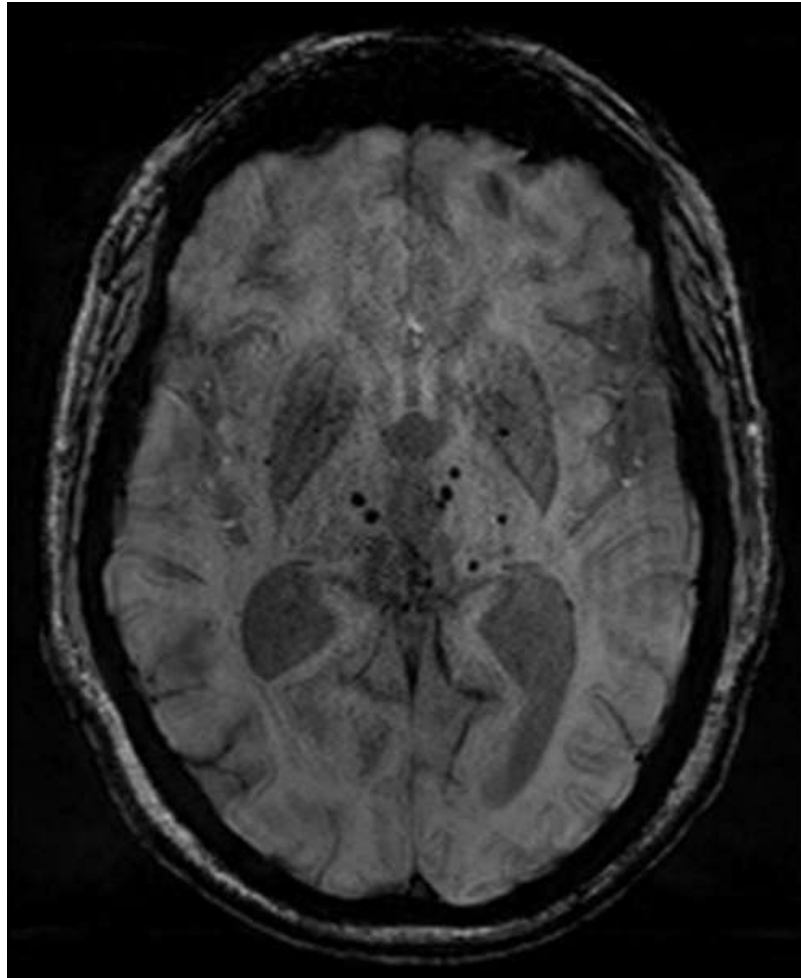


FIGURE 17 : Microsaignements chroniques profonds typiquement évocateurs de microangiopathie hypertensive.

1.3.3. Autres étiologies

D'autres étiologies associées à la présence de microsaignements cérébraux existent dans la littérature scientifique.

Les **lésions axonales diffuses** dans le cadre traumatique se manifestent typiquement par des lésions microhémorragiques de la jonction cortico-sous corticale, du splénium du corps calleux et des capsules internes, engendrées notamment par la force de cisaillement d'un mécanisme d'accélération-décélération et majorée par la différence de densité cellulaire entre substance blanche et grise (68). Les lésions microhémorragiques ont tendance à présenter une disposition radiaire, suivant les espaces périvasculaires (69).

Cependant, le contexte traumatique est rarement négligé lors de l'interprétation radiologique et ces lésions s'associent généralement à d'autres lésions post-traumatiques cérébrales (contusions, hématomes intraparenchymateux, hémorragie sous arachnoïdienne, fractures) et corporelles et n'est donc pas à considérer comme un diagnostic différentiel de micro hémorragie chronique spontanée.

Le **CADASIL** (Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy) peut aussi être responsable de la formation de microsaignements, sans distribution topographique définie. Le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une mutation sur le chromosome 19p13.12 impliquant le gène NOTCH3 et se transmet sur un mode autosomique dominant (70).

En imagerie, les lésions associées aux microsaignements comprennent des hyperintensités T2/Flair confluentes de la substance blanche mais aussi circonscrites aux ganglions de la base, au thalamus et au pont (71). L'atteinte du lobe temporal et notamment des pôles temporaux ainsi que de la capsule externe est classique. Ces atteintes sont corrélées à une microangiopathie cérébrale (non amyloïde et sans athérosclérose) par dépôt de GOM (granular osmiophilic material) et touchent préférentiellement des personnes adultes jeunes (30-50 ans) sans facteur de risque cardio-vasculaire (72). Le déclin cognitif est significativement associée à l'atrophie cérébrale.

D'autres mutations génétiques ont été identifiées comme responsables du développement de microhémorragies cérébrales parmi lesquelles on peut citer la mutation du gène HTRA1 situé sur le chromosome 10q25.3-q26.2 qui régule la formation du facteur de croissance TGF- β impliquée dans l'angiogenèse. Elle est responsable du phénotype **CARASIL** ("Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and

leukoencephalopathy”) (73) qui se transmet sur un mode autosomique récessif et donne une symptomatologie plus sévère que le CADASIL avec AVC ischémiques et démence vasculaire précoce (74). Une autre mutation (c.973C>T) du gène *CTSA* situé sur le chromosome 20q13.12, qui code pour la cathepsine A est, quant à elle, responsable de l’entité **CARASAL** (Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy) (75). La formation de microsaignements dans ces maladies n’est néanmoins pas au premier plan et reste inhabituelle.

La mutation du gène **COLA1** est aussi responsable d’une forme particulière de maladie des petites artères et donc notamment de microsaignements des centres semi-ovales et du tronc cérébral (76).

Les **vascularites cérébrales**, primaires ou secondaires (survenant dans le cadre d’un processus inflammatoire ou infectieux systémique), peuvent contribuer à une fragilité vasculaire et donc à la formation de microsaignements cérébraux (77). Les atteintes cérébrales secondaires dans le cadre d’une maladie de système restent néanmoins beaucoup plus rares par rapport à celles d’autres organes. On citera à titre d’exemple : la granulomatose avec polyangéite, la maladie de Behçet, la périartérite noueuse et les vascularites d’origine infectieuse.

La **maladie de Moya-Moya** est une vascularite d’origine idiopathique (non inflammatoire, non athéromateuse) qui aboutit à la sténose progressive jusqu’à l’occlusion de la portion supraclinoïdienne des artères carotides internes et du polygone de Willis et à la prolifération d’une circulation collatérale de suppléance. Il existe deux pics de prévalence de cette maladie : dans la petite enfance (deux tiers des cas) et vers 30-40 ans (un tiers des cas). Le remodelage vasculaire se fait par prolifération fibro-cellulaire et épaissement intimal. La **néovascularisation compensatoire** (artères lenticulo-striées,

thalamiques perforantes, leptoméningées et piales) démontre plusieurs anomalies histo-pathologiques comme des formations micro-anévrysmales ou des dépôts fibrinoïdes, impliquant une fragilité vasculaire et la formation de microsaignements (78) (79). La distribution n'est pas spécifique mais les lésions microhémorragiques sont rapportées adjacentes à la néo-angiogenèse.

L'**embolie graisseuse**, typiquement lors de fractures osseuses des membres inférieurs ou lors de traitements orthopédiques invasifs, survient par embolisation intravasculaire de lobules graisseux. Les embols peuvent atteindre la circulation cérébrale soit via un foramen ovale perméable avec shunt droite-gauche, soit directement par la circulation pulmonaire, les particules graisseuses déformables ayant la possibilité de s'engager à travers le lit capillaire pulmonaire. L'obstruction artérielle et les réactions biochimiques toxiques engendrées par les acides gras libres sont responsables des principales manifestations décelables en imagerie (80). La distribution lésionnelle préférentielle se trouve dans la substance blanche profonde et sous corticale, les territoires jonctionnels, le corps calleux et les capsules internes. Elle peut associer des lésions punctiformes en hypersignal diffusion et hypersignal T2 par oedème cytotoxique ("starfield pattern") (81) à des microsaignements diffus et monomorphes ("walnut kernel pattern") (82) (83). En dehors du cadre traumatique, plusieurs cas ont été rapportés lors de crises vaso-occlusives drépanocytaires.

La **maladie de Fabry** est une maladie liée à l'X entraînant un trouble de stockage et du métabolisme des glycosphingolipides dû à un déficit en alpha-galactosidase A, une enzyme lysosomale. Cette accumulation de glycosphingolipides entraîne des troubles vasculaires et un risque accru d'accident vasculaire cérébral. En IRM, les manifestations se traduisent par des hyperintensités diffuses de la substance blanche et des

microsaignements(84). La prévalence de microhémorragies est rapportée entre 15 % et 30 % dans les études et semble être plus élevée chez les hommes et chez les patients avec atteinte rénale (85).

De description plus récente, le pattern de CIAM serait aussi pourvoyeur de microsaignements et fait l'objet de notre discussion. Il est donc détaillé dans la partie suivante.

1.4. “Critical illness associated cerebral microbleeds” (CIAM)

1.4.1. Généralités

De manière récente, la communauté scientifique a rapporté en imagerie la caractérisation de microsaignements cérébraux de topographie distincte, différente et spécifique de celles déjà décrites chez certains patients admis en services de soins intensifs ou de réanimation. (86)

La littérature anglophone propose d'harmoniser cette entité radiologique sous le terme de “critical illness associated cerebral microbleeds” (CIAM). Il rassemble de manière hétérogène plusieurs processus pathologiques, ayant en commun d'aboutir à une défaillance multi-viscérale. Plusieurs définitions françaises globalement similaires et établies médicalement pourraient néanmoins s'accorder à ce terme, que ce soit le SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) ou le sepsis en contexte infectieux, jusqu'à l'état de choc provoquant une diminution de la libération tissulaire en oxygène avec inadéquation entre les apports et les besoins viscéraux. Il existe alors un dépassement des mécanismes adaptatifs corporels mis en place (vasoconstriction,

système rénine angiotensine-aldostérone, vasopressine) ce qui mène à un métabolisme cellulaire anaérobie et à la production de lactates.

En définitive, la variété des situations cliniques et des pathologies pouvant aboutir à cet état de “critical illness” complique le diagnostic, qui repose plus sur un faisceau d’arguments que sur une certitude établie.

Ce phénomène a suscité un intérêt croissant depuis 2020, en particulier en raison de la multiplication d’observations de cas similaires lors de la pandémie de Sars-Cov-2. En effet, divers malades infectés et admis en réanimation auraient présenté un pattern et une disposition comparable de microsaignements cérébraux, suggérant une hypothèse physiopathologique identique ou des facteurs étiologiques communs avec les malades non infectés en état critique. Bien que certaines pistes soient déjà débattues dans la littérature, les causes exactes demeurent encore aujourd’hui obscures et restent à démontrer. (87) (88) (89)

1.4.2. Topographie et distribution lésionnelle en imagerie

Le scanner n’est pas une technique d’imagerie assez sensible pour la caractérisation lésionnelle des microsaignements et a donc un intérêt limité dans cette indication, l’IRM avec les séquences de susceptibilité magnétique est l’examen de choix. La topographie lésionnelle concernerait principalement la **substance blanche sous corticale et le corps calleux**. D’autres territoires comme les **péduncules cérébelleux moyens ou les capsules internes** seraient aussi particulièrement vulnérables. (86) Les microsaignements sont typiquement multiples avec une disposition symétrique et bilatérale.

En revanche, plusieurs territoires apparaissent généralement épargnés tels que la substance blanche profonde et périventriculaire, le cortex, les ganglions de la base et les thalami (Figure 18).

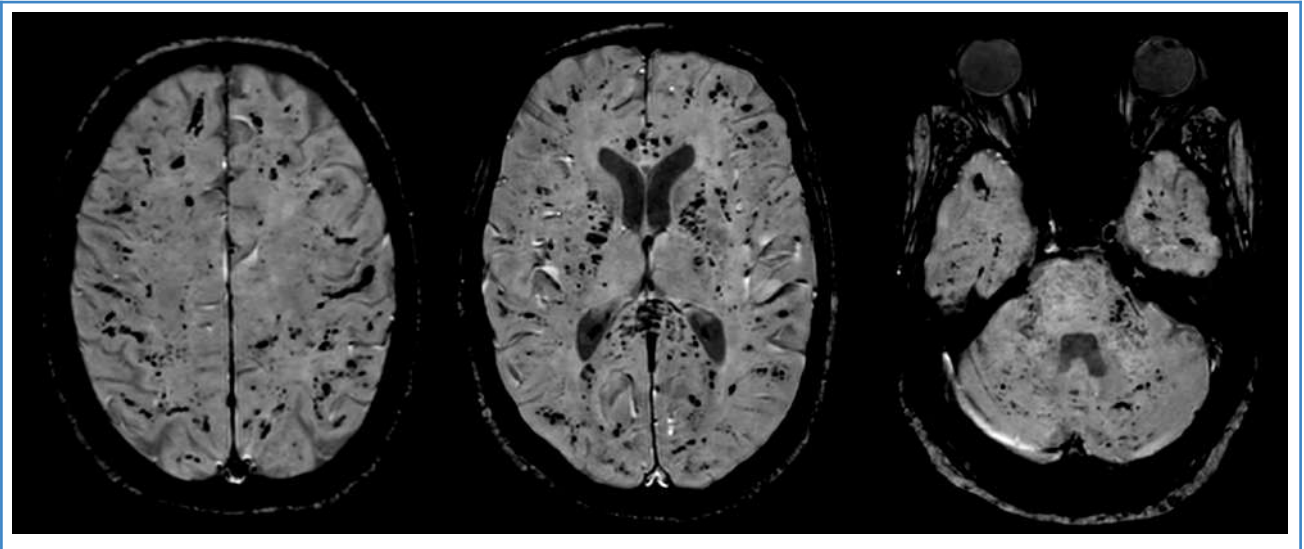


FIGURE 18 : Topographie lésionnelle typique des microsaignements du pattern CIAM avec atteinte du corps calleux, de la jonction cortico-sous-corticale, des capsules internes et des pédoncules cérébelleux moyens. Épargne relative des thalami et des noyaux gris centraux ainsi que de la substance blanche profonde.

1.4.3. Hypothèses étiologiques et physiopathologiques du CIAM

1.4.3.1. Non liées au Sars-Cov-2

Même si plusieurs observations radiologiques avaient déjà eu lieu (90), la première description de ce pattern radiologique sous le terme “CIAM” en 2017 (86) a rapporté 12 cas dans la littérature et souligne plusieurs points. Les patients sont inhabituellement jeunes pour avoir des microsaignements chroniques ; l’atteinte préférentielle du corps calleux est inhabituelle pour une angiopathie amyloïde ; seuls deux des patients avaient un antécédent d’hypertension artérielle ce qui n’était donc pas en faveur d’une microangiopathie hypertensive. Les autres étiologies courantes de microsaignements telles qu’une origine traumatique ou post-radique ont aussi été éliminées.

L'atteinte prédominante du corps calleux à déjà été décrite chez des patients ayant présenté un **oedème cérébral de haute altitude (HACE)** (90) (91). Incidemment, des descriptions semblables ont été rapportées chez des patients ayant présenté un **syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)**, suggérant un dénominateur commun entre toutes ces constatations : **l'hypoxie ou l'hypoxémie.** (90)

D'autres cas ont été rapportés notamment chez des patients ayant bénéficié d'une **ECMO** (92), ou après transplantation pulmonaire **sous tacrolimus** (93).

Une autre piste plausible serait liée à des **réactions inflammatoires systémiques associée à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** aboutissant à des phénomènes de microangiopathie thrombotique et à des manifestations hémorragiques (94). Le diagnostic de la **CIVD** se fait selon plusieurs anomalies biologiques :

- allongement du TCA et diminution du TP
- déficits en facteurs de coagulation (fibrinogène, FII, V, VII, VIII et X)
- thrombopénie
- élévation du taux de D-dimères et autres produits de dégradation de la fibrine.

Plus généralement, bien que le mécanisme soit encore non parfaitement élucidé, tous ces facteurs pourraient participer de près ou de loin à une dérégulation vasculaire et à une endothéliopathie de la barrière hémato-encéphalique, fragilisée et remaniée, à l'origine de l'extravasation d'érythrocytes en dehors du contenant vasculaire et à la formation des microsaignements en imagerie.

1.4.3.2. En cas d'infection à Sars-Cov-2

1.4.3.2.1. Considérations virologiques

On connaît actuellement 7 coronavirus humains : HKU1 , NLC3, OL43, 229E, MERS-Cov, Sars-CoV-1 et Sars-Cov-2. Les 4 premiers sont à l'origine de troubles respiratoires modestes tandis que les 3 derniers (apparus respectivement en 2012, 2002 et 2019) peuvent être à l'origine d'un SDRA.

Les virions de ces coronavirus, grossièrement sphériques, ont leur surface hérissée de spicules ce qui forme une "couronne", d'où leur nom. (95)

Le Sars-Cov-2 est un betacoronavirus à ARN monocaténaire de polarité positive enveloppé. Au sein de cette enveloppe se présentent 4 types de protéines structurales :

-les protéines spike (**S**) responsables de la liaison avec les récepteurs présents sur les cellules cibles pour l'infection.

-les protéines de membrane (**M**) qui possèdent trois segments transmembranaires et confèrent leur structure caractéristique au virus.

-les protéines d'enveloppe (**E**) qui participent à l'assemblage et à la libération des virions en dehors de la cellule infectée.

-les protéines nucléocapsidiques (**N**) qui s'associent avec le matériel génétique viral pour former un complexe ribonucléique. (96)

Le principal récepteur cellulaire utilisé par le virus est l'**enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2)** retrouvée dans divers tissus épithéliaux notamment pulmonaires (pneumocytes de type I et II), digestif (entérocytes), pancréatiques, mais aussi cardiaques, vasculaires (cellules endothéliales et cellules musculaires lisses), rénaux et du SNC (cellules gliales et neurones). (97) (98) (99)

ACE 2 est reconnue par la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 qui initie le processus d'entrée dans la cellule. (100) À la suite de cette liaison, un amorçage et un changement conformationnel de la protéine S par la protéase transmembranaire à sérine 2 (TMPRSS2)

est nécessaire pour que l'enveloppe virale fusionne avec la membrane plasmique cellulaire, libérant l'ARN viral dans la cellule hôte et initiant le processus de réplication virale.

Plusieurs cellules dépourvues d'ACE 2 (comme les lymphocytes T) peuvent néanmoins être infectées par le virus, suggérant des voies de passage alternatives, notamment par les intégrines qui assurent la médiation de la survie, de la prolifération, de la différenciation et de la migration des cellules. Les intégrines sont notamment exprimées dans les voies respiratoires et les cellules endothéliales. Il faut aussi souligner que les intégrines de la famille $\beta 1$ sont étroitement associées à ACE 2. (101)

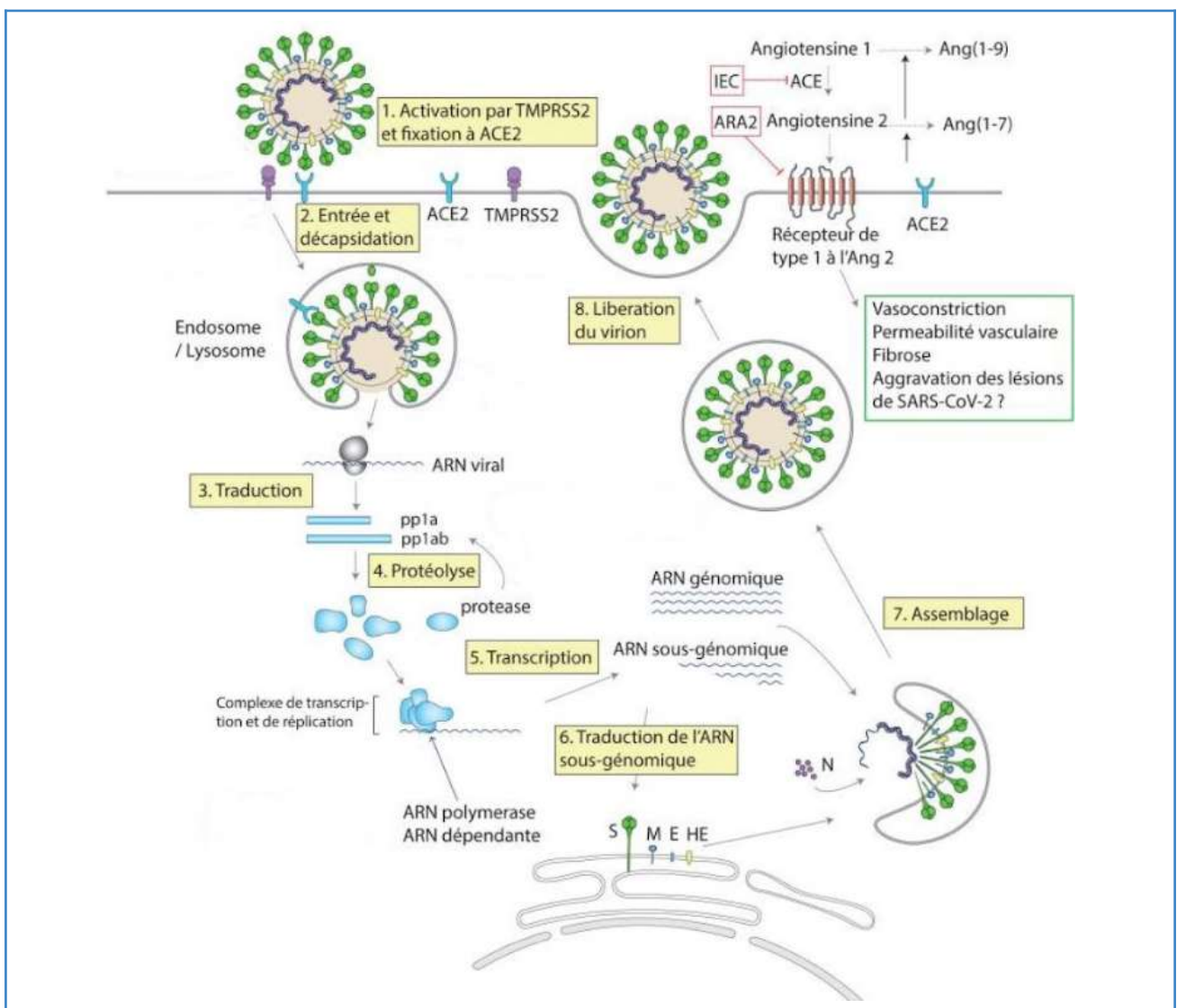


FIGURE 19 : Mécanisme d'invasion cellulaire et de réplication virale du Sars-Cov-2 (102)

1.4.3.2.2. Invasion et lésions du système nerveux central

Bien que le Sars Cov-2 soit connu pour son tropisme respiratoire, plusieurs preuves du neurotropisme du Sars-Cov-2 ont été collectées. Plusieurs voies de dissémination au SNC sont décrites dans la littérature (figure 20) (103) :

- soit par dissémination neuronale rétrograde via les connexions synaptiques. On peut noter que dans ce contexte les projections dendritiques du nerf olfactif au sein des cavités nasales et l'invasion virale par la lame criblée constitueraient un "raccourci".
- soit par voie hématogène, via l'infection des cellules endothéliales et le ralentissement du débit sanguin cérébral dans le contexte d'inflammation.
- soit par voie (g)lymphatique par l'infiltration de leucocytes infectés disséminant directement au sein des cellules gliales qui servent alors de réservoir pour la dissémination virale, en l'absence de dissémination neuronale ou hématogène (104).

Pour mémoire le système glymphatique est l'équivalent lymphatique du système nerveux central qui utilise un système unique de canaux périvasculaires, formés par les cellules astrogliales. (105)

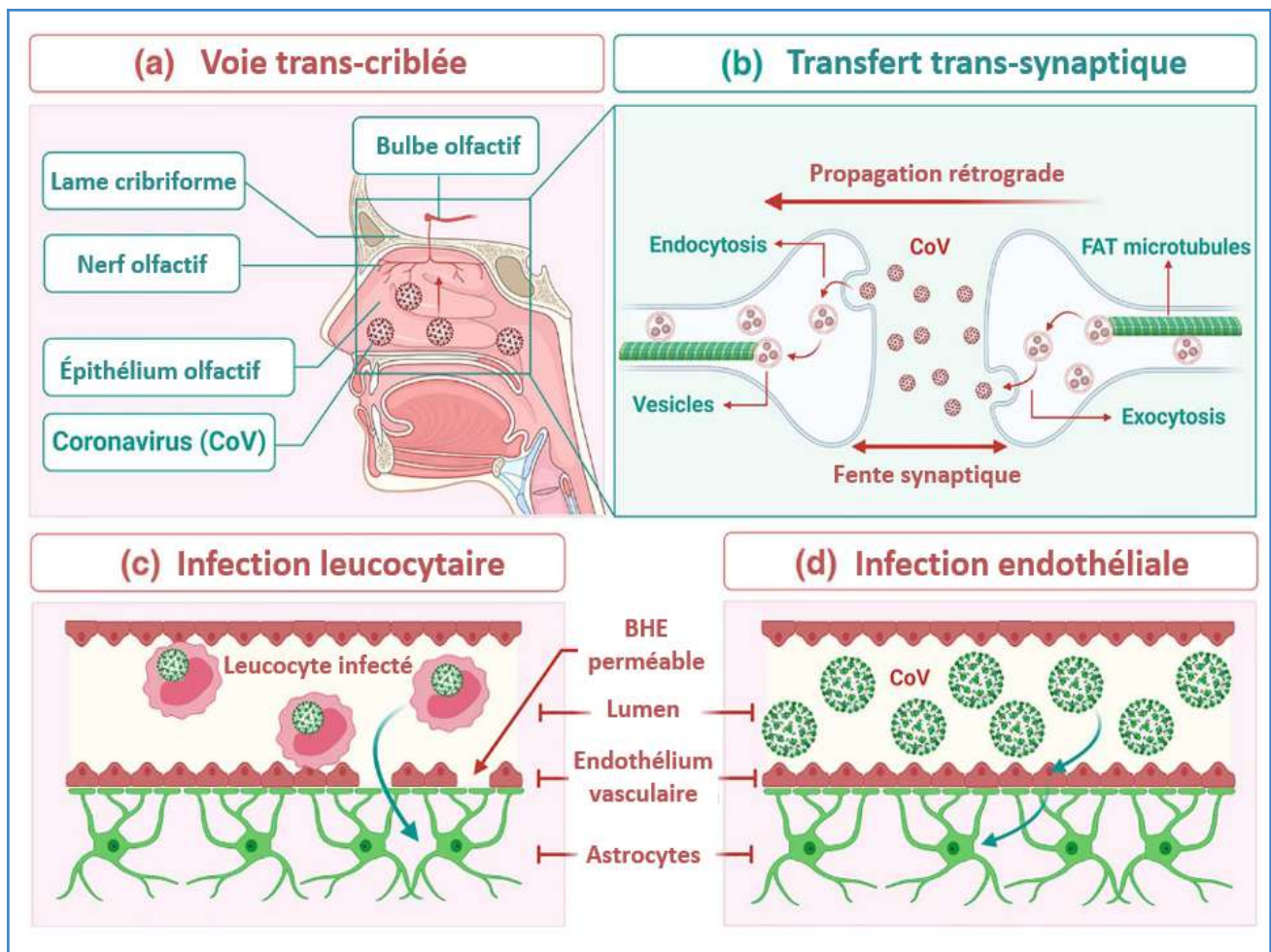


FIGURE 20 : Principales hypothèses physiopathologiques de l'entrée du Sars-Cov-2 au sein du système nerveux central, adapté de Niraj Kumar Jha (2021) (106)

- a) Neurotropisme via le nerf olfactif et la lame criblée.
- b) Neurotropisme par voie neuronale trans-synaptique.
- c) Neurotropisme par infection leucocytaire à travers la barrière hémato-encéphalique.
- d) Neurotropisme par infection des cellules endothéliales.

Les dommages induits par la présence du virus au sein du SNC peuvent être catégorisés selon deux types, directs ou indirects, potentiellement coexistants et synergiques dans leur mécanisme.

Le virus pourrait induire des lésions neurologiques par infection virale **directe**, en dehors de toute réaction auto-immune. Par analogie au Sars-Cov1, les virions et la séquence génomique virale ont été isolés au sein de cellules neuronales lors d'autopsies. L'analyse anatomophologique des tissus cérébraux chez des patients infectés ayant présenté des

symptômes neurologiques a révélé une hyperplasie des cellules gliales et une nécrose de cellules neuronales, sans réaction immunitaire associée (107).

Surtout, le Sars-Cov-2 pourrait avoir des **effets délétères indirects** de par la médiation immunitaire, la neuro-inflammation induite, et par l'hypoxie.

Au départ et comme d'autres virus, l'ARN du Sars-Cov-2 est détecté par les cellules dendritiques et les macrophages ce qui induit la sécrétion d'interférons, de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires. Les chimiokines permettent le recrutement de globules blancs spécifiques à la réponse innée (neutrophiles, monocytes ou lymphocytes Nk) participant à l'induction de la clairance virale, complétée dans un second temps par l'immunité adaptative (lymphocytes T et B). Ce processus est habituellement suffisant dans les formes d'infections asymptomatiques ou légères. (108)

Dans les formes modérées à sévères, la réponse innée est inefficace avec un taux d'interféron significativement bas, puis l'apparition d'une lymphopénie et d'une neutrophilie (109) (110) (111), conséquence d'une cortisolémie majorée (situation de stress corporel intense) (112). Les neutrophiles peuvent lutter contre le virus par phagocytose, par nétose (et majoration de la calprotectine (113)) ou dégranulation de ROS (reactive oxygen species). Ce dernier phénomène bien qu'efficace se révèle être contre productif et à l'origine d'un stress oxydatif chez les patients aux défenses anti-oxydantes amoindries (personnes âgées, contexte d'obésité ou de diabète notamment) (114).

De plus, des niveaux anormalement élevés de cytokines ("orage cytokinique") participent à l'entretien et l'emballement de la réponse immunitaire (TNF alpha, GM-CSF, IL 1,2,4,6,10) possiblement en lien avec l'accumulation d'angiotensine II, entre autres (115) (116). En effet, le rôle physiologique de l'ACE 2 est d'hydrolyser l'angiotensine II (1-8) en

angiotensine (1-7). La protéine S des particules virales, en occupant ACE 2, notamment dans les cellules endothéliales, contribue donc à l'accumulation d'angiotensine II.

Il a été démontré que cette accumulation pourrait entraîner une stimulation des récepteurs AT₁R présents sur les lymphocytes T CD8 (cytotoxiques) et aboutir à la libération de cytokines pouvant, en l'absence de régulation, entraîner un "orage cytokinique" (117) (118) (119). En plus de son effet pro-inflammatoire, l'angiotensine II possède un effet vasoconstricteur, et stimule la sécrétion d'aldostérone (zone glomérulée du cortex surrénalien) à l'origine du maintien de la pression artérielle pendant la réponse immunitaire innée.

Les cascades immunitaires et inflammatoires déclenchées par le neurotropisme du Sars-Cov-2 est résumé dans la figure 21. (120)

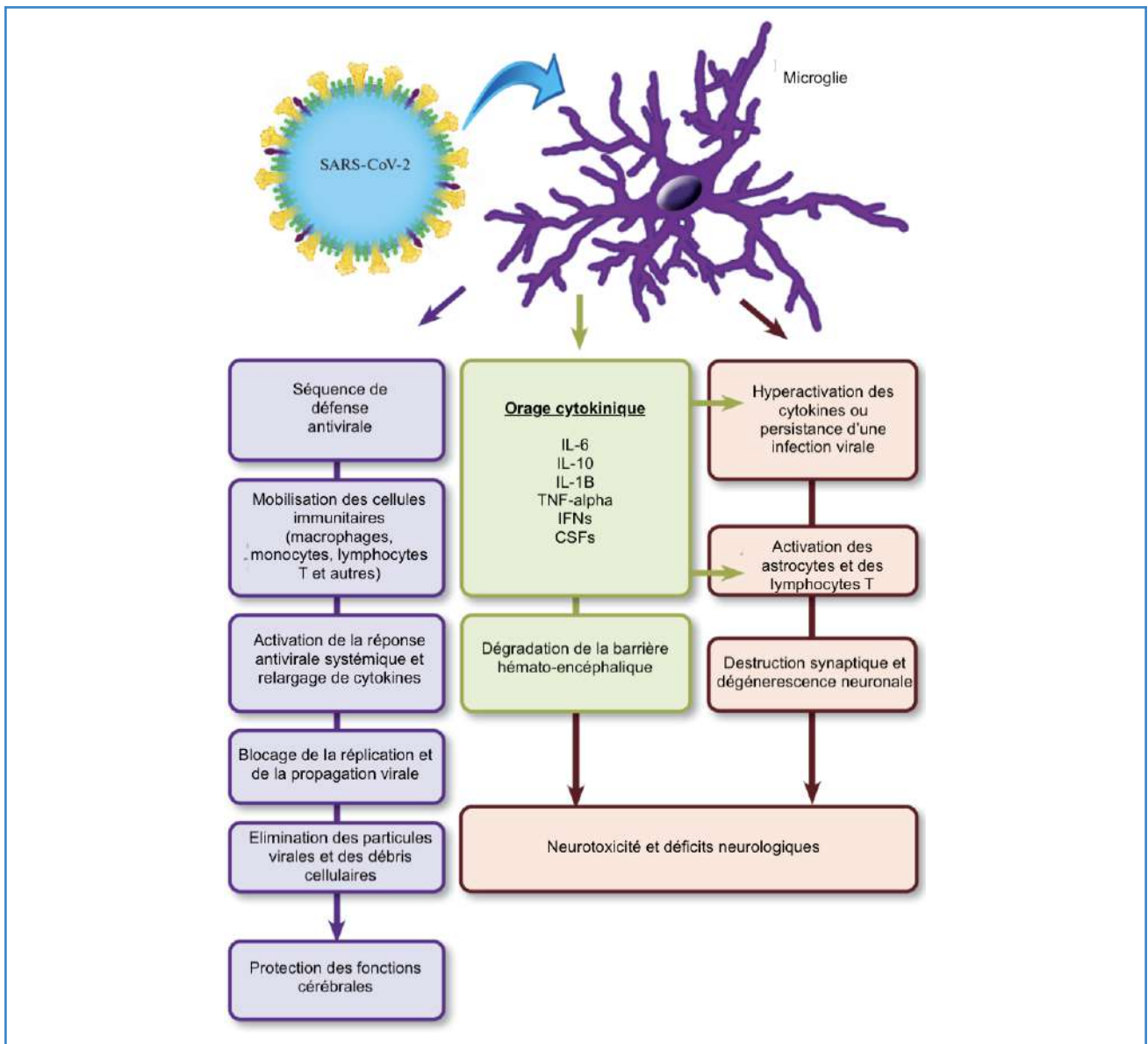


FIGURE 21 : Modélisation des cascades immunitaires et inflammatoires mises en jeu lors de l'infection gliale du Sars-Cov-2 (121)

Les patients infectés présentent donc un environnement pro-inflammatoire et thrombogène en lien avec un dysfonctionnement endothélial cérébral. Biologiquement, il existe une élévation du fibrinogène, des D-dimères, une thrombocytopénie voire dans certains cas une CIVD majorant le risque d'évènements ischémiques ou hémorragiques cérébraux (122). Des thromboses artérielles, particulièrement rares dans les infections virales, ont été répertoriées et semblent liées à la présence d'anticorps lupique (Ac anticardiolipines) évoquant une forme frontrière de SAPL (123) (124). Des ruptures de la

BHE causées par l'inflammation systémique sans charge virologique neurologique ont été suspectées.

1.4.3.2.3. Imagerie des atteintes neurologiques du Sars-Cov-2

De nombreuses études et retours de cas ont permis de faire l'inventaire des principales manifestations neurologiques possibles de l'atteinte virale par le Sars-Cov-2 en neuro-imagerie.

L'incidence globale des manifestations neurologiques chez les patients infectés est néanmoins difficile à obtenir de manière fiable en raison de critères d'inclusion variables entre les différentes études, d'effectifs de cas peu nombreux dans les séries et de nombreuses études observationnelles rétrospectives. On retient cependant que la survenue et la sévérité des complications neurologiques semblent liées à la sévérité de l'infection virale, à la présence de comorbidités et à la survenue d'une défaillance multiviscérale.

L'**infarctus cérébral ischémique** est la manifestation neurologique la plus fréquemment rapportée. La majorité des lésions ischémiques concerne un territoire artériel cérébral systématisé (occlusion sylvienne ou carotidienne interne) ou un territoire jonctionnel. Plus rarement, des lésions ischémiques pluri-territoriales sont décrites. Les infarctus ont tendance à être globalement sévères avec un score NIHSS élevé (125) (126). Le délai moyen entre l'infection et la survenue de l'infarctus est d'environ 9 jours (127).

Environ 20% des AVC en contexte d'infection Sars-Cov-2 sont **hémorragiques**. Plusieurs hypothèses ont incriminé l'entrée du virus via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine modifiant alors la régulation de la pression artérielle, et la survenue d'hématomes intraparenchymateux. Les localisations macrohémorragiques sont le plus

souvent lobaires et corticales. La mise en place de traitements anticoagulants par héparine chez les patients infectés avec environnement prothrombogène pourrait précipiter la survenue ou l'extension de lésions hémorragiques avec pronostic défavorable (128).

Une majoration de la survenue de **thromboses veineuses cérébrales** (TVC) a été attribuée au virus (129). Les veines cérébrales profondes, les veines corticales et les sinus duraux peuvent être touchés. Comme chez les patients non infectés, l'atteinte du sinus sagittal supérieur reste la plus fréquente. Plusieurs études ont notamment rapporté des cas de TVC dans le cadre d'événements indésirables de type syndrome thrombocytopénique thrombotique post-vaccination avec activation anormale des cascades de coagulation (vaccin ChAdOx1nCoV-19 d'AstraZeneca), sans majoration du risque global de thrombo-embolie veineuse (130) (131). Le risque de thrombose veineuse cérébrale reste 32 fois plus élevé après infection Sars-Cov-2 qu'après vaccination par ARNm (132). Dans de rares cas, une thrombose concomitante artérielle et veineuse a été décrite. Le taux de mortalité est d'environ 70% contre 4-8% dans les cas indemnes d'infection ce qui serait dû en particulier à l'atteinte plus fréquente des veines cérébrales profondes.

D'autres atteintes neuroradiologiques ont été plusieurs fois décrites mais ne seront pas traitées ici. On pourra citer quelques exemples comme des cas de PRES (Posterior reversible encephalopathy syndrome) (133), de leucoencéphalopathie démyélinisante, d'ADEM (134), d'encéphalopathie nécrosante aiguë, des atteintes transitoires du corps calleux (CLOCCS) (135), une hypertrophie des bulbes olfactifs relative aux épisodes d'anosmie (136), voire une atrophie séquellaire sur anosmie persistante (137).

1.5. Objectifs principaux et secondaires

Bien que la topographie des microsaignements cérébraux du phénomène CIAM ait déjà été étudiée dans la littérature récente, la comparaison de la profusion et de la distribution n'a jamais été comparée aux autres patterns connus et existants de microsaignements retrouvés en pratique courante, notamment l'angiopathie amyloïde et la microangiopathie hypertensive.

L'**objectif principal** de notre étude est donc d'évaluer si la charge lésionnelle et la répartition des microsaignements chez les patients présentant un pattern CIAM en IRM diffère significativement de celle des autres pathologies donnant lieu à des microsaignements cérébraux.

Les **objectifs secondaires** sont de définir d'éventuels facteurs de risques clinico-biologiques associés au développement de ce pattern et de décrire un ou plusieurs arguments en imagerie pour orienter vers ce pattern.

2. Matériels et méthodes

Nous proposons une étude rétrospective monocentrique au CHU de Lille, de type observationnelle analytique et descriptive.

Pour le groupe de référence, une recherche de patients présentant des lésions s'intégrant dans le cadre d'un CIAM a été effectuée dans la base de données du PACS du CHU de Lille entre mai 2014 et avril 2021 via le serveur Illuminate par utilisation des mots clés :

- "*microbleeds*"
- "*microsaignements*"
- "*microangiopathie*"

Les patients inclus avaient effectué un séjour en réanimation et présentaient des microsaignements du corps calleux (comme chez les patients avec HACE). Nous avons exclu les patients qui présentaient une origine traumatique aux microsaignements. Au total, 22 patients diagnostiqués avec un CIAM en imagerie qui remplissaient ces critères ont été retrouvés. Les résumés cliniques des demandes d'IRM cérébrale ont été collectés (voir Annexe).

Ce groupe a été comparé à deux autres : un groupe de 24 patients ayant présenté une angiopathie amyloïde (sélectionnés entre 2018 et 2023) et un groupe de 22 patients ayant présenté une angiopathie hypertensive (sélectionnés entre 2013 et 2021).

Ces patients ont été sélectionnés aléatoirement à l'aide du moteur de recherche *Illuminate* indexé sur les comptes rendus des examens d'IRM du PACS du CHU de Lille via les mots-clés suivants :

- "*angiopathie amyloïde*"
- "*critères de Boston*"
- "*angiopathie hypertensive*"
- "*hypertension*" & "*microsaignements*"
- "*hypertension*" & "*microbleeds*"
- "*maladie des petits vaisseaux*" & "*microsaignements*"

Pour chaque compte rendu d'imagerie concluant à un pattern d'angiopathie amyloïde, le compte rendu d'hospitalisation ou de consultation a été étudié et devait conclure à une angiopathie amyloïde "probable" selon les critères de Boston modifiés (incluant l'absence d'autre diagnostic différentiel plus probable).

Pour chaque compte rendu d'imagerie concluant à un pattern d'angiopathie hypertensive, le compte rendu d'hospitalisation ou de consultation devait conclure à l'absence de diagnostic différentiel plus probable.

Les patients présentant des arguments cliniques ou en imagerie évocateurs d'une angiopathie mixte (amyloïde associée à une angiopathie hypertensive) ou indéterminée n'ont pas été retenus.

Les patients pour lesquels subsistait un désaccord clinico-radiologique n'ont pas été retenus.

La répartition des microsaignements cérébraux a ensuite été évaluée à partir d'une échelle de cotation des microsaignements inspirée de la "MARS". La segmentation des IRM a été conservée selon les 13 territoires mentionnés à savoir : infratentorial (2 zones : tronc cérébral, cervelet), profond (6 zones : ganglions de la base, thalamus, capsule interne, capsule externe, corps calleux, substance blanche profonde et périventriculaire) ou lobaire (5 zones : lobe frontal, pariétal, temporal, occipital, insula). Toujours d'après cette échelle, toute atteinte corticale, juxta-corticale ou sous corticale était considérée comme une atteinte lobaire (y compris les fibres en U sous corticales) (34).

Certaines caractéristiques de l'échelle ont été modifiées :

-la caractérisation des microsaignements en tant que "certain " ou "possible" a été supprimée par souci de simplification.

-la cotation a été effectuée de façon semi-quantitative (0 = pas de microsaignements , 1 = < 5 , 2 = 5-10 , 3 = 10-20 , 4 = > 20). En effet, devant la diffusion des techniques et l'amélioration de la sensibilité de détection en IRM grâce aux séquences SWI depuis la création de la MARS (2009), la quantification des microsaignements en valeur absolue

semblait peu fiable et non pertinente au vu de la profusion lésionnelle présente chez certains patients (Figure 22).

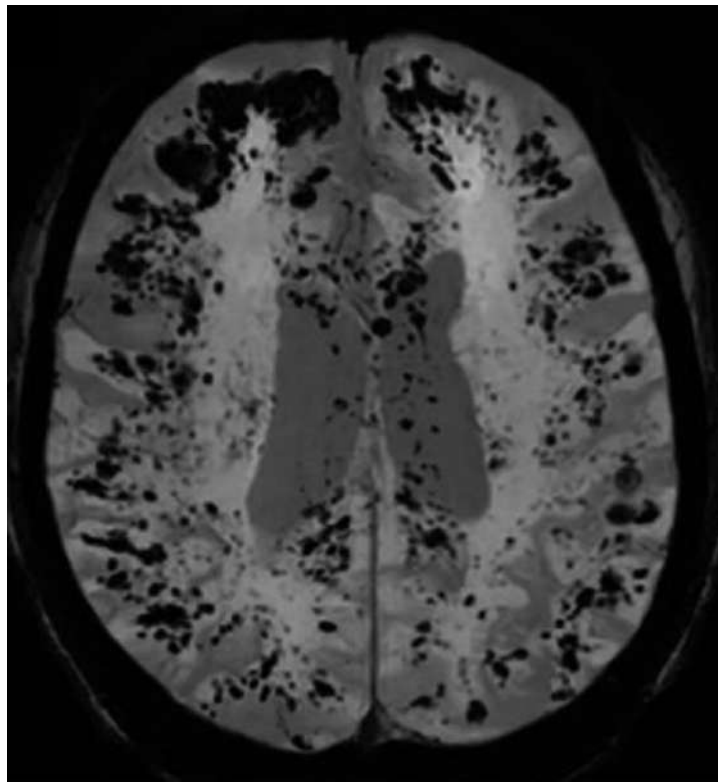


FIGURE 22 : Exemple de séquence SWI haute résolution illustrant la complexité à quantifier les microsaignements en valeur absolue de manière fiable chez une patiente de 55 ans ayant présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë dans les suites d'une chirurgie abdominale (138)

L'atteinte des 13 territoires cérébraux selon la MARS a été chiffrée par calcul de la moyenne des scores de microsaignements par groupe de patients et par territoire (entre 0 et 4). Des cartes thermiques (*heatmaps*) ont été générées pour faciliter la représentation visuelle de la vulnérabilité des différents territoires et favoriser la comparaison des différents patterns.

La quantification globale des microsaignements a été évaluée par calcul de la somme totale des scores semi-quantitatifs (de 0 à 4 à droite + de 0 à 4 à gauche) des 13 territoires évalués par la MARS, soit un score maximal de 104 (8x13) pour chaque

patient. La somme des scores totaux des différents patients a ensuite été moyennée par le nombre de patients présents dans chaque groupe.

Il s'agit donc au final d'un indicateur représentatif de la quantité moyenne de microsaignements qui autorise la comparaison entre les trois groupes.

La quantification de microsaignements pour chaque regroupement territorial (infratentorial, profond, et lobaire) a été réalisée selon le même procédé.

La comparaison de la quantité totale de microsaignements entre les groupes ainsi que selon les regroupements territoriaux (infratentoriels, profonds et lobaires) a été établie à l'aide d'un test de Student.

La comparaison de la répartition des microsaignements selon les regroupements territoriaux infratentoriels, profonds et lobaires a été évaluée à l'aide d'un test de Chi-2.

Dans le cas où il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des microsaignements selon les regroupements territoriaux, l'analyse a été répétée pour certains territoires de manière plus détaillée et selon le même procédé.

La distribution anatomique lésionnelle de certains territoires considérés comme vulnérables dans le cadre des CIAM dans la littérature a été précisée : pour les territoires lobaires et le cervelet, la prédominance des microsaignements au sein respectivement de la région juxta-corticale et des pédoncules cérébelleux moyens, a été évaluée de façon binaire (oui/non).

Pour tous les patients, la présence de lésions associées (lésion ischémique, hématorne intraparenchymateux ou hémorragie corticale) a été répertoriée selon leur localisation lobaire, profonde ou infratentorielle. La leucopathie vasculaire a aussi été répertoriée

selon le grade de Fazekas. La somme des scores de Fazekas (de 0 à 3 pour la substance blanche périventriculaire et de 0 à 3 pour la substance blanche profonde) a été calculée pour chaque patient, puis pour tous les patients de chaque groupe. Un score moyen de Fazekas a ainsi été attribué à chaque groupe et les comparaisons de moyennes ont été effectuées à l'aide d'un test de Student.

La comparaison de la proportion de lésions associées entre chaque groupe a été réalisée à l'aide d'un test de chi-2 (ou d'un test exact de Fisher lorsque les effectifs ne le permettaient pas).

Les caractéristiques générales (sexe, âge) et les facteurs de risques cardiovasculaires principaux (hypertension artérielle, diabète, tabac, dyslipidémie) ainsi que l'insuffisance rénale chronique ont été répertoriés pour chaque patient de chaque groupe. Les complications aiguës et événements réanimatoires (insuffisance rénale aiguë, infection à Sars-Cov-2, épisode d'hypoxie, syndrome de détresse respiratoire aiguë, troubles de la coagulation) ont été répertoriés uniquement pour les patients du groupe CIAM. L'infection à Sars-Cov-2 devait être prouvée par PCR nasopharyngée pendant l'hospitalisation.

Sur les 22 patients du groupe CIAM, les données générales n'étaient pas disponibles pour 2 patients (examens réalisés à l'extérieur avec très peu d'informations cliniques) et ont donc été exclus de cette partie de l'analyse.

Les moyennes d'âge des différents groupes ont été comparées à l'aide d'un test non paramétrique (Wilcoxon-Mann-Whitney) du fait d'une hypothèse de normalité non respectée dans le groupe angiopathie amyloïde (test de Shapiro-Wilk) et de l'inhomogénéité des variances au sein du groupe CIAM.

Enfin, une étude diagnostique a été réalisée afin de déterminer le meilleur seuil de microsaignements associés au corps calleux pour orienter vers le diagnostic de CIAM en cas de microsaignements diffus du parenchyme cérébral. Une courbe ROC a été tracée en fonction des différentes sensibilités et spécificités en faisant varier les seuils utilisés.

3. Résultats

3.1 Analyse de la répartition des microsaignements chroniques

La Figure 23 représente la moyenne des scores semi-quantitatifs dans les différents territoires évalués. Les données obtenues sont le reflet de la vulnérabilité lésionnelle de chaque territoire.

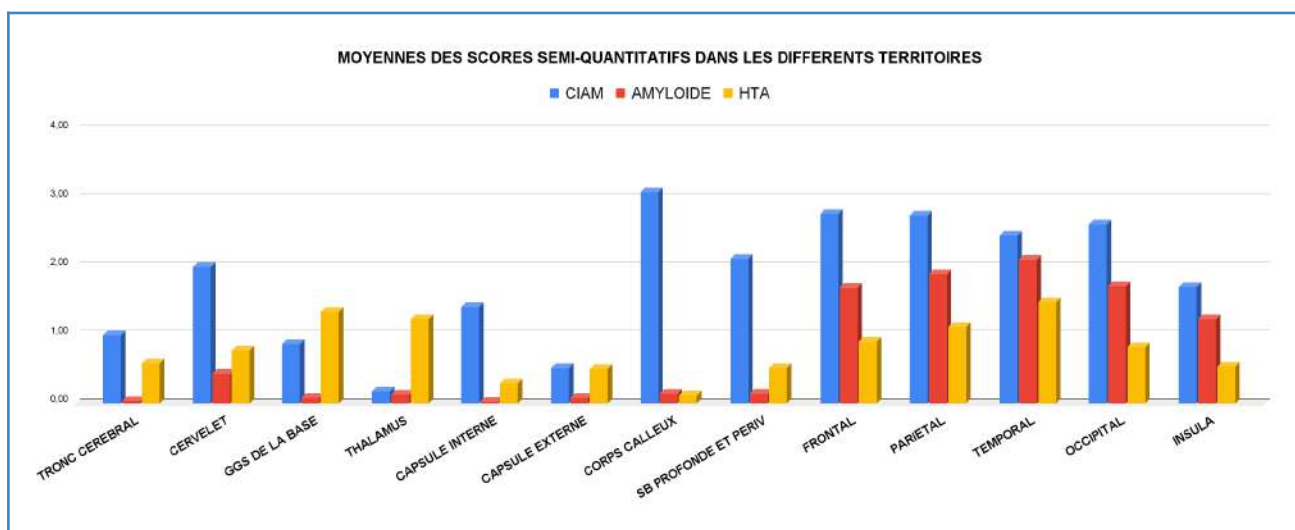


FIGURE 23 : Comparaison des moyennes des scores semi-quantitatifs dans les différents territoires cérébraux entre les groupes CIAM, angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.

De manière descriptive, la moyenne globale des scores obtenue était plus élevée dans le groupe CIAM (score moyen de **1.81**) que dans les autres groupes (score moyen de 0.75 dans le groupe angiopathie amyloïde et 0.79 dans le groupe angiopathie hypertensive).

Il existait une forte prépondérance de l'atteinte du corps calleux dans le groupe CIAM (**3.09**) par rapport à l'angiopathie amyloïde (0.15) et l'angiopathie hypertensive (0.11).

Ces disparités étaient aussi présentes au niveau du cervelet (**2.00** vs 0.44 et 0.77), des capsules internes (**1.41** vs 0.02 et 0.30) et de la substance blanche profonde et périventriculaire (**2.11** vs 0.15 et 0.52).

Les figures 24, 25 et 26 représentent la répartition des scores semi-quantitatifs associés aux microsaignements au sein de chaque groupe sous la forme de "stacked bar". La figure 27 représente la répartition des microsaignements par regroupement territorial (infratentorial, lobaire ou profond) ainsi que la répartition globale des scores.

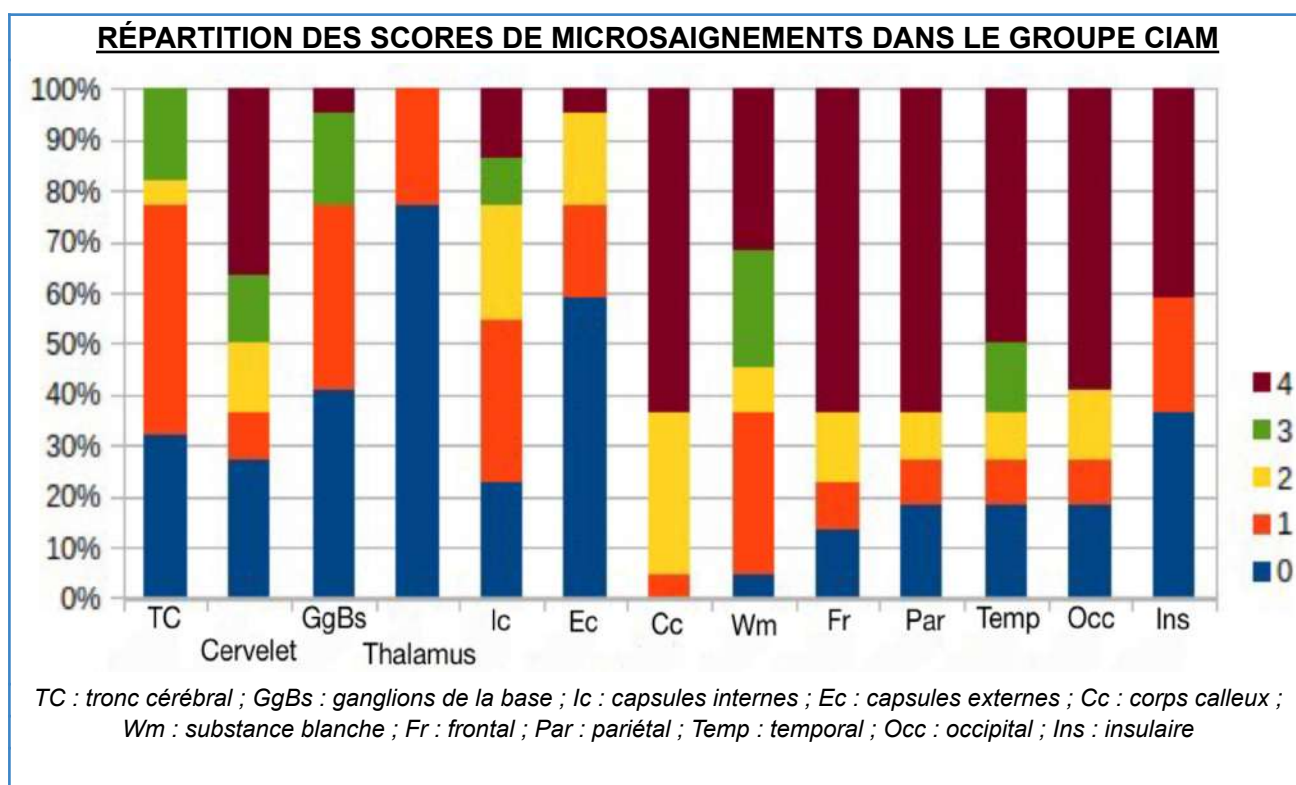


FIGURE 24 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe CIAM

RÉPARTITION DES SCORES DE MICROSAIGNEMENTS DANS LE GROUPE ANGIOPATHIE AMYLOÏDE

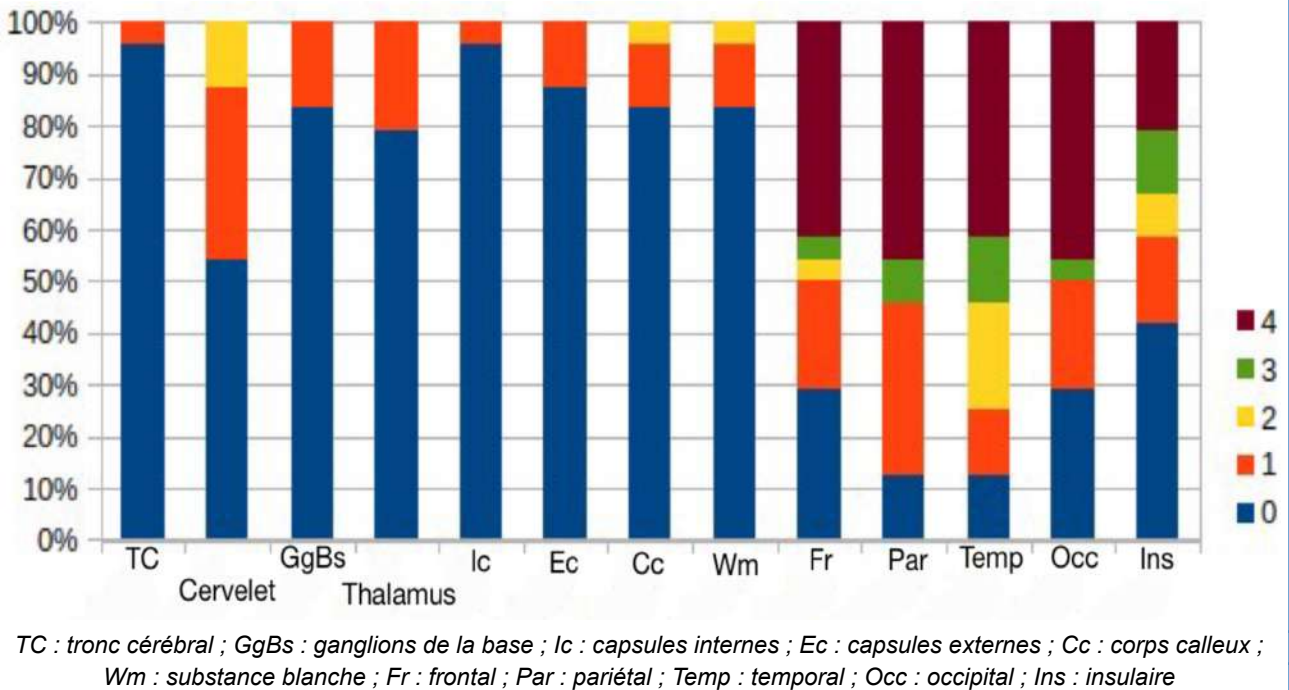


FIGURE 25 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe angiopathie amyloïde.

RÉPARTITION DES SCORES DE MICROSAIGNEMENTS DANS LE GROUPE ANGIOPATHIE HYPERTENSIVE

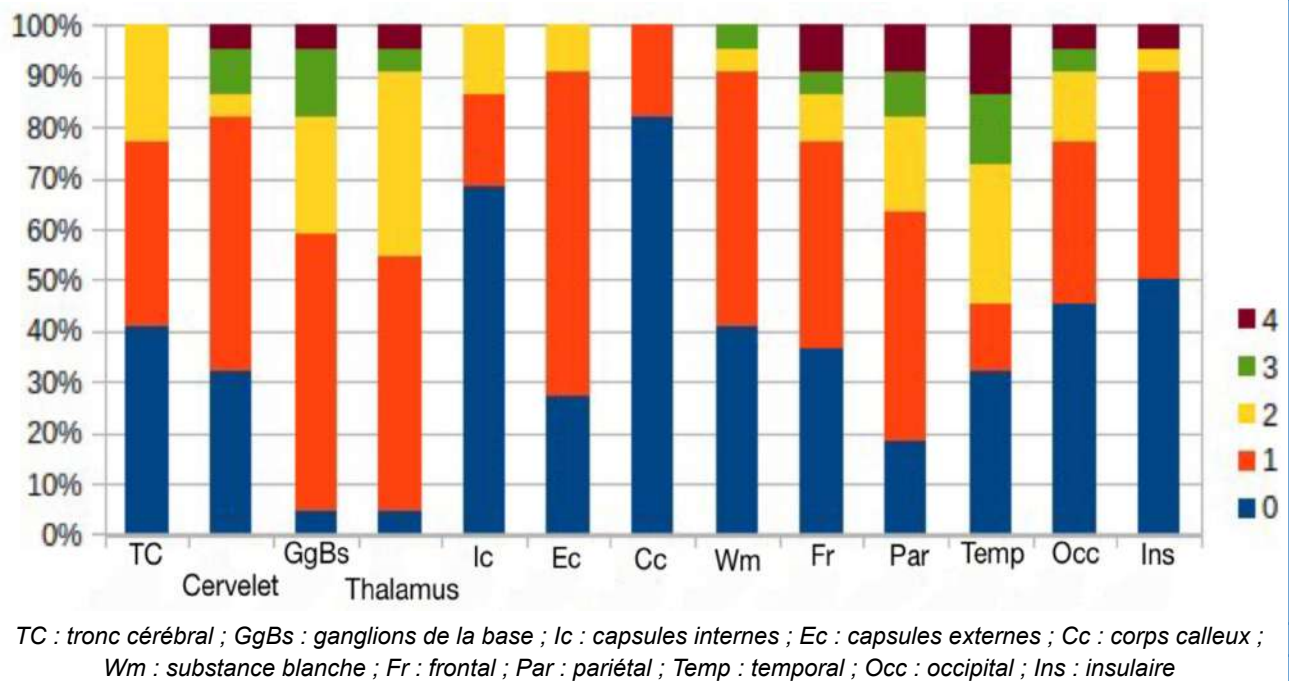


FIGURE 26 : Répartition des scores de microsaignements pour chaque territoire dans le groupe angiopathie hypertensive.

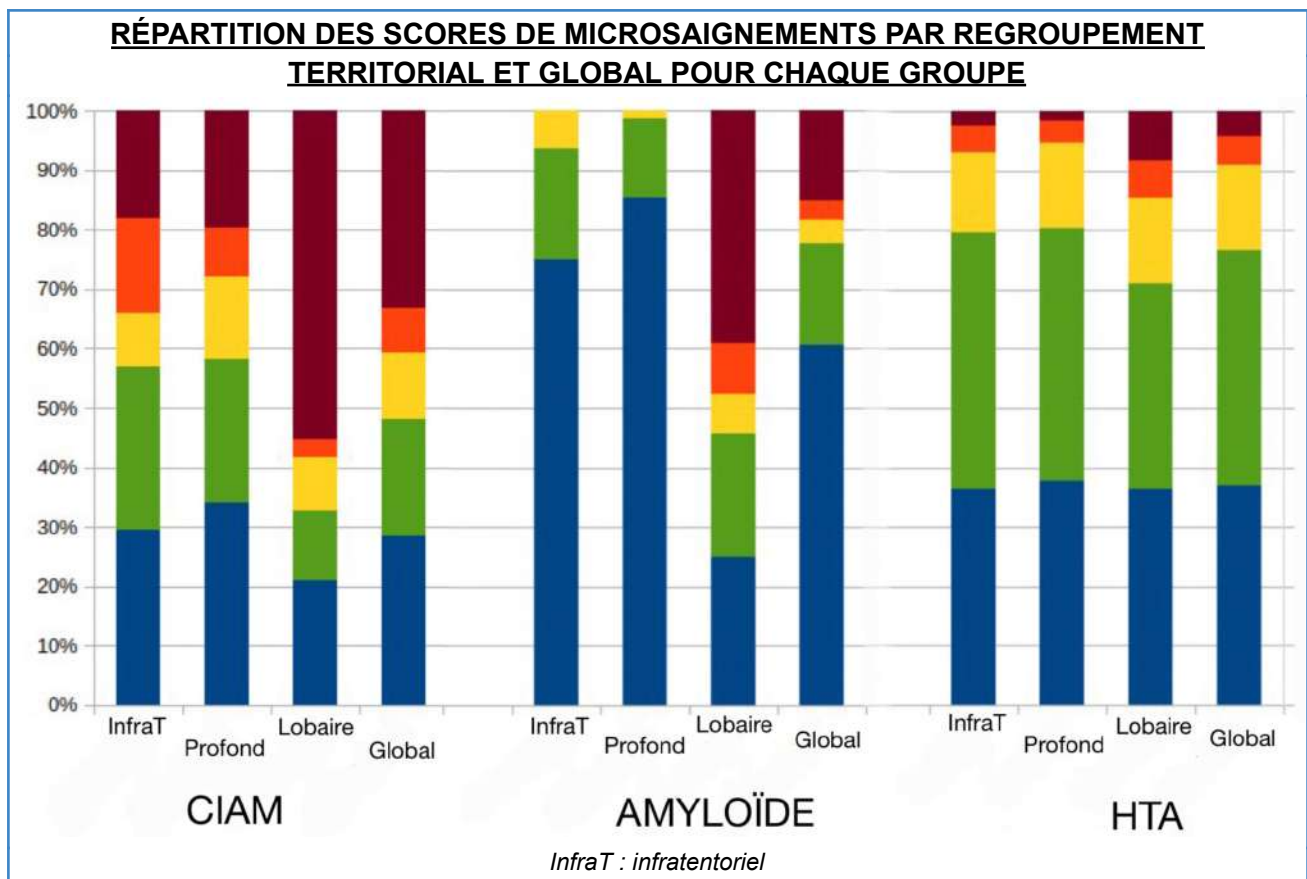


FIGURE 27 : Comparaison de la répartition des scores globaux de microsaignements ainsi que pour chaque regroupement territorial.

Au niveau du corps calleux, un score de 4 était observé chez 63.64% des patients du groupe CIAM (vs 0% dans les autres groupes). Comme évoqué précédemment sur la figure 23, l'atteinte du cervelet, des capsules internes et de la substance blanche profonde était aussi surreprésentée dans le groupe CIAM.

Il existait également de manière globale des scores plus élevés dans le groupe CIAM que dans les autres groupes.

L'angiopathie amyloïde se distinguait par une proportion plus élevée de score 4 (39.17%) dans les localisations lobaires comparée aux localisations infratentorielles et profonde (0%).

Le groupe angiopathie hypertensive présentait une atteinte équilibrée entre les localisations infratentorielles, profondes et lobaires. A noter que la proportion de score 3 ou 4 n'était pas plus élevée au sein des territoires profonds que des territoires lobaires.

La figure 28 exprime la quantité moyenne de microsaignements de manière globale et associée à chaque regroupement territorial. Ces quantités ont été comparées entre les trois groupes.

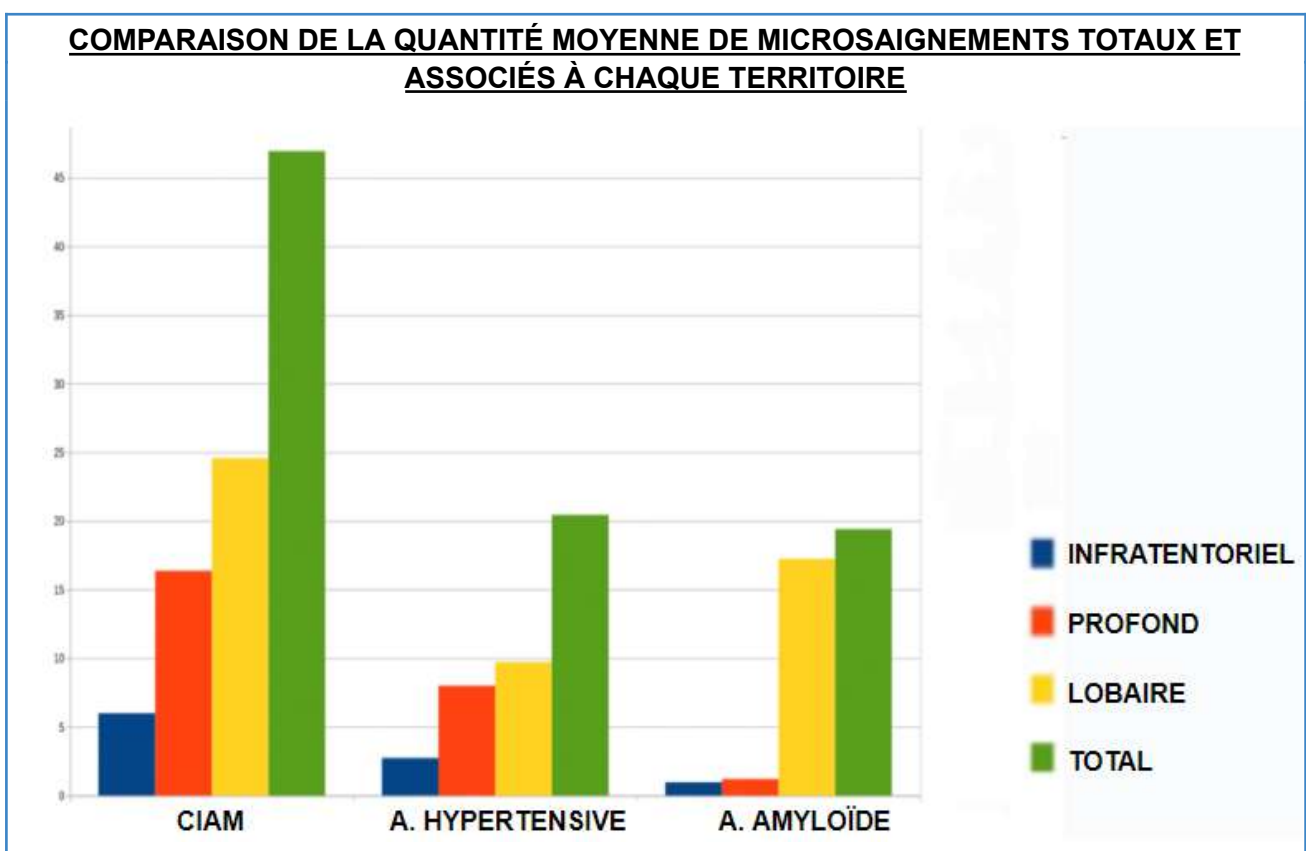


FIGURE 28 : Comparaison de la quantité moyenne globale de microsaignements ainsi que pour chaque regroupement territorial

Premièrement, la quantité de microsaignements tout territoire confondu était **significativement plus élevée au sein du groupe CIAM** (46.95) que dans les autres groupes “angiopathie amyloïde” (19.42) (p-value < 0.001) et “angiopathie hypertensive” (20.45) (p-value < 0.001).

Cette différence n'était pas significative entre les groupes angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive (p-value : 0.566).

Deuxièmement, **la répartition globale des microsaignements était significativement différente entre le groupe angiopathie amyloïde et les deux autres groupes** (p-value < 0.001). En effet, la quasi-totalité des microsaignements étaient de distribution lobaire dans l'angiopathie amyloïde, la part de microsaignements profonds ou infratentoriels étant négligeable.

Les microsaignements profonds étaient retrouvés de façon plus importante dans les groupes CIAM (16.36) et angiopathie hypertensive (8), bien qu'en proportion moindre que les microsaignements lobaires.

Troisièmement, bien que la quantité moyenne de microsaignements apparaissait plus importante dans le groupe CIAM, la distribution lésionnelle (infra-tentorielle, profonde ou lobaire) n'était pas significativement différente par rapport au groupe angiopathie hypertensive (p-value : 0.215). La figure 29 montre les distributions lésionnelles détaillées des microsaignements dans les territoires profonds. Les résultats obtenus sont présentés sous la forme de "stacked bar".

RÉPARTITION DES MICROSAIGNEMENTS DANS LES TERRITOIRES PROFONDS DANS LES GROUPES CIAM ET MICROANGIOPATHIE HYPERTENSIVE

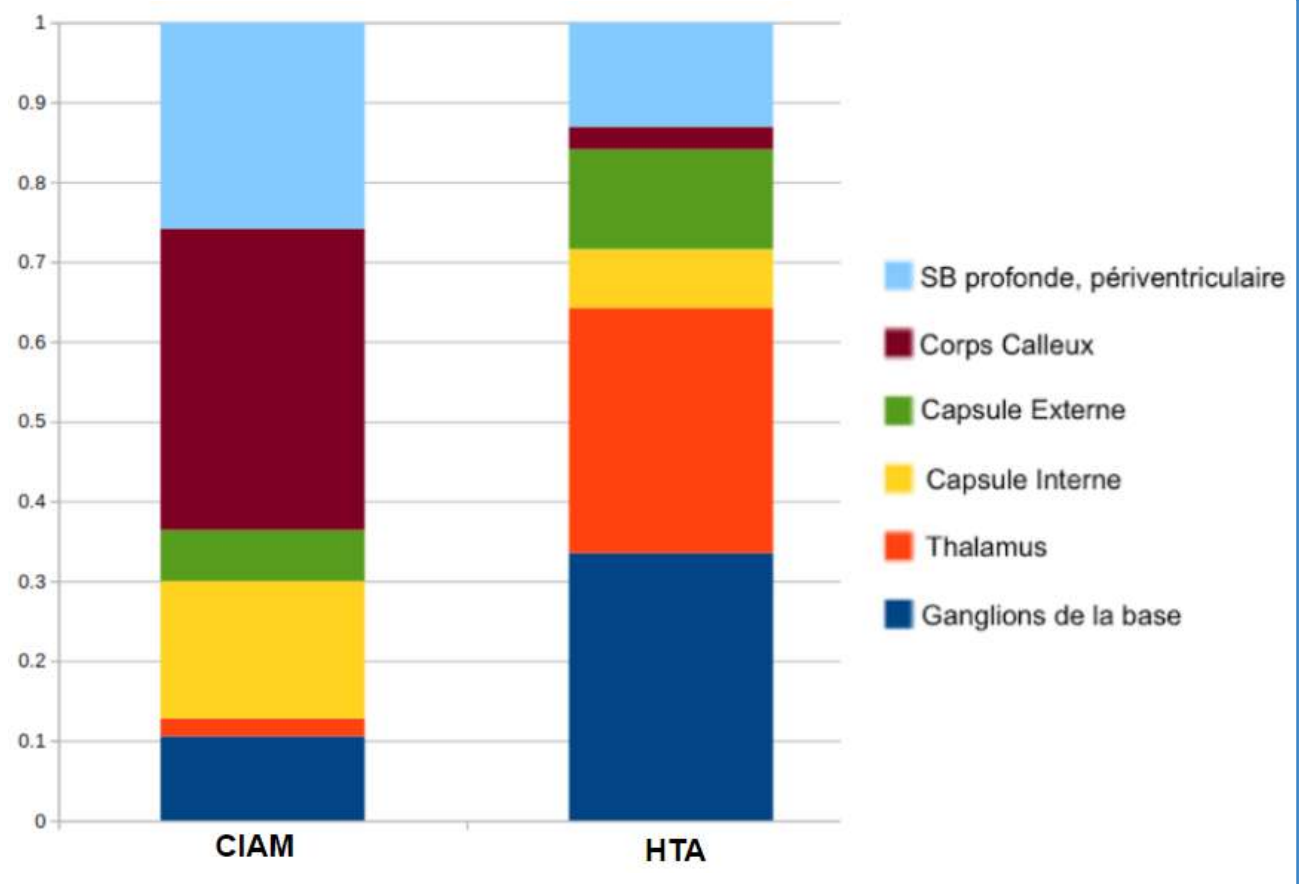


FIGURE 29 : Comparaison de la distribution lésionnelle au sein des territoires profonds entre le groupe CIAM et le groupe angiopathie hypertensive

Au niveau des territoires profonds, on a observé pour le groupe CIAM une répartition lésionnelle prédominante au niveau **du corps calleux, de la substance blanche profonde et périventriculaire et des capsules internes**. Le groupe angiopathie hypertensive présentait quant à lui une proportion plus importante d'**atteintes thalamiques et des ganglions de la base**. Cette distribution lésionnelle était significativement différente entre les deux groupes (p-value < 0.001).

La répartition des microsaignements profonds dans l'angiopathie amyloïde n'a pas été étudiée devant l'atteinte majoritairement lobaire décrite précédemment et déjà visible sur l'analyse par regroupement territorial.

Au sein du groupe CIAM, la prédominance des microsaignements lobaires et cérébelleux respectivement au sein de la jonction sous corticale ou au niveau des pédoncules cérébelleux moyens est représentée sur la figure 30.

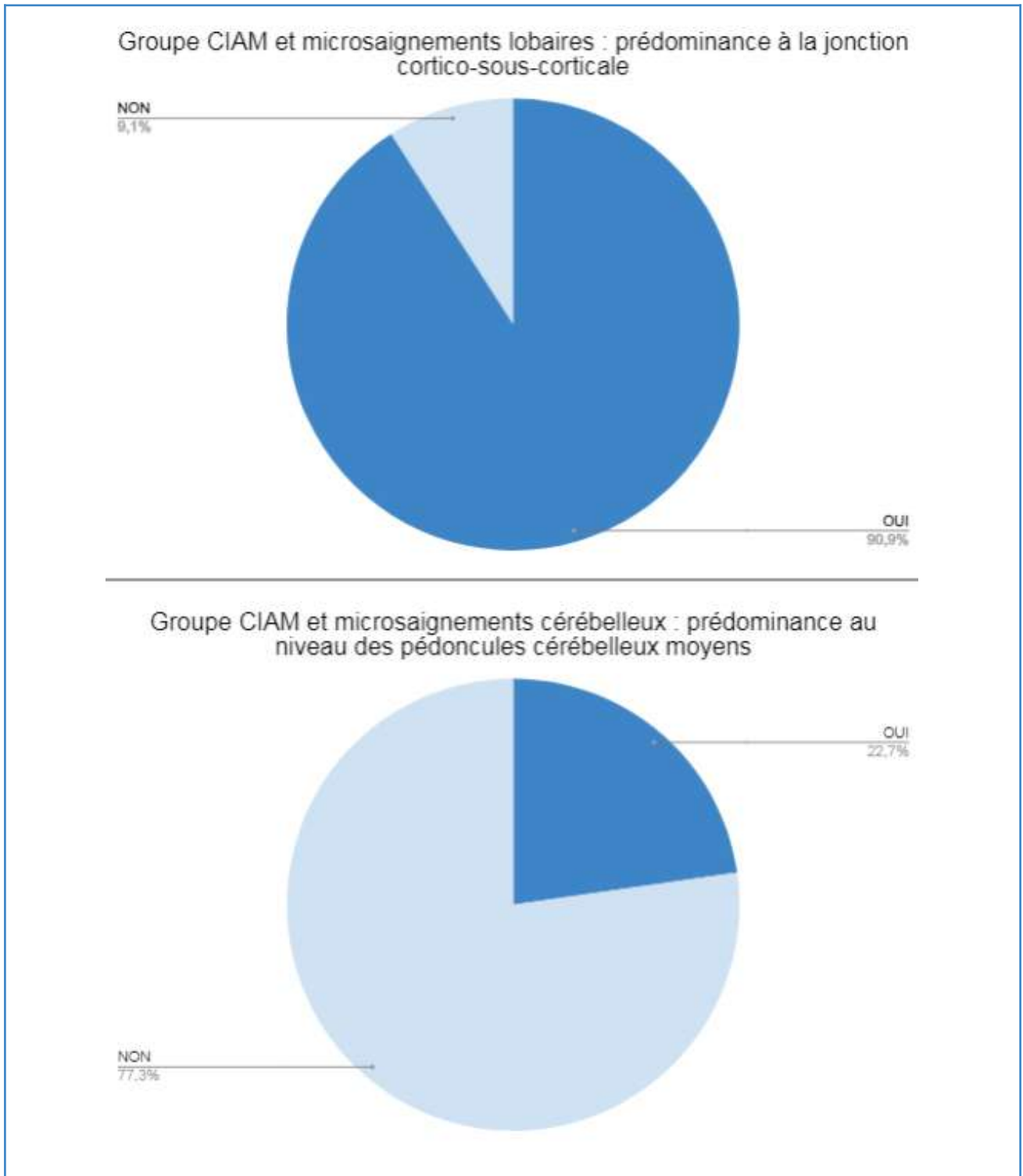


FIGURE 30 : Groupe CIAM : prédominance des microsaignements lobaires et cérébelleux respectivement au sein de la jonction cortico-sous-corticale et des pédoncules cérébelleux moyens.

Une grande majorité (>90%) des microsaignements lobaires côtés dans ce groupe prédominaient à la jonction cortico-sous corticale. En revanche, les microsaignements cérébelleux n'étaient pas plus présents au sein des pédoncules cérébelleux moyens que dans d'autres topographies cérébelleuses.

Enfin, plusieurs heatmaps ont été générées en fonction de la somme des scores associés aux différents territoires et sont présentées dans les figures 31, 32 et 33. Les zones peu touchées sont identifiées en vert et les zones fortement affectées sont mises en évidence en rouge selon un gradient de couleur.

TC	CERVELET	GGBS	THALAMUS	IC	EC	CC	SB PROFONDE / PERIV	FRONTAL	PARIETAL	TEMPORAL	OCCIPITAL	INSULA
44	88	38	8	62	23	136	93	122	121	108	115	75

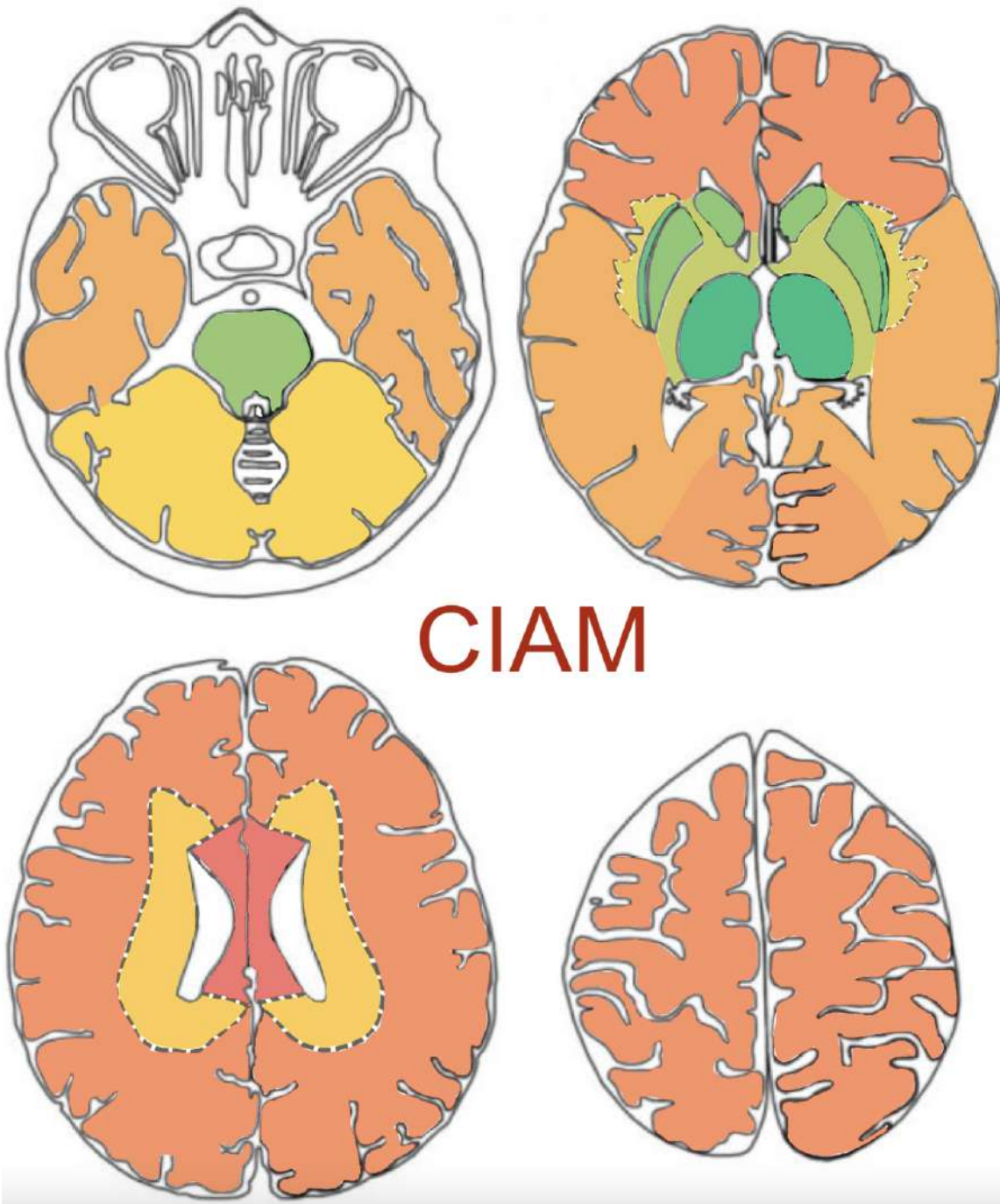


FIGURE 31 : Heatmap du pattern CIAM avec atteinte prédominante du corps calleux et des jonctions cortico-sous-corticales

TC	CERVELET	GGBS	THALAMUS	IC	EC	CC	SB PROFONDE / PERIV	FRONTAL	PARIETAL	TEMPORAL	OCCIPITAL	INSULA
2	21	4	6	1	4	7	7	81	91	101	82	59

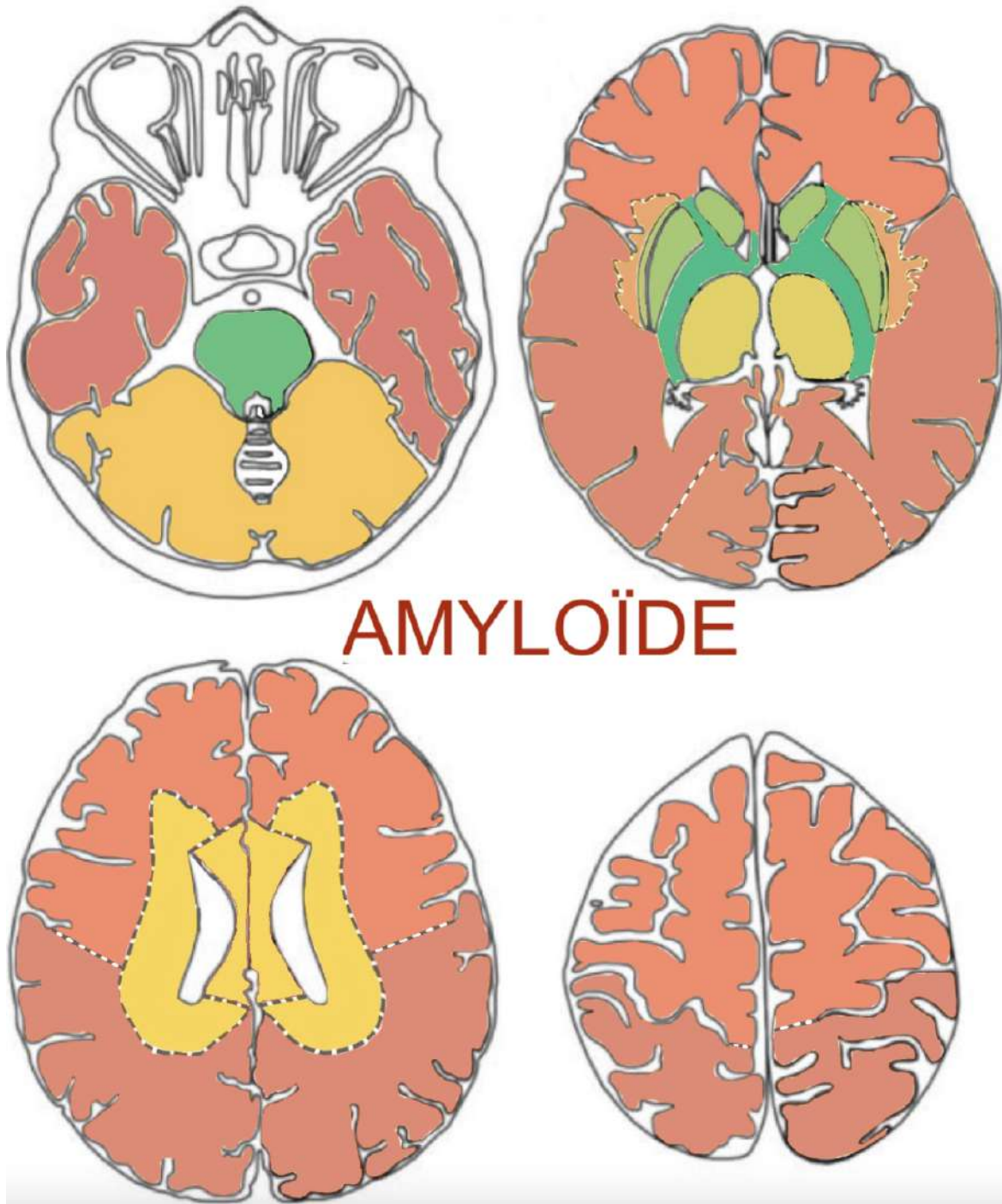


FIGURE 32 : Heatmap du pattern angiopathie amyloïde avec atteinte prédominante lobaire et épargne des territoires profonds.

TC	CERVELET	GGBS	THALAMUS	IC	EC	CC	SB PROFONDE / PERIV	FRONTAL	PARIETAL	TEMPORAL	OCCIPITAL	INSULA
26	34	59	54	13	22	5	23	40	49	65	36	24

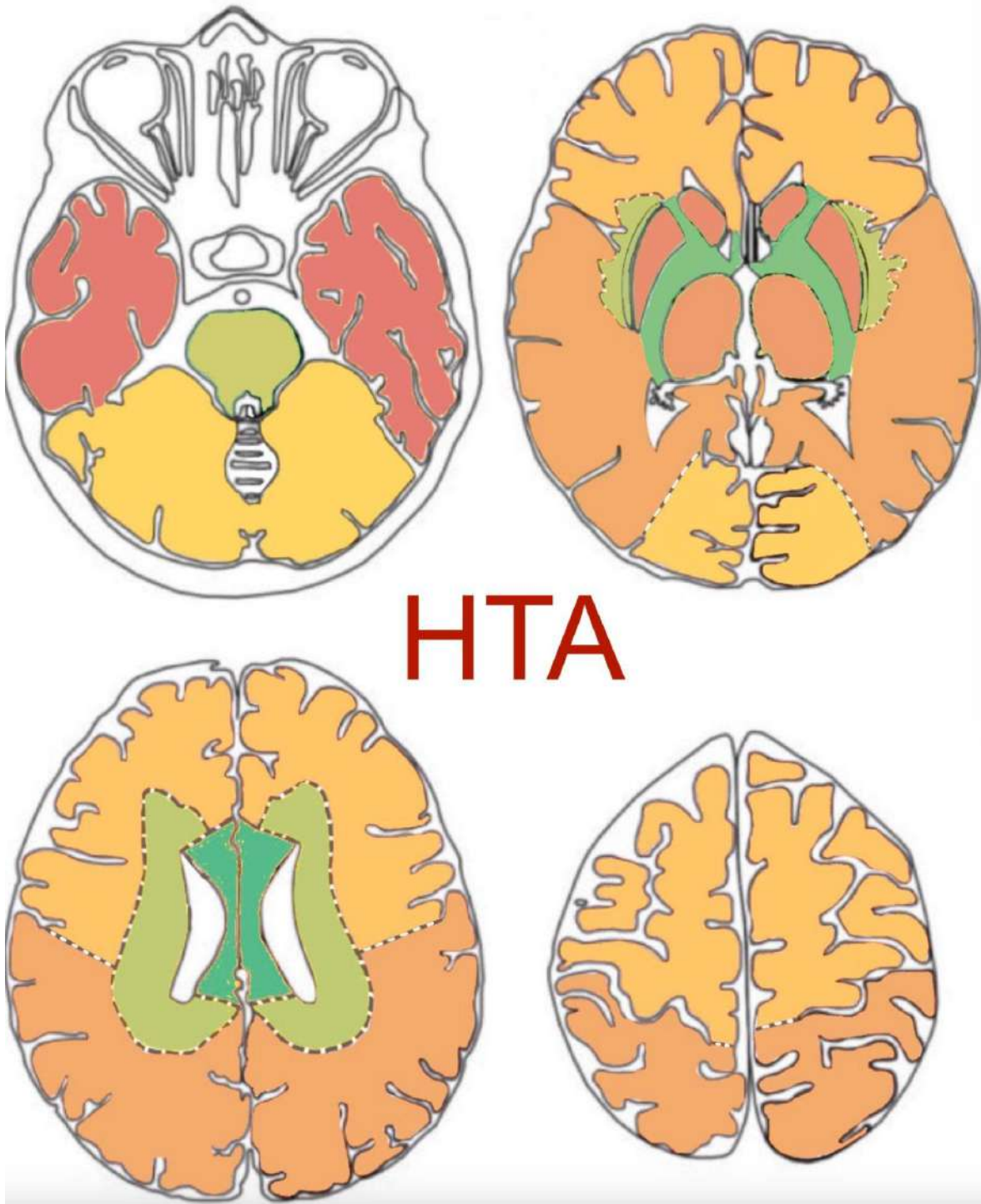


FIGURE 33 : Heatmap du pattern angiopathie hypertensive avec atteinte prédominante profonde sur les noyaux gris centraux

3.2. Analyse de la répartition des lésions associées

La figure 34 représente la proportion de lésions associées aux microsaignements (lésion ischémique ou hémorragie méningée ou hémorragie intraparenchymateuse) dans les trois groupes.

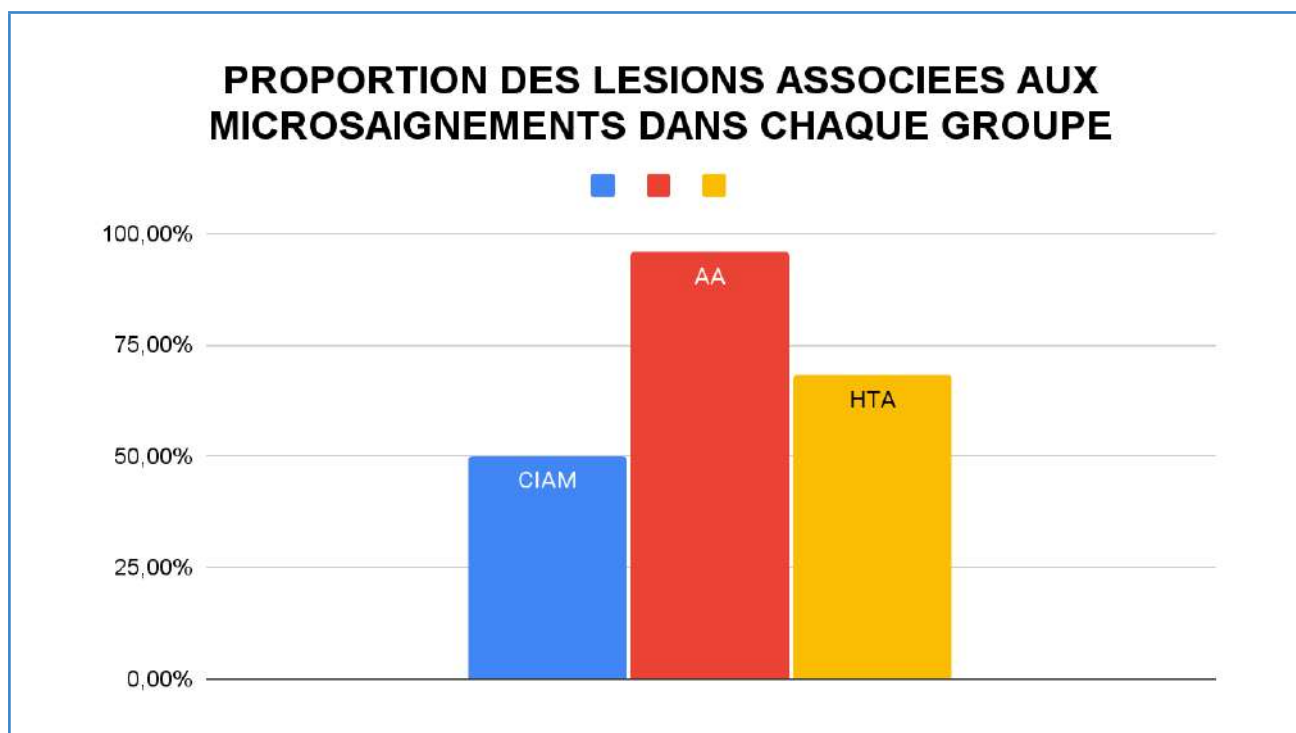


FIGURE 34 : Comparaison de la proportion de lésions associées (lésion ischémique ou hémorragie méningée ou hémorragie intraparenchymateuse) entre les groupes CIAM, angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.

On remarque que 50% des patients du groupe CIAM avaient au moins une lésion associée aux microsaignements cérébraux contre 95,8% dans le groupe “angiopathie amyloïde” et 68,18% dans le groupe “angiopathie hypertensive”.

Il y avait significativement plus de lésions associées dans le groupe angiopathie amyloïde que dans les autres groupes (p-value < 0.001 vs CIAM, p-value < 0.02 vs angiopathie hypertensive). Il n’y avait cependant pas de différence significative entre le groupe CIAM et l’angiopathie hypertensive (p-value : 0.357).

Les figures 35 et 36 détaillent la répartition des lésions associées au sein de chaque groupe. D'un côté, seules les lésions de type hématome ou hémorragie ont été prises en compte ; de l'autre les lésions ischémiques.

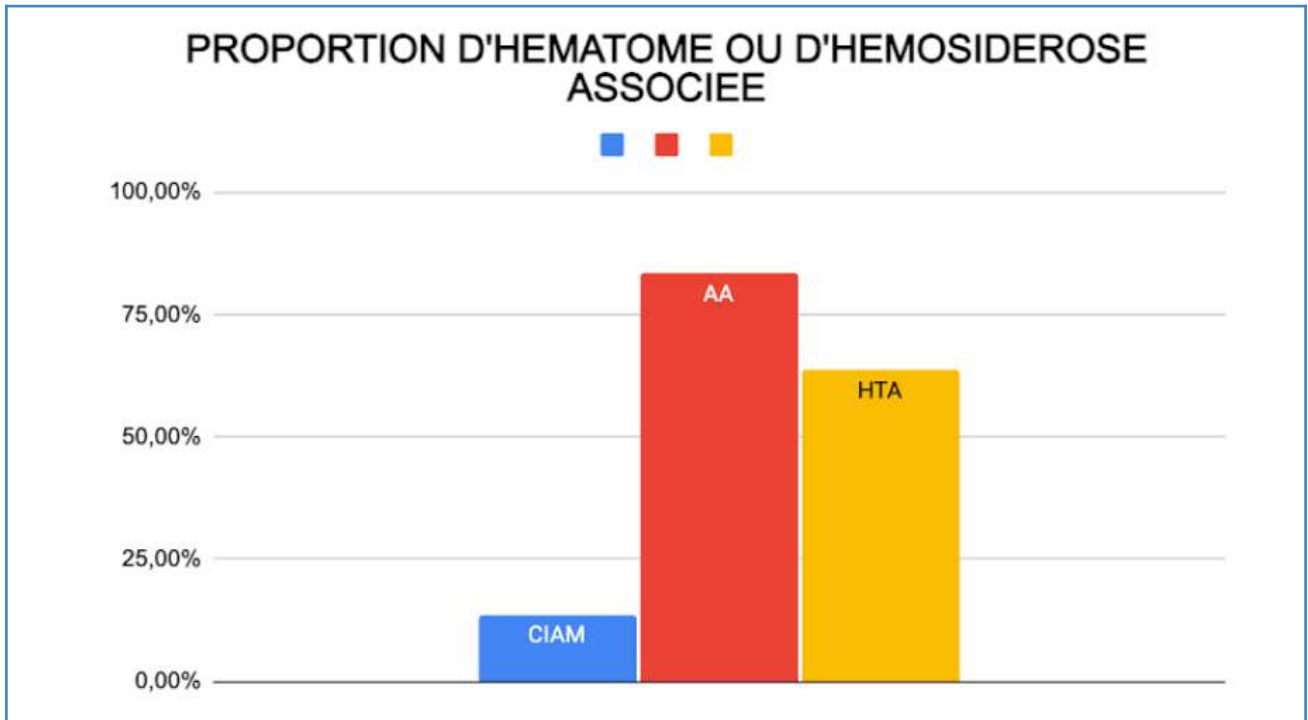


FIGURE 35 : Comparaison de la proportion d'hématome ou d'hémorragie méningée entre les 3 groupes.

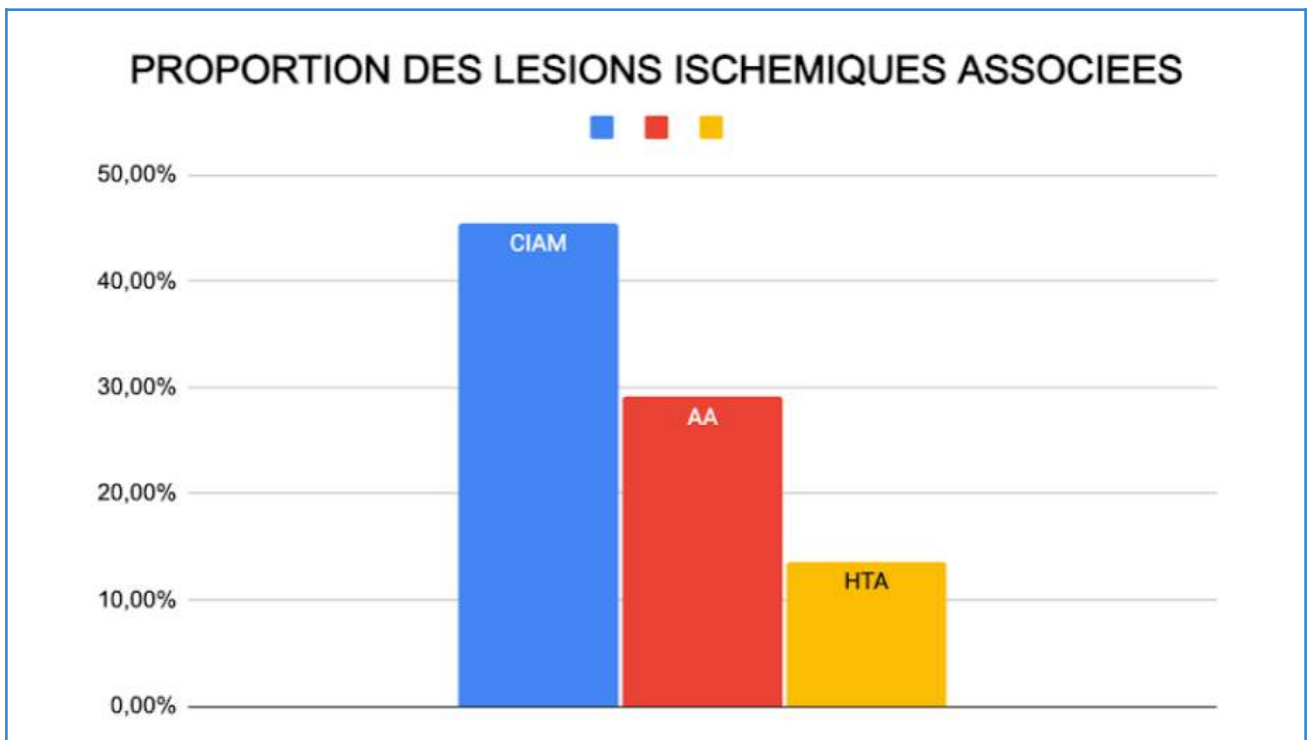


FIGURE 36 : Comparaison de la proportion de lésions ischémiques entre les 3 groupes.

Sur les analyses en sous groupe des lésions hémorragiques à type d'hématome ou d'hémosidérose méningée, il y avait une proportion significativement moins importante de lésions dans le groupe CIAM que dans le groupe angiopathie amyloïde (p-value < 0.01) et dans le groupe angiopathie hypertensive (p-value < 0.01).

Sur les analyses en sous-groupe des lésions ischémiques, il existait une proportion significativement plus importante de lésions ischémiques dans le groupe CIAM que dans le groupe angiopathie hypertensive (p-value : 0.02). Il n'y avait néanmoins pas de différence significative entre le groupe CIAM et le groupe angiopathie amyloïde (p-value : 0.25).

La figure 37 représente la comparaison des scores moyens de Fazekas associés à chaque groupe.

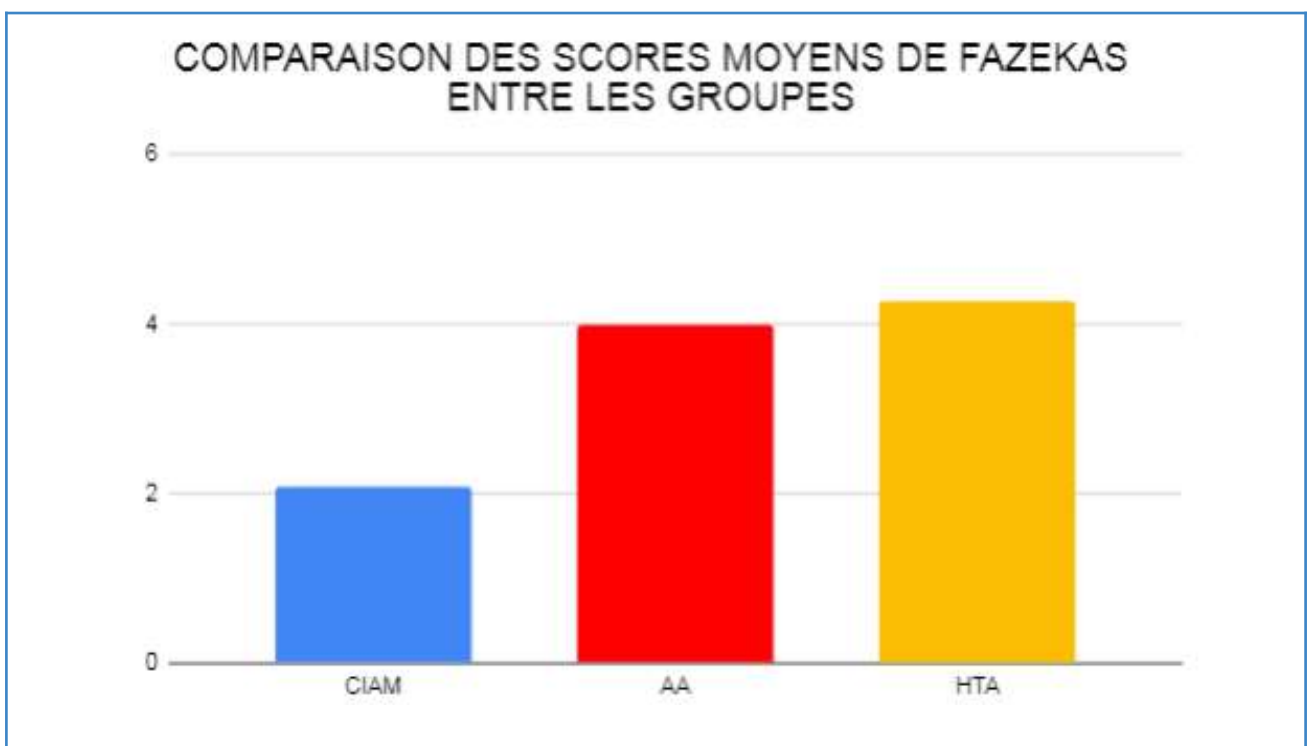


FIGURE 37 : Comparaison des scores moyens de Fazekas entre les groupes

Le score moyen de Fazekas au sein du groupe CIAM était significativement moins élevé que dans le groupe angiopathie amyloïde (p-value < 0.01) et dans le groupe angiopathie hypertensive (p-value < 0.01).

3.3. Analyse des facteurs de risques cardiovasculaires et des événements réanimatoires

3.3.1. Âge

Dans les trois groupes, la répartition entre les sexes masculin et féminin ne présentait pas de différence significative par rapport à une répartition équilibrée à 50/50 (p-value : 1 dans le groupe CIAM, 0.78 dans le groupe angiopathie amyloïde, 0.36 dans le groupe angiopathie hypertensive).

Les figures 38a et 38b représentent la répartition des âges des différents patients dans les trois groupes ainsi que la représentation normale de la distribution des âges sous forme de "normal plot".

RÉPARTITION DES ÂGES DANS LES TROIS GROUPES

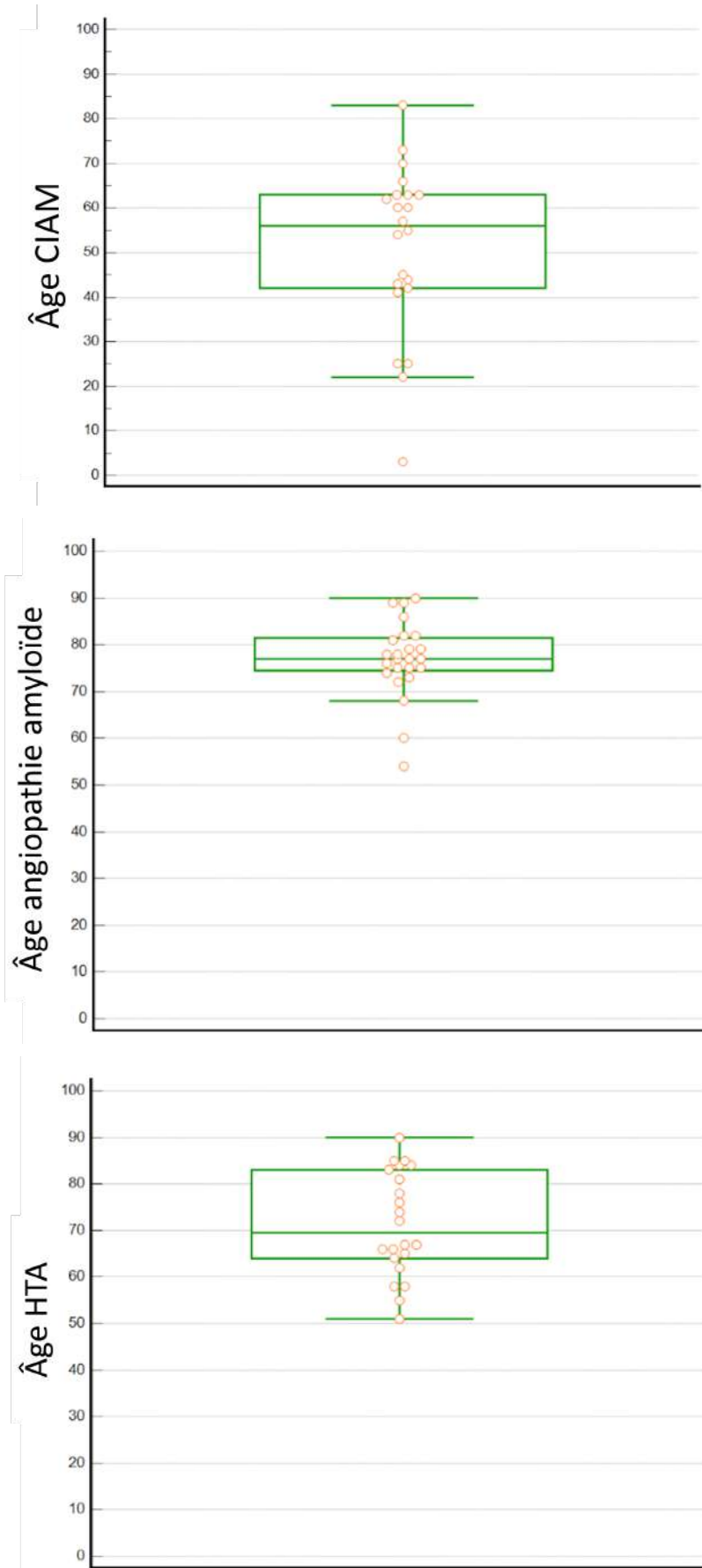


FIGURE 38a - Répartition des âges avec médiane et interquartiles dans les trois groupes

REPRÉSENTATION NORMALE DES ÂGES DANS LES TROIS GROUPES

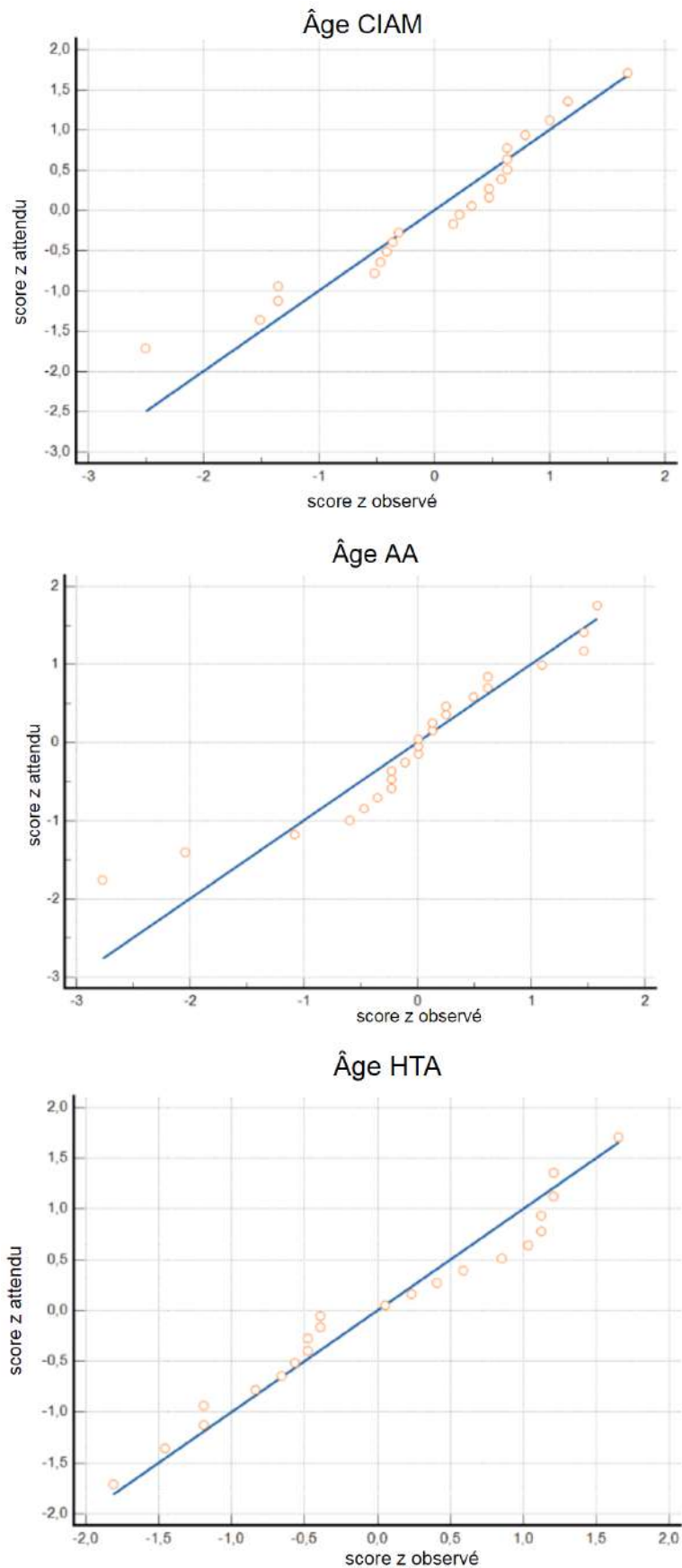


FIGURE 38b - Répartition des âges avec représentation normale de la distribution des âges dans les trois groupes sous forme de "normal plot"

Les moyennes d'âge étaient de 50,9 ans dans le groupe CIAM contre 76,9 ans dans le groupe angiopathie amyloïde et 71.4 ans dans le groupe angiopathie hypertensive. Les patients du groupe CIAM étaient significativement plus jeunes que les patients des deux autres groupes (p-value < 0.01). Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.

3.3.2. Facteurs de risques cardiovasculaires et insuffisance rénale chronique

La figure 39 représente la proportion de facteurs de risques cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chronique dans chaque groupe.

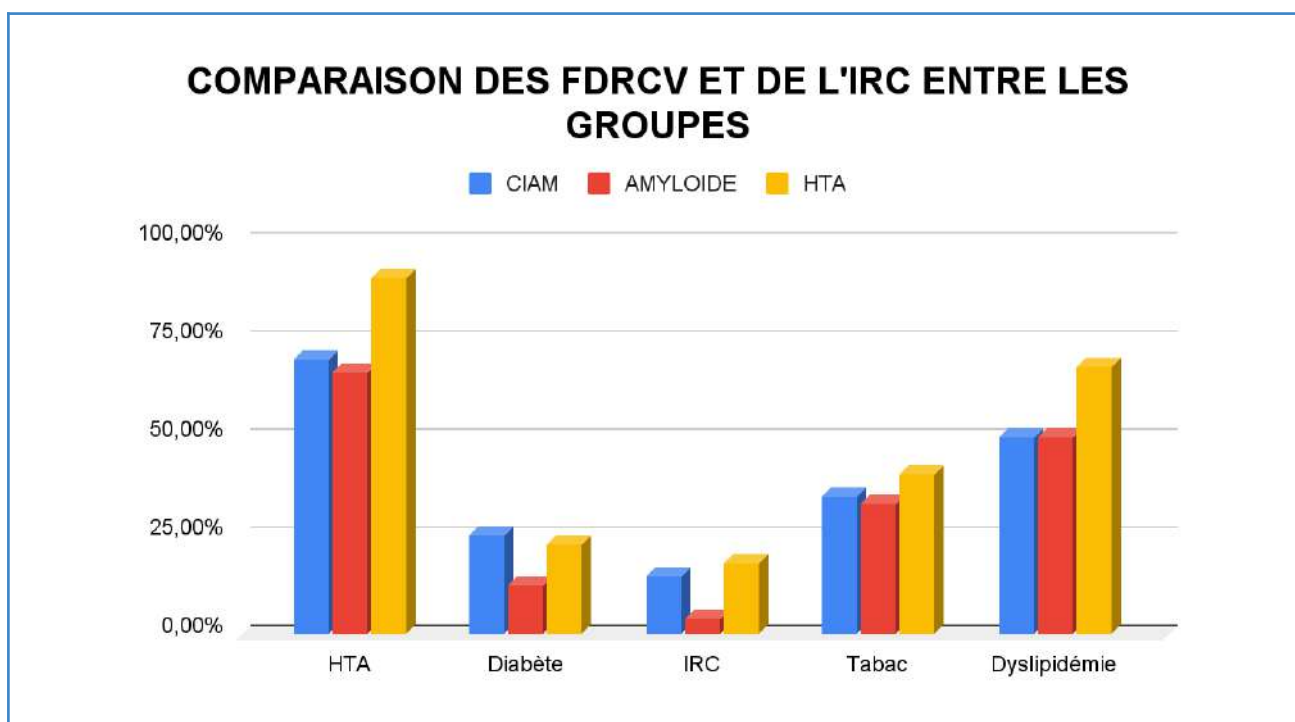


FIGURE 39 - Comparaison de la répartition des facteurs de risques cardiovasculaires et de l'insuffisance rénale chronique dans les trois groupes

Il n'a pas été noté de différence significative sur la fréquence des différents facteurs de risques cardiovasculaires étudiés ainsi que sur l'insuffisance rénale chronique entre le groupe CIAM et les deux autres groupes.

Seuls 90.9% des patients ayant un diagnostic clinico-radiologique compatible avec une microangiopathie hypertensive avaient réellement une hypertension artérielle relatée dans leurs antécédents médicaux.

3.3.3. Evènements réanimatoires

Les évènements réanimatoires n'ont été récoltés que dans le groupe CIAM (20 patients).

Les données récoltées chez ces patients sont illustrées par la figure 40.

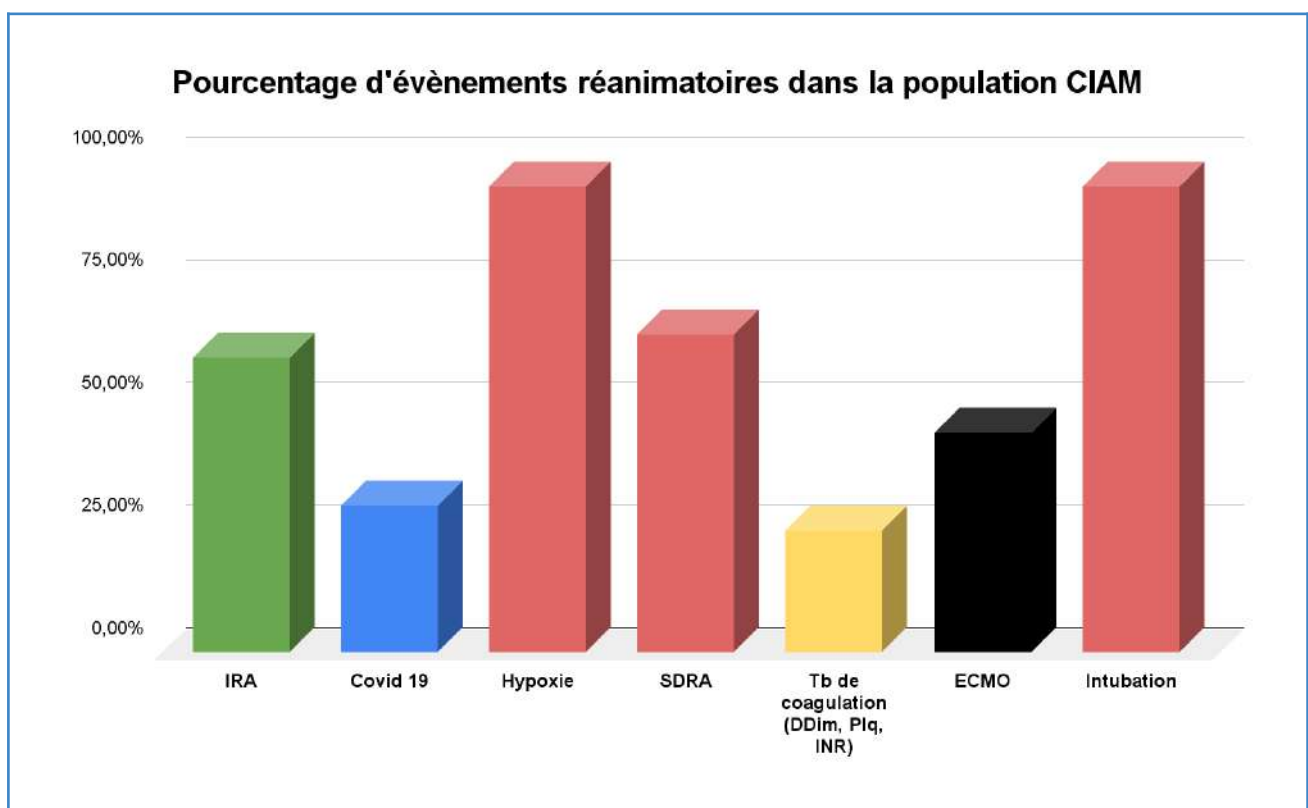


FIGURE 40 : Pourcentage d'évènements réanimatoires dans la population CIAM

Parmi ces patients, les évènements les plus récurrents étaient l'hypoxie et l'intubation (95%) ainsi que le syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'insuffisance rénale aiguë, l'ECMO et les troubles de la coagulation étaient aussi des comorbidités relativement courantes, bien que moins répandues.

30% des patients (6 patients) présentaient une infection à Sars-Cov-2 prouvée. La figure 41 précise la quantité moyenne globale de microsaignements chez les patients infectés versus non infectés au sein du groupe CIAM.

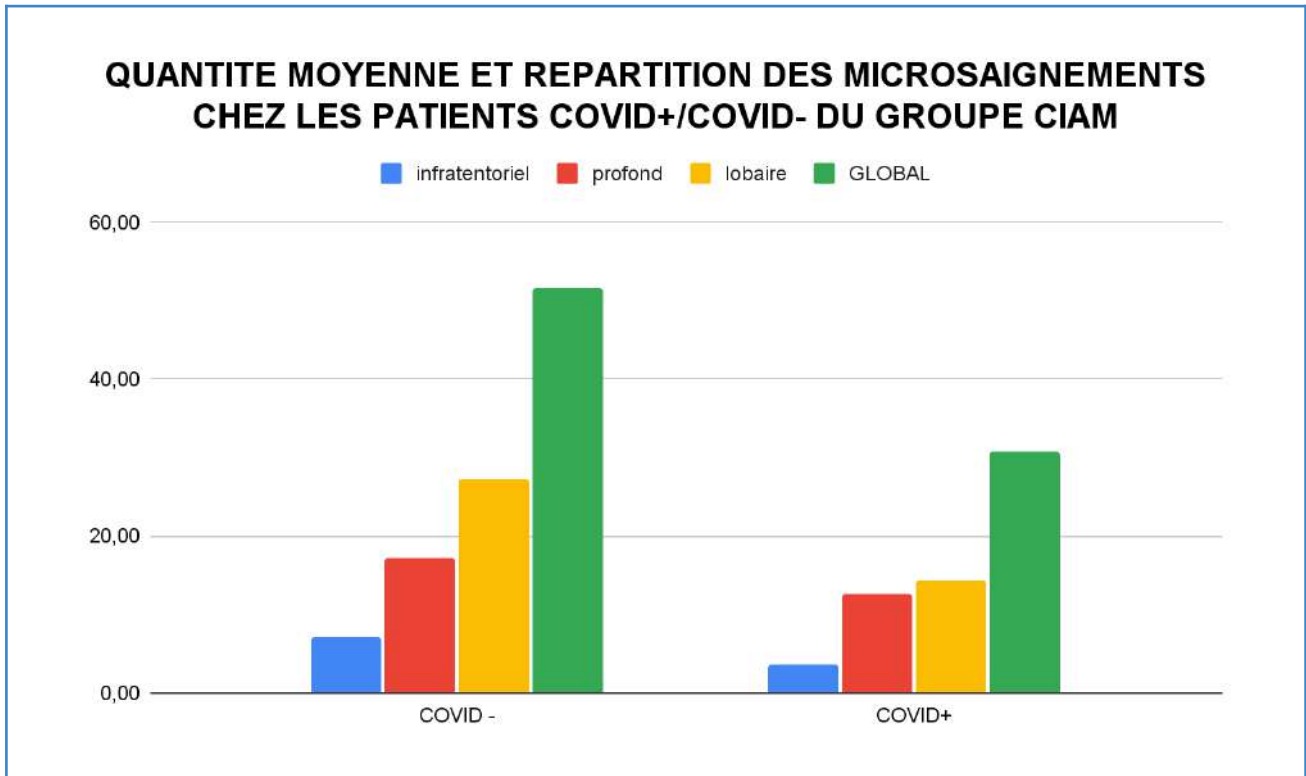


FIGURE 41 - Comparaison de la quantité moyenne globale de microsaignements entre les patients infectés au Sars-Cov-2 et les patients non infectés.

La quantité moyenne globale de microsaignements n'était pas significativement différente chez les patients non infectés (51.71) ou chez les patients infectés (30.67) (p-value : 0.15). Incidemment, la distribution lésionnelle selon les regroupements territoriaux infratentorial, profond et lobaire n'était pas significativement différente.

3.4. Etude diagnostique

La présence de microsaignements dans le corps calleux semblant particulière au CIAM dans notre population au vu du critère d'inclusion, une étude supplémentaire a été réalisée afin d'établir les performances diagnostiques du critère "nombre de microsaignements dans le corps calleux" pour établir le diagnostic CIAM vs angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive en prenant les seuils suivants : au moins 1 microsaignement, au

moins 10 microsaignements, au moins 20 microsaignements. On établit la courbe ROC suivante avec ces 3 seuils (Figure 42).

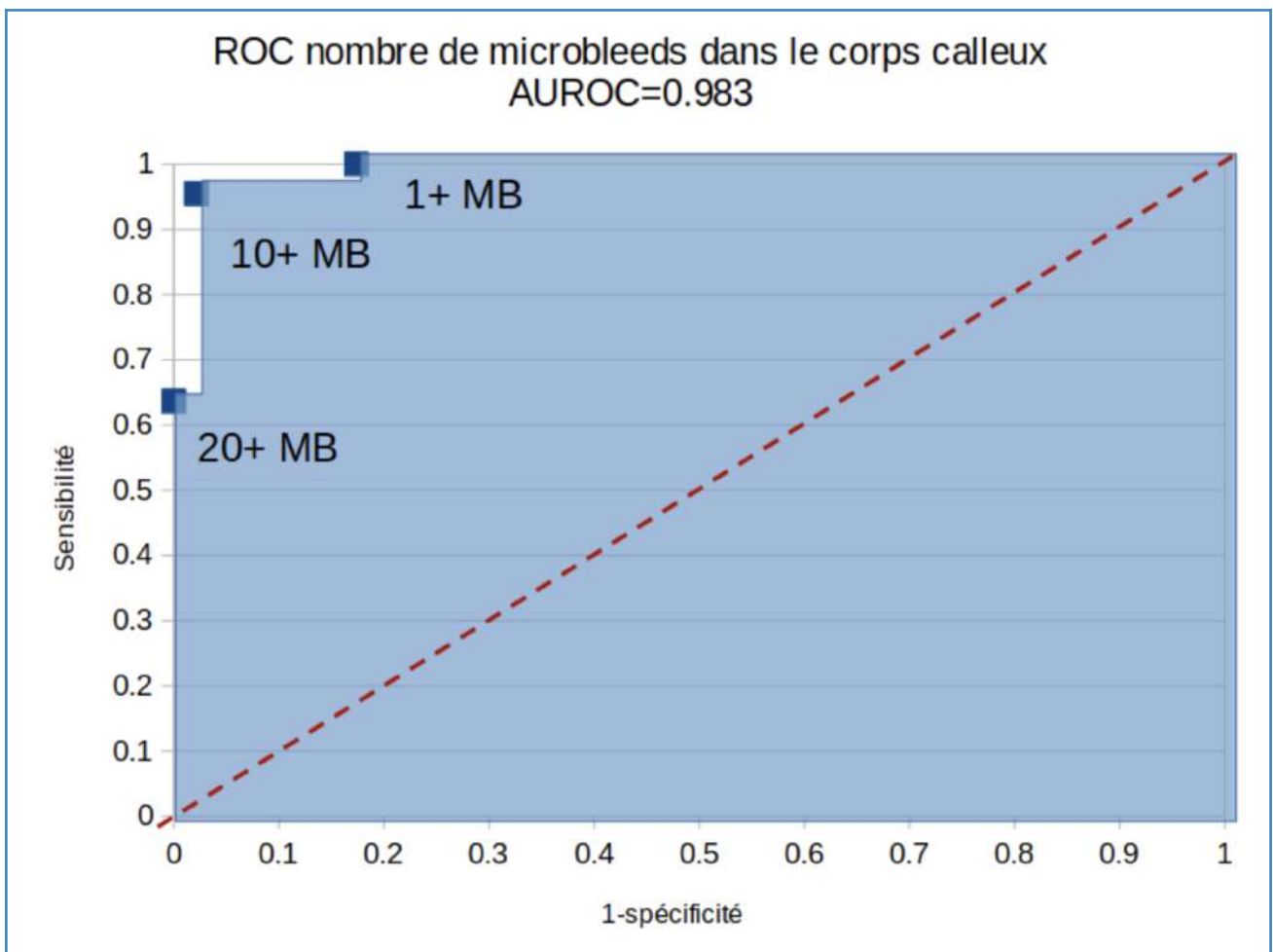


FIGURE 42 - Courbe ROC tracée en fonction de la sensibilité et de la spécificité associée au nombre de microsaignements au sein du corps calleux pour le diagnostic de CIAM.

L'aire sous la courbe (AUC) était calculée à 0.983, l'information "nombre de microsaignements dans le corps calleux" semblait donc tout à fait pertinente pour distinguer le CIAM des deux autres pathologies étudiées. Le seuil d'au moins 10 microsaignements possédait une spécificité à 0.98 et une sensibilité à 0.95. Son indice de Youden était calculé à 0.93, il correspond ainsi au seuil que nous proposons d'après la courbe ROC.

4. Discussion

4.1. Résumé des principaux résultats

4.1.1. Objectif principal

- La quantité moyenne de microsaignements était significativement plus importante dans le groupe CIAM que dans les autres groupes.
- La distribution lésionnelle des microsaignements était significativement différente entre le groupe angiopathie amyloïde (quasi exclusivement lobaire) et les deux autres groupes qui présentaient également une atteinte profonde.
- La distribution des microsaignements profonds était différente entre le groupe CIAM (présentant volontiers une atteinte du corps calleux, de la substance blanche profonde et périventriculaire, et des capsules internes) et le groupe angiopathie hypertensive (où l'atteinte était plutôt thalamique et sur les noyaux gris centraux).
- Les microsaignements lobaires dans le groupe CIAM étaient principalement disposés à la jonction cortico-sous-corticale. L'atteinte cérébelleuse ne prédominait pas particulièrement sur les pédoncules cérébelleux moyens.

4.1.2. Objectifs secondaires

- Les lésions associées au phénotype CIAM étaient principalement d'ordre ischémique. Les scores de Fazekas étaient significativement moins élevés dans le groupe CIAM.
- Les patients du groupe CIAM étaient significativement plus jeunes que les patients des groupes angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive.
- L'hypoxie et les événements relatifs à l'hypoxie (SDRA, intubation) étaient retrouvés chez la grande majorité des patients composant le groupe CIAM. L'infection à Sars-Cov-2 était retrouvée, quant à elle, chez 25% des patients.
- La charge et la distribution lésionnelle chez les patients COVID et non COVID n'était pas significativement différente.

- Un nombre important de microsaignements au sein du corps calleux (score supérieur ou égal à 2, soit > 10 microbleeds dans cette étude) apparaîtrait comme un bon critère diagnostique pour distinguer CIAM de l'angiopathie amyloïde et de l'angiopathie hypertensive sur la seule base de l'imagerie, mais ce critère est à nuancer par le probable biais de sélection des patients dans notre base de données discuté plus bas.

4.2. Comparaison aux données de la littérature

Plusieurs études ont montré la présence de microsaignements chez des patients réanimatoires critiques dont la distribution lésionnelle au sein du cerveau apparaissait similaire aux résultats de notre étude.

Dans leur étude de 2017, *Fanou & al* (16) ont décrit 12 patients présentant un âge médian de 40 ans (vs 56 ans dans notre groupe). Parmi ces patients, tous ont présenté une insuffisance respiratoire et 11 (92%) ont bénéficié d'une intubation ce qui est concordant avec nos résultats. Seulement trois patients (25%) ont bénéficié d'une ECMO contre 45% dans notre groupe.

Le pattern décrit faisait référence à une charge lésionnelle de microsaignements étendue avec atteinte du corps calleux et juxta-corticale et cite notamment une épargne de la substance blanche profonde et périventriculaire, des noyaux gris centraux et des thalamus”

Nos résultats sont globalement similaires à la différence de la substance blanche profonde et périventriculaire qui, à défaut d'être épargnée, était aussi vulnérable que le cervelet.

Dans une étude de 2020, *Dixon & al* (139) ont identifié 10 patients COVID19+ ayant présenté des microhémorragies cérébrales, non liées à une autre pathologie cérébrale. Ils ont également utilisé une cotation des microsaignements inspirée de l'échelle MARS mais

ont répertorié le nombre de microsaignements en valeur absolue. Une heatmap composite de l'ensemble des atteintes répertoriées a été générée via la fonction Heatmapper du logiciel R (figure 43). La moyenne d'âge des patients était de 56 ans, comme dans notre étude, soit bien en dessous de l'âge moyen typique des patients présentant des microsaignements (70-76ans). Tous les patients ont été intubés dans le cadre du SDRA provoqué par le Sars-Cov-2. La localisation majeure des microsaignements était le splénium du corps calleux. La prédominance au splénium du corps calleux serait à corrélérer au fait qu'une altération de la perfusion cérébrale avec hyperperfusion pariéto-occipitale a déjà été mis en évidence chez un patient infecté (140).

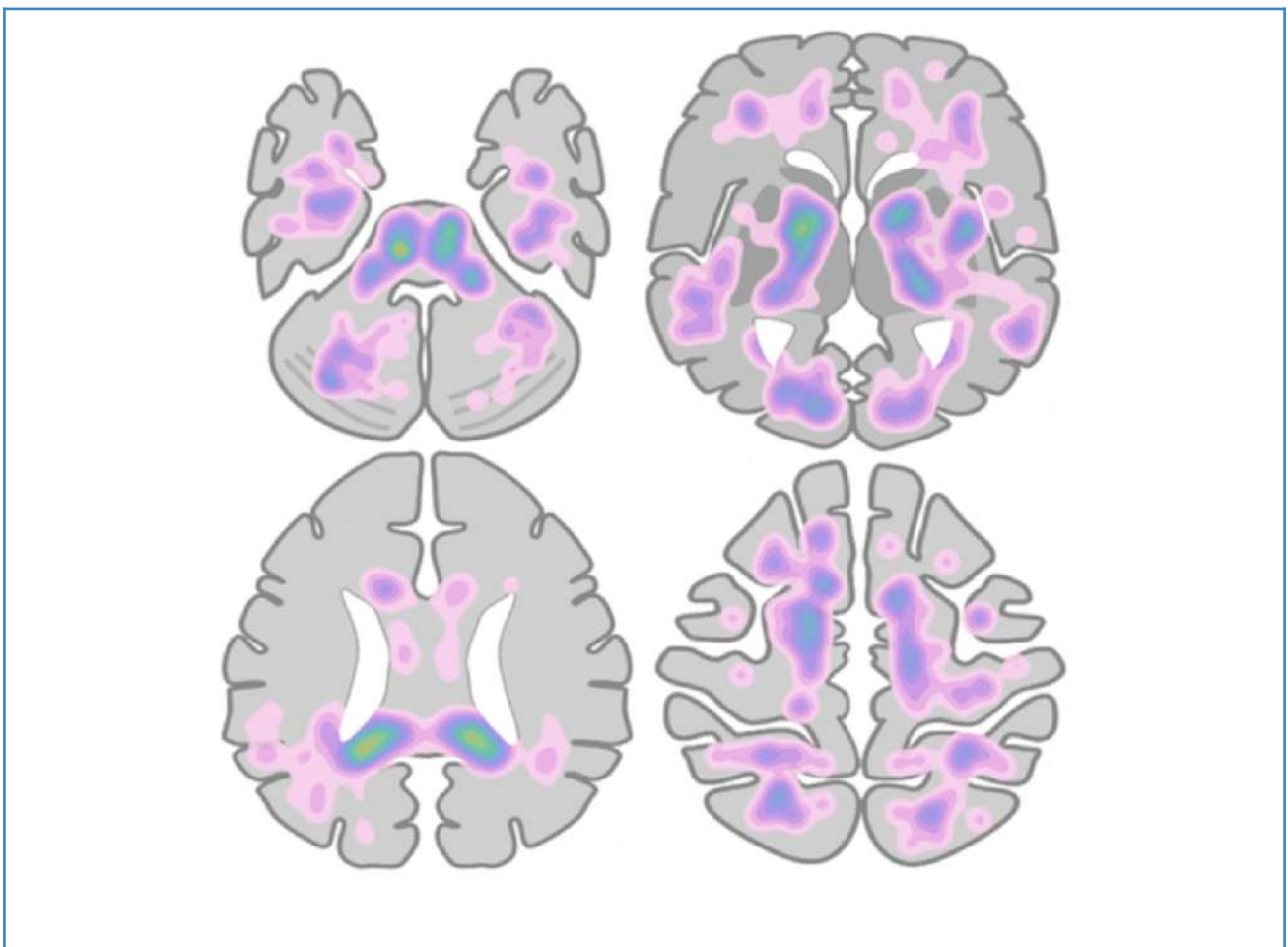


FIGURE 43 - Heatmap de la densité de microsaignements et de la distribution lésionnelle des patients de l'étude de Dixon & al, basée sur un décompte manuel des microsaignements sur un schéma cérébral simplifié (Heatmapper) (139)

Dans leur étude de 2021, *Kirschenbaum & al* (141) ont recruté 6 patients infectés COVID19+ dont 2 ont été exclus car présentant potentiellement une CIVD. Chez les 4

autres patients ont été décrits des microsaignements cérébraux de distribution inégale clairement distinctes des hémorragies liées à l'hypertension et à l'angiopathie amyloïde potentiellement en lien avec l'endothéliopathie induite par le virus et associée à des taux élevés du récepteur ACE 2 au sein des vaisseaux cérébraux. Ils soulignent que la topographie des microhémorragies dans leur cohorte était similaire mais non identique à celle du pattern de CIAM notamment sur la prédilection du corps calleux qui ne touchait qu'un patient sur 4 dans leur cohorte. Ainsi, ils concluent que la distinction nosologique entre les microhémorragies chez les patients gravement malades (CIAM) et les patients atteints du COVID-19 n'était "pas tout à fait claire".

Néanmoins, notre étude n'a pas montré de différence significative de distribution chez les patients infectés COVID-19 ou non. Cependant, le faible effectif de patients et la disparité des effectifs sur ce critère dans le groupe CIAM (6 patients COVID+/14 patients COVID-) pourraient être à l'origine d'un manque de puissance pour pouvoir l'affirmer.

Dans une étude de 2020, *Fitsiori & al* (142) ont rapporté 9 patients infectés COVID19+ ayant présenté des microhémorragies de distribution inhabituelle. La moyenne d'âge des patients était de 67.7 ans, soit supérieure à celle de notre groupe, mais restant relativement jeune par rapport aux populations de l'angiopathie amyloïde ou hypertensive. Tous les patients ont été victime d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë modéré (4/9) ou sévère (5/9). Le territoire le plus mis en cause était le corps calleux, ainsi que d'autres localisations comme la capsule interne (5/9), les pédoncules cérébelleux moyens (5/9) ou les régions sous corticales.

Ces résultats s'accordent avec ceux de notre étude bien que la plupart des patients de notre groupe CIAM ne présentaient pas d'infection Sars-Cov-2.

4.3. Points forts et limitations de l'étude

Bien que cette étude ait été réalisée rétrospectivement, un schéma prospectif aurait été difficile à réaliser au regard de la rareté du tableau CIAM. A notre connaissance, hors méta-analyse, ce groupe de 22 patients présentant un pattern CIAM constituerait ainsi le plus gros échantillon de la littérature médicale. La plupart des études antérieures se limitaient à des case-report ou ne relataient que d'un nombre restreint de patients.

De plus, la popularisation et la mise en lumière de ce pattern dans la littérature ont surtout eu lieu pendant et après l'année 2020 (Figure 44), soit concomitante à la pandémie de Sars-Cov-2 dans le cadre de défaillances multi viscérales graves associées à l'infection. La particularité de ce groupe CIAM réside donc dans le fait que 70 % des patients étaient indemnes d'infection à la Covid-19. Cela souligne que ce tableau pathologique serait davantage lié à une combinaison plurifactorielle de comorbidités et de défaillance multi-viscérale (avec l'hypoxie en chef de file) qu'à une maladie particulière. Il est aussi intéressant de souligner que 50% des IRM étudiées dans ce groupe sont antérieures à 2020, soit avant la pandémie.

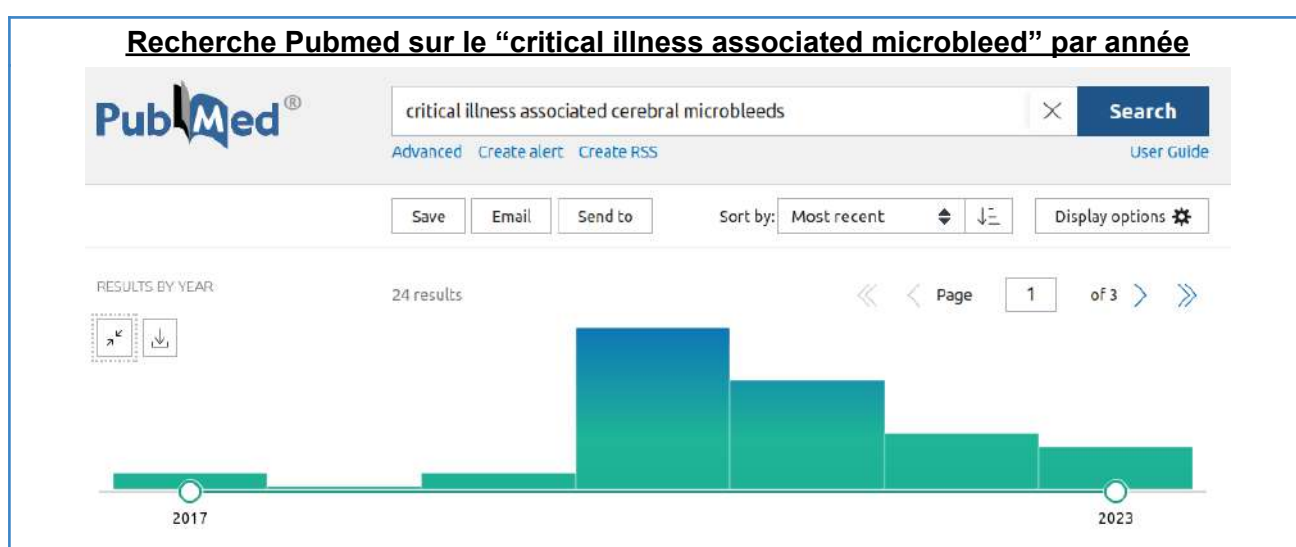


FIGURE 44 - Recherche Pubmed sur le “critical illness associated microbleed” par année.

Jusqu'à présent, bien que ce pattern CIAM ait fait l'objet de plusieurs ébauches descriptives dans la littérature, il n'a été que très peu rigoureusement caractérisé par évaluation objective de la distribution des microsaignements comme nous l'avons fait ici à l'aide d'une échelle de cotation (hormis l'étude de *Dixon & al* présentée précédemment (139)). Aussi, il n'a jamais été comparé aux autres patterns de distribution de microsaignements d'autres origines plus classiques, établis et communément acceptés par la communauté scientifique comme l'angiopathie amyloïde et l'angiopathie hypertensive. Par ailleurs, les lésions associées à ce pattern de microsaignements (ischémiques, macrohémorragiques ou hémorragiques) n'ont pas fait l'objet de beaucoup d'études (143).

Néanmoins, malgré les remaniements employés et déjà décrits précédemment, la MARS présente un inconvénient majeur de par sa conception : la localisation lésionnelle au sein de certains territoires spécifiques et restreints décrits dans la littérature (péduncules cérébelleux moyens par exemple) s'accorde mal avec la segmentation vaste, large et peu précise de l'échelle (exemple : cervelet).

Aussi, cette méthode d'évaluation aurait tendance à surestimer la quantité de microsaignements dans les territoires de gros volume (ex : lobe frontal) et inversement à la sous estimer dans les petits territoires (ex : capsule interne, corps calleux). En partant de cette hypothèse, la mise en évidence d'une vulnérabilité particulière du corps calleux et des capsules internes, malgré leur faible volume relatif et la possible minimisation du nombre de microsaignements, suggère probablement une atteinte encore plus marquée et spécifique de ces structures en réalité. Toutefois, il n'existe à l'heure actuelle pas de méthode standardisée et efficace d'évaluation précise de la charge lésionnelle de

microsaignements ou de solution assistée par intelligence artificielle utilisée à grande échelle, même si celles-ci sont en cours de développement (144) (145).

Il existe, en outre, un possible biais d'évaluation dans le sens où un seul évaluateur a effectué la cotation des microsaignements, non en aveugle des groupes auxquels appartenaient les patients et leur IRM. Pareillement, les limites anatomiques de certaines zones encéphaliques n'étant pas nettement définies, certains microsaignements à la frontière entre deux zones ont pu être mal répertoriés induisant un biais de mesure. On estime néanmoins que celui-ci serait négligeable.

Un autre biais possible vient des différentes séquences IRM utilisées dans l'évaluation des microsaignements, la majorité du temps sur des séquences SWI mais dans une minorité de cas sur des séquences T2*, ce qui peut sous-estimer le nombre total de microsaignements répertoriés chez certains patients de par sa sensibilité plus faible.

Enfin, la sélection des patients constitue probablement le biais le plus important de cette étude. Il est en effet difficile de constituer un groupe CIAM homogène sans avoir recours à des critères d'imagerie. Ici, la sélection des patients sur leur admission en unité de réanimation et sur l'atteinte du corps calleux en IRM semblait pertinente et faisait écho à la littérature récente. Cependant, il est important de souligner qu'il pourrait exister des patients ayant réalisé une IRM potentiellement compatible avec cette entité clinique et ne présentant pas d'atteinte du corps calleux, ce qui aurait pu les exclure de l'étude. Néanmoins, dans le cadre de cette étude, il était nécessaire de définir certains critères de sélection pour structurer un groupe CIAM tangible et crédible et ces critères furent considérés comme les plus appropriés dans cette démarche.

Aussi, les patients des groupes angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive ont été sélectionnés de manière aléatoire après croisement de leur compte rendu IRM et de leur compte rendu d'hospitalisation ce qui implique certaines précautions.

Tout d'abord, parce que ce sont des diagnostics de probabilité, établis sur plusieurs faisceaux d'arguments et que ces diagnostics peuvent parfois être remis en question, mais aussi car aucun appariement n'a été effectué avec les patients du groupe CIAM, et qu'idéalement il faudrait recenser l'ensemble des patients de chaque groupe sur la même période de temps que pour les patients du groupe CIAM.

On rappelle tout de même qu'un appariement sur le nombre de microsaignements ne pouvait pas être effectué car il s'agissait d'un facteur d'étude et qu'un appariement sur l'âge aurait été impossible car il s'agit d'un critère diagnostique de l'angiopathie amyloïde (classification de Boston).

4.4. Ouverture et recommandations pour la pratique future

Des pistes d'améliorations futures pourraient être envisagées comme l'appariement des patients de chaque groupe en fonction d'un seuil minimal de microsaignements. En effet, certains patients des groupes angiopathie hypertensive et angiopathie amyloïde ne présentaient dans cette étude qu'un faible nombre de microsaignements ce qui peut tendre à sous estimer la charge lésionnelle de ces maladies en comparaison au groupe CIAM. Inversement, certains phénotypes CIAM à charge lésionnelle plus modérée relèvent toujours de défis diagnostiques. Sous réserve des biais de sélections inhérents à la nature de cette étude, l'importance de l'atteinte du corps calleux et plus particulièrement du splénium pourrait néanmoins être un critère fort en faveur du diagnostic et mériterait d'être approfondie et précisée. Dans cette démarche, un algorithme basé sur l'intelligence

artificielle serait aussi le bienvenu pour préciser la quantification lésionnelle et aider à la cartographie des zones vulnérables.

5. Conclusion

Nous avons montré dans cette étude que la profusion et la distribution lésionnelle des microsaignements dans le pattern CIAM était différente de celle de l'angiopathie amyloïde et de l'angiopathie hypertensive. En effet, les microsaignements étaient en moyenne plus nombreux et de topographie spécifique comme le corps calleux, les jonctions cortico-sous-corticales des zones lobaires, avec une localisation à moindre degré au sein du cervelet, des capsules internes et de la substance blanche profonde et périventriculaire. Les scores de Fazekas étaient significativement moins élevés chez les patients CIAM que dans les autres groupes. Les patients CIAM étaient en moyenne plus jeunes que ceux des autres groupes. L'hypoxie, le SDRA et l'intubation étaient les éléments les plus retrouvés chez ces patients, l'infection à Sars-Cov-2 n'apparaissait pas, en soi, comme discriminante. Les facteurs de risques cardio-vasculaires ne semblaient pas avoir d'influence majeure sur le développement de ce pattern en imagerie. Enfin, chez un patient présentant des microsaignements cérébraux diffus, et une atteinte clinique cohérente avec ce diagnostic, l'atteinte du corps calleux semblerait conforter le diagnostic de CIAM.

Nos résultats renforcent donc les observations précédemment rapportées et mettent en exergue la nécessité de développer une méthode actuelle et fiable de quantification des microsaignements, en particulier dans ce contexte où ils sont diffus et abondants.

6. Bibliographie

1. Cordonnier C. "Microsaignements intracérébraux". EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Neurologie, 17-046-B-90, 2009.
Doi : 10.1016/S0246-0378(18)85826-2
2. Scharf, J., Bräuherr, E., Forsting, M., & Sartor, K. (1994). Significance of haemorrhagic lacunes on MRI in patients with hypertensive cerebrovascular disease and intracerebral haemorrhage. *Neuroradiology*, 36(7), 504–508.
<https://doi.org/10.1007/BF00593508>
3. Cordonnier, C., Al-Shahi Salman, R., & Wardlaw, J. (2007). "Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting". *Brain : a journal of neurology*, 130(Pt 8), 1988–2003.
<https://doi.org/10.1093/brain/awl387>
4. Caunca, M. R., Del Brutto, V., Gardener, H., Shah, N., Dequatre-Ponchelle, N., Cheung, Y. K., Elkind, M. S., Brown, T. R., Cordonnier, C., Sacco, R. L., & Wright, C. B. (2016). Cerebral Microbleeds, Vascular Risk Factors, and Magnetic Resonance Imaging Markers: The Northern Manhattan Study. *Journal of the American Heart Association*, 5(9), e003477.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.116.003477>
5. Graff-Radford, J., Lesnick, T., Rabinstein, A. A., Gunter, J. L., Przybelski, S. A., Noseworthy, P. A., Preboske, G. M., Mielke, M. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Kremers, W. K., Jack, C. R., Jr, Vemuri, P., & Kantarci, K. (2021). Cerebral Microbleeds: Relationship to Antithrombotic Medications. *Stroke*, 52(7), 2347–2355.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031515>
6. Qiu, J., Ye, H., Wang, J., Yan, J., Wang, J., & Wang, Y. (2018). Antiplatelet Therapy, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Stroke*, 49(7), 1751–1754.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.021789>
7. Kastler B. Vetter D. "Comprendre l'IRM : manuel d'auto-apprentissage" 8ème édition
8. Haddar, D., Haacke, E., Sehgal, V., Delproposito, Z., Salamon, G., Seror, O., & Sellier, N. (2004). L'imagerie de susceptibilité magnétique: théorie et applications [Susceptibility weighted imaging. Theory and applications]. *Journal de radiologie*, 85(11), 1901–1908.
[https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(04\)97759-1](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(04)97759-1)
9. Iacovacci, Veronica & Lucarini, Gioia & Ricotti, Leonardo & Menciassi, Arianna. (2016). Magnetic Field-Based Technologies for Lab-on-a-Chip Applications. doi: 10.5772/62865.
10. Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Thomas, B., Shroff, M. M., & Haacke, E. M. (2009). Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 29(5), 1433–1449.
<https://doi.org/10.1148/rq.295095034>
11. Spees, W. M., Yablonskiy, D. A., Oswood, M. C., & Ackerman, J. J. (2001). Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, T(1), T(2), T*(2), and non-Lorentzian signal behavior. *Magnetic resonance in medicine*, 45(4), 533–542.
<https://doi.org/10.1002/mrm.1072>
12. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87(24), 9868–9872.
<https://doi.org/10.1073/pnas.87.24.9868>
13. <https://promi-imagerie.org/>

14. <https://www.imaios.com/fr/e-mri/sequences/echo-de-gradient-avec-destruction-de-l-aimantation>
15. Nitz, W. R., & Reimer, P. (1999). Contrast mechanisms in MR imaging. *European radiology*, 9(6), 1032–1046.
<https://doi.org/10.1007/s0033300050789>
16. Ernst, R. R., & Anderson, W. A. (1966). Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Review of Scientific Instruments*, 37(1), 93–102.
doi:10.1063/1.1719961
<https://doi.org/10.1063/1.1719961>
17. Reichenbach, J. R., Jonetz-Mentzel, L., Fitzek, C., Haacke, E. M., Kido, D. K., Lee, B. C., & Kaiser, W. A. (2001). High-resolution blood oxygen-level dependent MR venography (HRBV): a new technique. *Neuroradiology*, 43(5), 364–369.
<https://doi.org/10.1007/s002340000503>
18. Herigault G and Haacke EM. Reducing Background Susceptibility Effects in AVID BOLD Imaging. 2002. Honolulu, Hawaii.
19. Haacke EM, Lai S, Yablonskiy DA, Lin W. (1995) In vivo validation of the BOLD mechanism: a review of signal changes in gradient echo functional MRI in the presence of flow. *Int J Imaging Syst Technol* 1995; 6: 153–163.
<https://doi.org/10.1002/ima.1850060204>
20. Reichenbach, J. R., Venkatesan, R., Schillinger, D. J., Kido, D. K., & Haacke, E. M. (1997). Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology*, 204(1), 272–277.
<https://doi.org/10.1148/radiology.204.1.9205259>
21. Wang, Y., Yu, Y., Li, D., Bae, K. T., Brown, J. J., Lin, W., & Haacke, E. M. (2000). Artery and vein separation using susceptibility-dependent phase in contrast-enhanced MRA. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, 12(5), 661–670.
[https://doi.org/10.1002/1522-2586\(200011\)12:5<661::AID-JMRI2>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1522-2586(200011)12:5<661::AID-JMRI2>3.0.CO;2-L)
22. Haacke, E. M., Xu, Y., Cheng, Y. C., & Reichenbach, J. R. (2004). Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magnetic resonance in medicine*, 52(3), 612–618.
<https://doi.org/10.1002/mrm.20198>
23. How MRI Works - Part 3 - Fourier Transform and K-Space, thePIRL(youtube.com)
24. Haddar, D., Haacke, E., Sehgal, V., Delproposito, Z., Salamon, G., Seror, O., & Sellier, N. (2004). L'imagerie de susceptibilité magnétique: théorie et applications [Susceptibility weighted imaging. Theory and applications]. *Journal de radiologie*, 85(11), 1901–1908.
[https://doi.org/10.1016/s0221-0363\(04\)97759-1](https://doi.org/10.1016/s0221-0363(04)97759-1)
25. Halefoglou, A. M., & Yousem, D. M. (2018). Susceptibility weighted imaging: Clinical applications and future directions. *World journal of radiology*, 10(4), 30–45.
<https://doi.org/10.4329/wjr.v10.i4.30>
26. Haller, S., Haacke, E. M., Thurnher, M. M., & Barkhof, F. (2021). Susceptibility-weighted Imaging: Technical Essentials and Clinical Neurologic Applications. *Radiology*, 299(1), 3–26. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021203071>
27. Creative Commons : https://en.wikipedia.org/wiki/Susceptibility_weighted_imaging
28. Barbosa, J. H., Santos, A. C., & Salmon, C. E. (2015). Susceptibility weighted imaging: differentiating between calcification and hemosiderin. *Radiologia brasileira*, 48(2), 93–100.
<https://doi.org/10.1590/0100-3984.2014.0010>
29. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, Van Buchem MA, Breteler MM; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165-74. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4. PMID: 19161908; PMCID: PMC3414436.

30. Elster A. D. (1993). Gradient-echo MR imaging: techniques and acronyms. *Radiology*, 186(1), 1–8.
<https://doi.org/10.1148/radiology.186.1.8416546>
31. Vernooij, M. W., Ikram, M. A., Wielopolski, P. A., Krestin, G. P., Breteler, M. M., & van der Lugt, A. (2008). Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology*, 248(1), 272–277.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2481071158>
32. Shams, S., Martola, J., Cavallin, L., Granberg, T., Shams, M., Aspelin, P., Wahlund, L. O., & Kristoffersen-Wiberg, M. (2015). SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 36(6), 1089–1095.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A4248>
33. Cheng, A. L., Batool, S., McCreary, C. R., Lauzon, M. L., Frayne, R., Goyal, M., & Smith, E. E. (2013). Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*, 44(10), 2782–2786.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002267>
34. Gregoire, S. M., Chaudhary, U. J., Brown, M. M., Yousry, T. A., Kallis, C., Jäger, H. R., & Werring, D. J. (2009). The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology*, 73(21), 1759–1766.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c34a7d>
35. Cordonnier, C., Potter, G. M., Jackson, C. A., Doubal, F., Keir, S., Sudlow, C. L., Wardlaw, J. M., & Al-Shahi Salman, R. (2009). Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke*, 40(1), 94–99.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526996>
36. Lee J, Sohn EH, Oh E, Lee AY. Characteristics of Cerebral Microbleeds. *Dement Neurocogn Disord*. 2018 Sep;17(3):73-82. doi: 10.12779/dnd.2018.17.3.73. Epub 2018 Dec 6. PMID: 30906396; PMCID: PMC6428007.
<https://doi.org/10.12779/dnd.2018.17.3.7>
37. Koennecke H. C. (2006). Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology*, 66(2), 165–171.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000194266.55694.1e>
38. Greenberg, S. M., Eng, J. A., Ning, M., Smith, E. E., & Rosand, J. (2004). Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*, 35(6), 1415–1420.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126807.69758.0e>
39. Boulanger, J. M., Coutts, S. B., Eliasziw, M., Gagnon, A. J., Simon, J. E., Subramaniam, S., Sohn, C. H., Scott, J., Demchuk, A. M., & VISION Study Group (2006). Cerebral microhemorrhages predict new disabling or fatal strokes in patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke*, 37(3), 911–914.
<https://doi.org/10.1161/01.STR.0000204237.66466.5f>
40. Nighoghossian, N., Hermier, M., Adeleine, P., Blanc-Lasserre, K., Derex, L., Honnorat, J., Philippeau, F., Dugor, J. F., Froment, J. C., & Trouillas, P. (2002). Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke: a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke*, 33(3), 735–742.
<https://doi.org/10.1161/hs0302.104615>
41. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, de Bruijn RF, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW. Association of Cerebral Microbleeds With Cognitive Decline

- and Dementia. *JAMA Neurol.* 2016 Aug 1;73(8):934-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.1017. PMID: 27271785; PMCID: PMC5966721.
42. Werring, D. J., Frazer, D. W., Coward, L. J., Losseff, N. A., Watt, H., Cipolotti, L., Brown, M. M., & Jäger, H. R. (2004). Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain : a journal of neurology*, 127(Pt 10), 2265–2275. <https://doi.org/10.1093/brain/awh253>
 43. Hanyu, H., Tanaka, Y., Shimizu, S., Takasaki, M., & Abe, K. (2003). Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. *Journal of neurology*, 250(12), 1496–1497. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0245-7>
 44. Cordonnier, C., van der Flier, W. M., Sluimer, J. D., Leys, D., Barkhof, F., & Scheltens, P. (2006). Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting. *Neurology*, 66(9), 1356–1360. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000210535.20297.ae>
 45. Altmann-Schneider, I., Trompet, S., de Craen, A. J., van Es, A. C., Jukema, J. W., Stott, D. J., Sattar, N., Westendorp, R. G., van Buchem, M. A., & van der Grond, J. (2011). Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke*, 42(3), 638–644. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.595611>
 46. Benedictus, M. R., Prins, N. D., Goos, J. D., Scheltens, P., Barkhof, F., & van der Flier, W. M. (2015). Microbleeds, Mortality, and Stroke in Alzheimer Disease: The MISTRAL Study. *JAMA neurology*, 72(5), 539–545. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.14>
 47. Yamada M. (2015). Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *Journal of stroke*, 17(1), 17–30. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.17>
 48. Miller-Thomas, M. M., Sipe, A. L., Benzinger, T. L., McConathy, J., Connolly, S., & Schwetye, K. E. (2016). Multimodality Review of Amyloid-related Diseases of the Central Nervous System. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 36(4), 1147–1163. <https://doi.org/10.1148/rq.2016150172>
 49. Greenberg, S. M., & Vonsattel, J. P. (1997). Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy. Sensitivity and specificity of cortical biopsy. *Stroke*, 28(7), 1418–1422. <https://doi.org/10.1161/01.str.28.7.1418>
 50. Béjot, Y., Cordonnier, C., Durier, J., Aboa-Eboulé, C., Rouaud, O., & Giroud, M. (2013). Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain : a journal of neurology*, 136(Pt 2), 658–664. <https://doi.org/10.1093/brain/aws349>
 51. Rosand, J., Muzikansky, A., Kumar, A., Wisco, J. J., Smith, E. E., Betensky, R. A., & Greenberg, S. M. (2005). Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Annals of neurology*, 58(3), 459–462. <https://doi.org/10.1002/ana.20596>
 52. Pasi, M., Marini, S., Morotti, A., Boulouis, G., Xiong, L., Charidimou, A., Ayres, A. M., Lee, M. J., Biffi, A., Goldstein, J. N., Rosand, J., Gurol, M. E., Greenberg, S. M., & Viswanathan, A. (2018). Cerebellar Hematoma Location: Implications for the Underlying Microangiopathy. *Stroke*, 49(1), 207–210. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.019286>
 53. Wu, J. J., Yao, M., & Ni, J. (2021). Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: current status and future implications. *Chinese medical journal*, 134(6), 646–654. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001427>

54. Heß, K., Purrucker, J., Hegenbart, U., Brokinkel, B., Berndt, R., Keyvani, K., Monoranu, C. M., Löhr, M., Reifenberger, G., Munoz-Bendix, C., Kalla, J., Groß, J., Schick, U., Kollmer, J., Klapper, W., Röcken, C., Hasselblatt, M., & Paulus, W. (2018). Cerebral amyloidoma is characterized by B-cell clonality and a stable clinical course. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 28(2), 234–239.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12493>
55. Greenberg, S. M., Rebeck, G. W., Vonsattel, J. P., Gomez-Isla, T., & Hyman, B. T. (1995). Apolipoprotein E epsilon 4 and cerebral hemorrhage associated with amyloid angiopathy. *Annals of neurology*, 38(2), 254–259.
<https://doi.org/10.1002/ana.410380219>
56. Linn, J., Halpin, A., Demaerel, P., Ruhland, J., Giese, A. D., Dichgans, M., van Buchem, M. A., Bruckmann, H., & Greenberg, S. M. (2010). Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*, 74(17), 1346–1350.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181dad605>
57. Charidimou, A., Boulouis, G., Frosch, M. P., Baron, J. C., Pasi, M., Albuher, J. F., Banerjee, G., Barbato, C., Bonneville, F., Brandner, S., Calviere, L., Caparros, F., Casolla, B., Cordonnier, C., Delisle, M. B., Deramecourt, V., Dichgans, M., Gokcal, E., Herms, J., Hernandez-Guillamon, M., ... Greenberg, S. M. (2022). The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet. Neurology*, 21(8), 714–725.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3)
58. Martinez-Ramirez, S., Romero, J. R., Shoamanesh, A., McKee, A. C., Van Etten, E., Pontes-Neto, O., Macklin, E. A., Ayres, A., Auriel, E., Himali, J. J., Beiser, A. S., DeCarli, C., Stein, T. D., Alvarez, V. E., Frosch, M. P., Rosand, J., Greenberg, S. M., Gurol, M. E., Seshadri, S., & Viswanathan, A. (2015). Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 11(12), 1480–1488.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.04.009>
59. Blevins, B. L., Vinters, H. V., Love, S., Wilcock, D. M., Grinberg, L. T., Schneider, J. A., Kalaria, R. N., Katsumata, Y., Gold, B. T., Wang, D. J. J., Ma, S. J., Shade, L. M. P., Fardo, D. W., Hartz, A. M. S., Jicha, G. A., Nelson, K. B., Magaki, S. D., Schmitt, F. A., Teylan, M. A., Ighodaro, E. T., ... Nelson, P. T. (2021). Brain arteriolosclerosis. *Acta neuropathologica*, 141(1), 1–24.
<https://doi.org/10.1007/s00401-020-02235-6>
60. Li, Q., Yang, Y., Reis, C., Tao, T., Li, W., Li, X., & Zhang, J. H. (2018). Cerebral Small Vessel Disease. *Cell transplantation*, 27(12), 1711–1722.
<https://doi.org/10.1177/0963689718795148>
61. Caplan L. R. (2015). Lacunar infarction and small vessel disease: pathology and pathophysiology. *Journal of stroke*, 17(1), 2–6.
<https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.2>
62. Marek, M., Horyniecki, M., Frączek, M., & Kluczevska, E. (2018). Leukoaraiosis - new concepts and modern imaging. *Polish journal of radiology*, 83, e76–e81.
<https://doi.org/10.5114/pjr.2018.74344>
63. Doubal, F. N., MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Dennis, M. S., & Wardlaw, J. M. (2010). Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*, 41(3), 450–454.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.564914>
64. Wardlaw J. M. (2010). Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *Journal of the neurological sciences*, 299(1-2), 66–71.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2010.08.042>

65. Elmståhl, S., Ellström, K., Siennicki-Lantz, A., & Abul-Kasim, K. (2019). Association between cerebral microbleeds and hypertension in the Swedish general population "Good Aging in Skåne" study. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*, 21(8), 1099–1107.
<https://doi.org/10.1111/jch.13606>
66. Vernooij, M. W., van der Lugt, A., Ikram, M. A., Wielopolski, P. A., Niessen, W. J., Hofman, A., Krestin, G. P., & Breteler, M. M. (2008). Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology*, 70(14), 1208–1214.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000307750.41970.d9>
67. Pasi, M., Charidimou, A., Boulouis, G., Auriel, E., Ayres, A., Schwab, K. M., Goldstein, J. N., Rosand, J., Viswanathan, A., Pantoni, L., Greenberg, S. M., & Gurol, M. E. (2018). Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology*, 90(2), e119–e126.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004797>
68. Bruggeman, G. F., Haitsma, I. K., Dirven, C. M. F., & Volovici, V. (2021). Traumatic axonal injury (TAI): definitions, pathophysiology and imaging—a narrative review. *Acta neurochirurgica*, 163(1), 31–44.
<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04594-1>
69. Liu, J., Kou, Z., & Tian, Y. (2014). Diffuse axonal injury after traumatic cerebral microbleeds: an evaluation of imaging techniques. *Neural regeneration research*, 9(12), 1222–1230.
<https://doi.org/10.4103/1673-5374.135330>
70. Joutel, A., Corpechot, C., Ducros, A., Vahedi, K., Chabriat, H., Mouton, P., Alamowitch, S., Domenga, V., Cécillion, M., Marechal, E., Maciazek, J., Vayssiere, C., Cruaud, C., Cabanis, E. A., Ruchoux, M. M., Weissenbach, J., Bach, J. F., Bousser, M. G., & Tournier-Lasserre, E. (1996). Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*, 383(6602), 707–710.
71. Lesnik Oberstein, S. A., van den Boom, R., van Buchem, M. A., van Houwelingen, H. C., Bakker, E., Vollebregt, E., Ferrari, M. D., Breuning, M. H., Haan, J., & Dutch CADASIL Research Group (2001). Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology*, 57(6), 1066–1070.
<https://doi.org/10.1212/wnl.57.6.1066>
72. Tikka, S., Mykkänen, K., Ruchoux, M. M., Bergholm, R., Junna, M., Pöyhönen, M., Yki-Järvinen, H., Joutel, A., Viitanen, M., Baumann, M., & Kalimo, H. (2009). Congruence between NOTCH3 mutations and GOM in 131 CADASIL patients. *Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 4), 933–939.
<https://doi.org/10.1093/brain/awn364>
73. Wen, L., Yuan, J., Li, S., Zhao, J., Li, C., Li, J., Han, Y., Wang, C., & Li, G. (2022). Case Report: Diffuse Cerebral Microbleeds in Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Frontiers in neurology*, 13, 818332.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2022.818332>
74. Tikka, S., Baumann, M., Siitonen, M., Pasanen, P., Pöyhönen, M., Myllykangas, L., Viitanen, M., Fukutake, T., Cognat, E., Joutel, A., & Kalimo, H. (2014). CADASIL and CARASIL. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, 24(5), 525–544.
<https://doi.org/10.1111/bpa.12181>
75. Bugiani, M., Kevelam, S. H., Bakels, H. S., Waisfisz, Q., Ceuterick-de Groote, C., Niessen, H. W., Abbink, T. E., Lesnik Oberstein, S. A., & van der Knaap, M. S. (2016). Cathepsin A-related arteriopathy with strokes and leukoencephalopathy (CARASAL). *Neurology*, 87(17), 1777–1786.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003251>

76. Lanfranconi, S., & Markus, H. S. (2010). COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*, 41(8), e513–e518.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.581918>
77. Blitstein, M. K., & Tung, G. A. (2007). MRI of cerebral microhemorrhages. *AJR. American journal of roentgenology*, 189(3), 720–725.
<https://doi.org/10.2214/AJR.07.2249>
78. Sun, W., Yuan, C., Liu, W., Li, Y., Huang, Z., Zhu, W., Li, M., Xu, G., & Liu, X. (2013). Asymptomatic cerebral microbleeds in adult patients with moyamoya disease: a prospective cohort study with 2 years of follow-up. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 35(5), 469–475.
<https://doi.org/10.1159/000350203>
79. Ishikawa, T., Kuroda, S., Nakayama, N., Terae, S., Kudou, K., & Iwasaki, Y. (2005). Prevalence of asymptomatic microbleeds in patients with moyamoya disease. *Neurologia medico-chirurgica*, 45(10), 495–500.
<https://doi.org/10.2176/nmc.45.495>
80. Scarpino, M., Lanzo, G., Lolli, F., & Grippo, A. (2019). From the diagnosis to the therapeutic management: cerebral fat embolism, a clinical challenge. *International journal of general medicine*, 12, 39–48.
<https://doi.org/10.2147/IJGM.S177407>
81. Parizel, P. M., Demey, H. E., Veeckmans, G., Verstreken, F., Cras, P., Jorens, P. G., & De Schepper, A. M. (2001). Early diagnosis of cerebral fat embolism syndrome by diffusion-weighted MRI (starfield pattern). *Stroke*, 32(12), 2942–2944.
<https://doi.org/10.1161/str.32.12.2942>
82. Kuo, K. H., Pan, Y. J., Lai, Y. J., Cheung, W. K., Chang, F. C., & Jarosz, J. (2014). Dynamic MR imaging patterns of cerebral fat embolism: a systematic review with illustrative cases. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 35(6), 1052–1057.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A3605>
83. Giyab, O., Balogh, B., Bogner, P., Gergely, O., & Tóth, A. (2021). Microbleeds show a characteristic distribution in cerebral fat embolism. *Insights into imaging*, 12(1), 42.
<https://doi.org/10.1186/s13244-021-00988-6>
84. Kono, Y., Wakabayashi, T., Kobayashi, M., Ohashi, T., Eto, Y., Ida, H., & Iguchi, Y. (2016). Characteristics of Cerebral Microbleeds in Patients with Fabry Disease. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 25(6), 1320–1325.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.02.019>
85. Cocozza, S., Russo, C., Pontillo, G., Pisani, A., & Brunetti, A. (2018). Neuroimaging in Fabry disease: current knowledge and future directions. *Insights into imaging*, 9(6), 1077–1088.
<https://doi.org/10.1007/s13244-018-0664-8>
86. Fanou, E. M., Coutinho, J. M., Shannon, P., Kiehl, T. R., Levi, M. M., Wilcox, M. E., Aviv, R. I., & Mandell, D. M. (2017). Critical Illness-Associated Cerebral Microbleeds. *Stroke*, 48(4), 1085–1087.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016289>
87. Vattoth, S., Abdelhady, M., Alsoub, H., Own, A., & Elsotouhy, A. (2020). Critical illness-associated cerebral microbleeds in COVID-19. *The neuroradiology journal*, 33(5), 374–376.
<https://doi.org/10.1177/1971400920939229>
88. Toeback, J., Depoortere, S. D., Vermassen, J., Vereecke, E. L., Van Driessche, V., & Hemelsoet, D. M. (2021). Microbleed patterns in critical illness and COVID-19. *Clinical neurology and neurosurgery*, 203, 106594.

- <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2021.106594>
89. Shah, J., & Armstrong, M. J. (2015). Extracorporeal membrane oxygenation: uncommon cause of corpus callosal microhemorrhage. *Neurology*, 84(6), 630.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001227>
90. Riech, S., Kallenberg, K., Moerer, O., Hellen, P., Bärtsch, P., Quintel, M., & Knauth, M. (2015). The Pattern of Brain Microhemorrhages After Severe Lung Failure Resembles the One Seen in High-Altitude Cerebral Edema. *Critical care medicine*, 43(9), e386–e389.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001150>
91. Kallenberg, K., Dehnert, C., Dörfler, A., Schellinger, P. D., Bailey, D. M., Knauth, M., & Bärtsch, P. D. (2008). Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 28(9), 1635–1642.
<https://doi.org/10.1038/jcbfm.2008.55>
92. Le Guennec, L., Bertrand, A., Laurent, C., Roze, H., Chastre, J., Combes, A., & Luyt, C. E. (2015). Diffuse cerebral microbleeds after extracorporeal membrane oxygenation support. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 191(5), 594–596.
<https://doi.org/10.1164/rccm.201411-2118LE>
93. Mechtouff, L., Piegay, F., Traclet, J., Philit, F., Boissonnat, P., Hermier, M., Durieu, I., Cho, T. H., Nighoghossian, N., & Mornex, J. F. (2013). Tacrolimus-related cerebral microbleeds after lung transplantation. *Case reports in transplantation*, 2013, 708961.
<https://doi.org/10.1155/2013/708961>
94. Neligan, A., Rajakulendran, S., Nortley, R., & Manji, H. (2014). Extensive cerebral microhemorrhages caused by acute disseminated intravascular coagulation secondary to sepsis. *JAMA neurology*, 71(4), 510–511.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.223>
95. Singhal T. (2020). A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian journal of pediatrics*, 87(4), 281–286.
<https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
96. Esakandari, H., Nabi-Afjadi, M., Fakkari-Afjadi, J., Farahmandian, N., Miresmaeili, S. M., & Bahreini, E. (2020). A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biological procedures online*, 22, 19.
<https://doi.org/10.1186/s12575-020-00128-2>
97. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L., Lely, A. T., Navis, G., & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of pathology*, 203(2), 631–637.
<https://doi.org/10.1002/path.1570>
98. Zhang, H., Kang, Z., Gong, H., Xu, D., Wang, J., Li, Z., Li, Z., Cui, X., Xiao, J., Zhan, J., Meng, T., Zhou, W., Liu, J., & Xu, H. (2020). Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process. *Gut*, 69(6), 1010–1018.
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320953>
99. Liu, F., Long, X., Zhang, B., Zhang, W., Chen, X., & Zhang, Z. (2020). ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 18(9), 2128–2130.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.040>
100. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
101. Liu, J., Lu, F., Chen, Y., Plow, E., & Qin, J. (2022). Integrin mediates cell entry of the SARS-CoV-2 virus independent of cellular receptor ACE2. *The Journal of biological chemistry*, 298(3), 101710.
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101710>
102. Gomazkov O. A. (2022). Neurotropism as a Mechanism of the Damaging Action of Coronavirus. *Biology Bulletin Reviews*, 12(6), 667–678.
<https://doi.org/10.1134/S2079086422060044>
103. Zhou, Z., Kang, H., Li, S., & Zhao, X. (2020). Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *Journal of neurology*, 267(8), 2179–2184.
<https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>
104. Bostancıoğlu M. (2020). SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain. *Brain, behavior, and immunity*, 87, 122–123.
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.080>
105. Jessen, N. A., Munk, A. S., Lundgaard, I., & Nedergaard, M. (2015). The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochemical research*, 40(12), 2583–2599.
<https://doi.org/10.1007/s11064-015-1581-6>
106. Jha, N. K., Ojha, S., Jha, S. K., Dureja, H., Singh, S. K., Shukla, S. D., Chellappan, D. K., Gupta, G., Bhardwaj, S., Kumar, N., Jeyaraman, M., Jain, R., Muthu, S., Kar, R., Kumar, D., Goswami, V. K., Ruokolainen, J., Kesari, K. K., Singh, S. K., & Dua, K. (2021). Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 71(11), 2192–2209.
<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
107. Xu, J., Zhong, S., Liu, J., Li, L., Li, Y., Wu, X., Li, Z., Deng, P., Zhang, J., Zhong, N., Ding, Y., & Jiang, Y. (2005). Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 41(8), 1089–1096.
<https://doi.org/10.1086/444461>
108. Iwasaki, A., & Pillai, P. S. (2014). Innate immunity to influenza virus infection. *Nature reviews. Immunology*, 14(5), 315–328.
<https://doi.org/10.1038/nri3665>
109. Varchetta, S., Mele, D., Oliviero, B., Mantovani, S., Ludovisi, S., Cerino, A., Bruno, R., Castelli, A., Mosconi, M., Vecchia, M., Roda, S., Sachs, M., Klersy, C., & Mondelli, M. U. (2021). Unique immunological profile in patients with COVID-19. *Cellular & molecular immunology*, 18(3), 604–612.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-00557-9>
110. Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., Xu, Y., & Tian, Z. (2020). Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533–535.
<https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2>
111. Payen, D., Cravat, M., Maadadi, H., Didelot, C., Prosic, L., Dupuis, C., Losser, M. R., & De Carvalho Bittencourt, M. (2020). A Longitudinal Study of Immune Cells in Severe COVID-19 Patients. *Frontiers in immunology*, 11, 580250.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580250>
112. Tan, T., Khoo, B., Mills, E. G., Phylactou, M., Patel, B., Eng, P. C., Thurston, L., Muzi, B., Meeran, K., Prevost, A. T., Comminos, A. N., Abbara, A., & Dhillon, W. S. (2020). Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *The Lancet. Diabetes & endocrinology*, 8(8), 659–660.

- [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30216-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30216-3)
113. Silvin, A., Chapuis, N., Dunsmore, G., Goubet, A. G., Dubuisson, A., Derosa, L., Almiré, C., Hénon, C., Kosmider, O., Droin, N., Rameau, P., Catelain, C., Alfaro, A., Dussiau, C., Friedrich, C., Sourdeau, E., Marin, N., Szwebel, T. A., Cantin, D., Mouthon, L., ... Solary, E. (2020). Elevated Calprotectin and Abnormal Myeloid Cell Subsets Discriminate Severe from Mild COVID-19. *Cell*, 182(6), 1401–1418.e18.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.002>
114. Arcanjo, A., Logullo, J., Menezes, C. C. B., de Souza Carvalho Giangiarulo, T. C., Dos Reis, M. C., de Castro, G. M. M., da Silva Fontes, Y., Todeschini, A. R., Freire-de-Lima, L., Decoté-Ricardo, D., Ferreira-Pereira, A., Freire-de-Lima, C. G., Barroso, S. P. C., Takiya, C., Conceição-Silva, F., Savino, W., & Morrot, A. (2020). The emerging role of neutrophil extracellular traps in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (COVID-19). *Scientific reports*, 10(1), 19630.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-76781-0>
115. Zanza, C., Romenskaya, T., Manetti, A. C., Franceschi, F., La Russa, R., Bertozzi, G., Maiese, A., Savioli, G., Volonnino, G., & Longhitano, Y. (2022). Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(2), 144.
<https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
116. Song, P., Li, W., Xie, J., Hou, Y., & You, C. (2020). Cytokine storm induced by SARS-CoV-2. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 509, 280–287.
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.017>
117. Silva-Filho, J. L., Caruso-Neves, C., & Pinheiro, A. A. (2016). Angiotensin II type-1 receptor (AT₁R) regulates expansion, differentiation, and functional capacity of antigen-specific CD8⁺ T cells. *Scientific reports*, 6, 35997.
<https://doi.org/10.1038/srep35997>
118. El-Arif, G., Khazaal, S., Farhat, A., Harb, J., Annweiler, C., Wu, Y., Cao, Z., Kovacic, H., Abi Khattar, Z., Fajloun, Z., & Sabatier, J. M. (2022). Angiotensin II Type I Receptor (AT₁R): The Gate towards COVID-19-Associated Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(7), 2048.
<https://doi.org/10.3390/molecules27072048>
119. Song, E., Zhang, C., Israelow, B., Lu-Culligan, A., Prado, A. V., Skriabine, S., Lu, P., Weizman, O. E., Liu, F., Dai, Y., Szigeti-Buck, K., Yasumoto, Y., Wang, G., Castaldi, C., Heltke, J., Ng, E., Wheeler, J., Alfajaro, M. M., Levavasseur, E., Fontes, B., ... Iwasaki, A. (2021). Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *The Journal of experimental medicine*, 218(3), e20202135.
<https://doi.org/10.1084/jem.20202135>
120. Jha, N. K., Ojha, S., Jha, S. K., Dureja, H., Singh, S. K., Shukla, S. D., Chellappan, D. K., Gupta, G., Bhardwaj, S., Kumar, N., Jeyaraman, M., Jain, R., Muthu, S., Kar, R., Kumar, D., Goswami, V. K., Ruokolainen, J., Kesari, K. K., Singh, S. K., & Dua, K. (2021). Evidence of Coronavirus (CoV) Pathogenesis and Emerging Pathogen SARS-CoV-2 in the Nervous System: A Review on Neurological Impairments and Manifestations. *Journal of molecular neuroscience : MN*, 71(11), 2192–2209.
<https://doi.org/10.1007/s12031-020-01767-6>
121. Gomazkov O. A. (2022). Neurotropism as a Mechanism of the Damaging Action of Coronavirus. *Biology Bulletin Reviews*, 12(6), 667–678.
<https://doi.org/10.1134/S2079086422060044>
122. Vinayagam, S., & Sattu, K. (2020). SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life sciences*, 260, 118431.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118431>
123. Thachil J. (2021). Lessons learnt from COVID-19 coagulopathy. *EJHaem*, 2(3), 577–584.
<https://doi.org/10.1002/jha2.228>

124. Iba, T., Connors, J. M., & Levy, J. H. (2020). The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society ... [et al.]*, 69(12), 1181–1189.
<https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
125. Kazemi, S., Pourgholaminejad, A., & Saberi, A. (2021). Stroke Associated with SARS-CoV-2 Infection and its Pathogenesis: A Systematic Review. *Basic and clinical neuroscience*, 12(5), 569–586.
<https://doi.org/10.32598/bcn.2021.3277.1>
126. Divani, A. A., Andalib, S., Di Napoli, M., Lattanzi, S., Hussain, M. S., Biller, J., McCullough, L. D., Azarpazhooh, M. R., Seletskaya, A., Mayer, S. A., & Torbey, M. (2020). Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(8), 104941.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>
127. Valencia-Enciso, N., Ortiz-Pereira, M., Zafra-Sierra, M. P., Espinel-Gómez, L., & Bayona, H. (2020). Time of Stroke Onset in Coronavirus Disease 2019 Patients Around the Globe: A Systematic Review and Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*, 29(12), 105325.
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105325>
128. Margos, N. P., Meintanopoulos, A. S., Filioglou, D., & Ellul, J. (2021). Intracerebral hemorrhage in COVID-19: A narrative review. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, 89, 271–278.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2021.05.019>
129. El Beltagi, A. H., Vattoth, S., Abdelhady, M., Ahmed, I., Paksoy, Y., Abou Kamar, M., Alsoub, H., Almaslamani, M., Alkhal, A. L., Own, A., & Elsotouhy, A. (2021). Spectrum of neuroimaging findings in COVID-19. *The British journal of radiology*, 94(1117), 20200812.
<https://doi.org/10.1259/bjr.20200812>
130. Sharifian-Dorche, M., Bahmanyar, M., Sharifian-Dorche, A., Mohammadi, P., Nomovi, M., & Mowla, A. (2021). Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *Journal of the neurological sciences*, 428, 117607.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117607>
131. Siegler, J. E., Klein, P., Yaghi, S., Vigilante, N., Abdalkader, M., Coutinho, J. M., Abdul Khalek, F., & Nguyen, T. N. (2021). Cerebral Vein Thrombosis With Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *Stroke*, 52(9), 3045–3053.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035613>
132. Tu, T. M., Yi, S. J., Koh, J. S., Saffari, S. E., Hoe, R. H. M., Chen, G. J., Chiew, H. J., Tham, C. H., Seet, C. Y. H., Yong, M. H., Yong, K. P., Hui, A. C., Fan, B. E., Tan, B. Y., Quek, A. M. L., Seet, R. C. S., Yeo, L. L. L., Tan, K., & Thirugnanam, U. N. (2022). Incidence of Cerebral Venous Thrombosis Following SARS-CoV-2 Infection vs mRNA SARS-CoV-2 Vaccination in Singapore. *JAMA network open*, 5(3), e222940.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2940>
133. Goldberg, M. F., & Goldberg, M. F. (2020). Neuroradiologic manifestations of COVID-19: what the emergency radiologist needs to know. *Emergency radiology*, 27(6), 737–745.
<https://doi.org/10.1007/s10140-020-01840-y>
134. Brun, G., Hak, J. F., Coze, S., Kaphan, E., Carvelli, J., Girard, N., & Stellmann, J. P. (2020). COVID-19-White matter and globus pallidum lesions: Demyelination or small-vessel vasculitis?. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*, 7(4), e777.
<https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000777>

135. Gaur, P., Dixon, L., Jones, B., Lyall, H., & Jan, W. (2020). COVID-19-Associated Cytotoxic Lesions of the Corpus Callosum. *AJNR. American journal of neuroradiology*, 41(10), 1905–1907.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A6713>
136. Laurendon, T., Radulesco, T., Mugnier, J., G erault, M., Chagnaud, C., El Ahmadi, A. A., & Varoquaux, A. (2020). Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology*, 95(5), 224–225.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009850>
137. Yamada M. (2015). Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts. *Journal of stroke*, 17(1), 17–30.
<https://doi.org/10.5853/jos.2015.17.1.17>
138. Thurnher, M. M., Boban, J., R oggl, M., & Staudinger, T. (2021). Distinct pattern of microsusceptibility changes on brain magnetic resonance imaging (MRI) in critically ill patients on mechanical ventilation/oxygenation. *Neuroradiology*, 63(10), 1651–1658.
<https://doi.org/10.1007/s00234-021-02663-5>
139. Dixon, L., McNamara, C., Gaur, P., Mallon, D., Coughlan, C., Tona, F., Jan, W., Wilson, M., & Jones, B. (2020). Cerebral microhaemorrhage in COVID-19: a critical illness related phenomenon?. *Stroke and vascular neurology*, 5(4), 315–322.
<https://doi.org/10.1136/svn-2020-000652>
140. Sachs, J. R., Gibbs, K. W., Swor, D. E., Sweeney, A. P., Williams, D. W., Burdette, J. H., West, T. G., & Geer, C. P. (2020). COVID-19-associated Leukoencephalopathy. *Radiology*, 296(3), E184–E185.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020201753>
141. Kirschenbaum, D., Imbach, L. L., Rushing, E. J., Frauenknecht, K. B. M., Gascho, D., Ineichen, B. V., Keller, E., Kohler, S., Lichtblau, M., Reimann, R. R., Schreib, K., Ulrich, S., Steiger, P., Aguzzi, A., & Frontzek, K. (2021). Intracerebral endotheliitis and microbleeds are neuropathological features of COVID-19. *Neuropathology and applied neurobiology*, 47(3), 454–459.
<https://doi.org/10.1111/nan.12677>
142. Fitsiori, A., Pugin, D., Thieffry, C., Lalive, P., & Vargas, M. I. (2020). COVID-19 is Associated with an Unusual Pattern of Brain Microbleeds in Critically Ill Patients. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 30(5), 593–597.
<https://doi.org/10.1111/jon.12755>
143. Vannod-Michel, Q., Masy, M., Kuchcinski, G., Dewisme, J., Maurage, C., Pruvo, J., & Leclerc, X. (2022). « Critical illness-associated cerebral microbleeds » . exp erience lilloise. *Journal of Neuroradiology*, 49(2), 109-110.
<https://doi.org/10.1016/j.neurad.2022.01.004>
144. Morrison, M. A., Payabvash, S., Chen, Y., Avadiappan, S., Shah, M., Zou, X., Hess, C. P., & Lupo, J. M. (2018). A user-guided tool for semi-automated cerebral microbleed detection and volume segmentation: Evaluating vascular injury and data labelling for machine learning. *NeuroImage. Clinical*, 20, 498–505.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.08.002>
145. Al-Masni, M. A., Kim, W. R., Kim, E. Y., Noh, Y., & Kim, D. H. (2020). Automated detection of cerebral microbleeds in MR images: A two-stage deep learning approach. *NeuroImage. Clinical*, 28, 102464.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102464>

ANNEXE

Résumé des demandes d'IRM cérébrale chez les 22 patients du groupe CIAM	
Patient 1	Coma d'étiologie indéterminée en cours de chimiothérapie pour un carcinome thymique de stade IV.
Patient 2	Patient hospitalisé pour infection à Sars-Cov-2 sévère avec défaillance multi-viscérale et infections bactériennes et mycotiques. Absence de réveil à l'arrêt des sédations.
Patient 3	Patient présentant un retard de réveil après mise sous ECMO dans les suites d'une grippe grave avec pneumopathie et SDRA.
Patient 4	Patient hospitalisé pour sclérodémie grave avec défaillance multiviscérale ayant nécessité une ECMO.
Patient 5	Patient hospitalisé pour Infection à Sars-Cov-2 avec SDRA ayant nécessité la pose d'une ECMO, avec arrêt cardiaque sur embolie pulmonaire massive compliquée d'AVC ischémique.
Patient 6	Patient greffé cardiaque (procédure d'ECMO) avec aspergillose invasive et suivi pour une micro-angiopathie thrombotique sous tacrolimus
Patient 7	Patient hospitalisé pour SDRA, mis sous ECMO.
Patient 8	Patient hospitalisé pour une pneumopathie à Sars-Cov-2. Absence de réveil après arrêt des sédations. Tracé EEG en faveur d'une encéphalopathie diffuse.
Patient 9	Patient à J+4 de greffe cardiaque, J+9 de sédation d'ECMO. Retard de réveil, confusion.
Patient 10	Patient avec antécédent de drépanocytose ayant présenté un arrêt cardio-respiratoire dans les suites d'un choc septique sur pansinusite à pneumocoque.
Patient 11	Patient avec découverte récente de leucémie aiguë myéloblastique avec leucostase pulmonaire. Troubles de la conscience depuis 48h.
Patient 12	Patient hospitalisé en réanimation pour grippe, compliquée d'un SDRA et d'une septicémie à streptocoque.
Patient 13	Patient aux antécédents de tétralogie de Fallot, transplanté cardiaque avec plusieurs complications postopératoires (dont ECMO), présentant des troubles cognitifs.
Patient 14	Patient à J+5 d'une acidocétose diabétique avec troubles métaboliques sévères présentant une absence de contact et une agitation à la levée des sédations.
Patient 15	Patient avec antécédent de mélanome et de greffe cardiaque actuellement sous dialyse avec projet de greffe rénale. Mise sous immunosuppresseur avec apparition d'une crise généralisée à type d'absence.
Patient 16	Patient hospitalisé pour SDRA sur une pneumopathie à SARS-CoV-2. Absence de réveil à la levée de la sédation.
Patient 17	Patient avec suspicion de thrombose veineuse cérébrale.
Patient 18	Patient ayant présenté un épisode de clonie de l'hémicorps gauche. Bilan étiologique.
Patient 19	Patient hospitalisé dans le cadre d'une pneumopathie à SARS-CoV-2. Agitation à la levée des sédations puis perte de contact.

Patient 20	<i>Pas d'informations disponibles</i>
Patient 21	Patient pris en charge en réanimation pour une pneumopathie grave de type SDRA depuis 1 mois. Difficultés de réveil malgré levée des sédations depuis une semaine.
Patient 22	Patient hospitalisé pour choc septique sur péritonite stercorale post-colectomie (carcinome colique). Retard de réveil.

AUTEUR(E) : Nom : Daussy Prénom : Pierre

Date de soutenance : 17 octobre

Titre de la thèse : Caractérisation du pattern IRM de « Critical Illness Associated Microbleeds » : comparaison aux distributions lésionnelles de l'angiopathie amyloïde et de l'angiopathie hypertensive et analyse des facteurs clinico-biologiques associés.

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Radiologie et Imagerie Médicale

DES + FST/option : Radiologie, Neuroradiologie

Mots-clés : « microsaignements » « microbleeds » « critical illness associated microbleeds »

Résumé :

Introduction : Un pattern particulier de microsaignements cérébraux chez les patients admis en réanimation et soins intensifs appelé « critical illness associated microbleeds » (CIAM) a été mis en évidence notamment depuis 2020 avec la multiplication d'observations de cas chez des patients infectés au SARS-CoV-2. L'objectif de notre étude est de caractériser la distribution lésionnelle de ce pattern et de la comparer aux pathologies courantes pourvoyeuses de microsaignements, et d'analyser les facteurs associés au développement de ce pattern.

Méthode : Un groupe de 22 patients présentant un tableau clinico-radiologique de CIAM ont été sélectionnés dans le PACS du CHU de Lille entre 2014 et 2021. La topographie et la distribution des microsaignements chez ce groupe a été comparée à celle de deux autres groupes (angiopathie amyloïde et angiopathie hypertensive) à l'aide de l'échelle MARS (Microbleed Anatomic Rating Scale). Les lésions associées aux microsaignements et des facteurs clinico-biologiques possiblement corrélés au CIAM ont aussi été collectés.

Résultats : Les microsaignements étaient globalement plus nombreux et l'atteinte plus sévère et marquée dans le groupe CIAM ($p < 0,001$). On dénombrait plus de microsaignements profonds dans le groupe CIAM ou angiopathie hypertensive que dans l'angiopathie amyloïde ($p < 0,001$). Au sein des microsaignements profonds, le groupe CIAM se distinguait par une atteinte préférentielle du corps calleux, de la jonction cortico-sous-corticale, des capsules internes et de la substance blanche profonde et périventriculaire tandis que l'angiopathie hypertensive touchait nettement plus les noyaux gris centraux ($p < 0,001$).

Dans le groupe CIAM, les facteurs relatifs à l'hypoxie étaient les plus représentés et les patients étaient significativement plus jeunes ($p < 0,001$). L'infection à la COVID19 n'était pas un facteur discriminant dans le développement de ce pattern dans notre étude.

Conclusion :

La distribution lésionnelle du CIAM se distingue de celle de l'angiopathie amyloïde et de l'angiopathie hypertensive par les territoires vulnérables que sont le corps calleux, la jonction cortico-sous corticale, les capsules internes et la substance blanche profonde et périventriculaire.

Composition du Jury :

Président : Professeur Jean-Pierre Pruvo

Asseseurs : Docteur Grégory Kuchcinski, Docteur Quentin Vannod-Michel, Docteur Laurent Puy

Directeur de thèse : Docteur Sevak Yepremian