

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Traitement anti-agrégant plaquettaire après une
hémorragie intra-cérébrale spontanée survenue sous anti-
thrombotique : quel impact sur le risque hémorragique,
vasculaire global et sur la maladie des petites artères
cérébrales ?**

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2024
à 18:00 au pôle Formation

Par Laura SÉNÉCHAL

JURY

Président :

Madame le Professeur Charlotte CORDONNIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEMESLE

Madame le Docteur Costanza ROSSI

Monsieur le Docteur Martin BRETZNER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Laurent PUY

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

AAP	Anti-agrégant plaquettaire
ADP	Adénosine Di Phosphate
AVC	Accident vasculaire cérébral
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
COX	Cyclo-oxygénase
CPP	Comité de protection des Personnes
DS	Déviation standard
EP	Embolie pulmonaire
FA	Fibrillation atriale
HIC	Hémorragie intra-cérébrale
HSA	Hémorragie sous-arachnoïdienne
IRM (c)	Imagerie par Résonance Magnétique (cérébrale)
nb	Nombre
NCT	National Clinical Trial number
RESTART-Fr	REstart of STop Antithrombotic Randomised Trial in France
TDMc	Tomodensitométrie cérébrale
TXA	Thromboxane
TVP	Thrombose veineuse profonde
UNV	Unité Neuro-Vasculaire

Sommaire

Avertissement	3
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles	4
Sommaire	5
Introduction	8
1 Introduction générale	8
2 L'hémorragie intra-cérébrale	10
2.1 Épidémiologie	10
2.2 Prise en charge à la phase aiguë	11
2.3 Causes de l'HIC non traumatique	12
2.4 L'artériolosclérose ou lipohyalinose	13
2.5 Angiopathie amyloïde cérébrale sporadique	16
3 Pronostic fonctionnel et mortalité	22
4 Risque vasculaire global post-HIC	23
4.1 Risque hémorragique et ischémique	24
4.2 Apports des biomarqueurs IRM dans l'appréhension du risque vasculaire ..	26
4.2.1 Micro-saignements cérébraux et risque vasculaire	26
4.2.2 Sidérose corticale superficielle et risque hémorragique	29
5 Prévention secondaire post-HIC spontanée	29
5.1 Prise en charge des facteurs de risque vasculaire	29
5.2 Place des anti-thrombotiques en prévention secondaire	30
5.2.1 Généralités sur les anti-thrombotiques	30
5.2.2 Anti-thrombotiques et HIC : état des connaissances	32
5.2.3 Anti-thrombotiques et HIC : rationnel de notre étude	36
Objectifs	37
1 Objectif principal	37
2 Objectifs secondaires	37
Matériel et méthodes	38
1 Plan expérimental	38
2 Recrutement de la population	41
2.1 Critères d'inclusion	41
2.2 Critères d'exclusion	42

3	Critères de jugement.....	43
3.1	Critère de jugement principal	43
3.2	Critères de jugement secondaires	44
4	Déroulement pratique de la recherche, procédure	46
4.1	Vue générale de l'étude	46
4.2	Recueil des données cliniques	46
4.2.1	Antécédents, caractéristiques démographiques : recueil à l'inclusion ...	46
4.2.2	Traitements anti-thrombotiques.....	48
4.2.3	Évaluation clinique	48
4.3	Recueil des données neuroradiologiques.....	49
4.3.1	Hémorragie intra-cérébrale	49
4.3.2	Biomarqueurs de la maladie des petites artères cérébrales	50
5	Analyse statistique	54
	Résultats	55
1	Population d'étude	55
2	Critère de jugement principal : risque d'HIC symptomatique.....	59
3	Risque ischémique, mortalité et pronostic fonctionnel post-HIC.....	59
4	Évolutivité des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales selon le bras de randomisation.....	60
	Discussion.....	62
1	Rappel des résultats principaux.....	62
2	Interprétation des résultats	63
2.1	A propos du risque hémorragique et des biomarqueurs hémorragiques.....	63
2.1.1	Discussion à propos de la récurrence de l'HIC	63
2.1.2	Discussion à propos des biomarqueurs hémorragiques	64
2.2	A propos du risque ischémique.....	66
2.3	A propos du pronostic fonctionnel et de la mortalité	67
3	Limites de l'étude	69
4	Perspectives	71
	Conclusion	72
	Liste des tables	73
	Liste des figures	74
	Bibliographie	75
	Annexe 1 : Scores cliniques.....	87
	Annexe 2 : scores d'imagerie.....	88

Introduction

1 Introduction générale

Un accident vasculaire cérébral (AVC) est caractérisé par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal, d'origine vasculaire.

En 2019, 12 millions d'individus par an dans le monde étaient touchés par un AVC [1]. Les prévisions estiment que jusqu'à 25 à 30 millions d'individus par an pourraient être concernés en 2050 [1,2], constituant un défi majeur de santé publique mondial. Les AVC sont source d'une morbidité importante, responsables en 2019 d'environ 143 millions d'années de vie corrigées sur l'incapacité (ou en anglais disability-adjusted life year, DALY). C'est également la seconde cause de mortalité dans le monde après les coronaropathies, responsable de 6,55 millions de décès en 2019 [1].

Au sein même des AVC, la cause, le traitement et le pronostic varient selon qu'il s'agit d'un AVC ischémique ou hémorragique [Figure 1]. Aucun signe clinique ne distingue ces deux entités, et c'est l'imagerie cérébrale réalisée en urgence : tomodensitométrie cérébrale (TDMc), ou l'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) qui tranchera.

- L'AVC ischémique aussi appelé infarctus cérébral, est la conséquence de l'occlusion d'un vaisseau sanguin cérébral ou rétinien.
- L'AVC hémorragique aussi appelée hémorragie intra-cérébrale (HIC) est le résultat de l'extravasation aiguë de sang dans le parenchyme cérébral, à partir d'un vaisseau cérébral rompu. Cela exclut d'autre type d'hémorragie intra-crânienne comme l'hémorragie sub-arachnoïdienne (HSA), ou extra-durale [Figure 2].

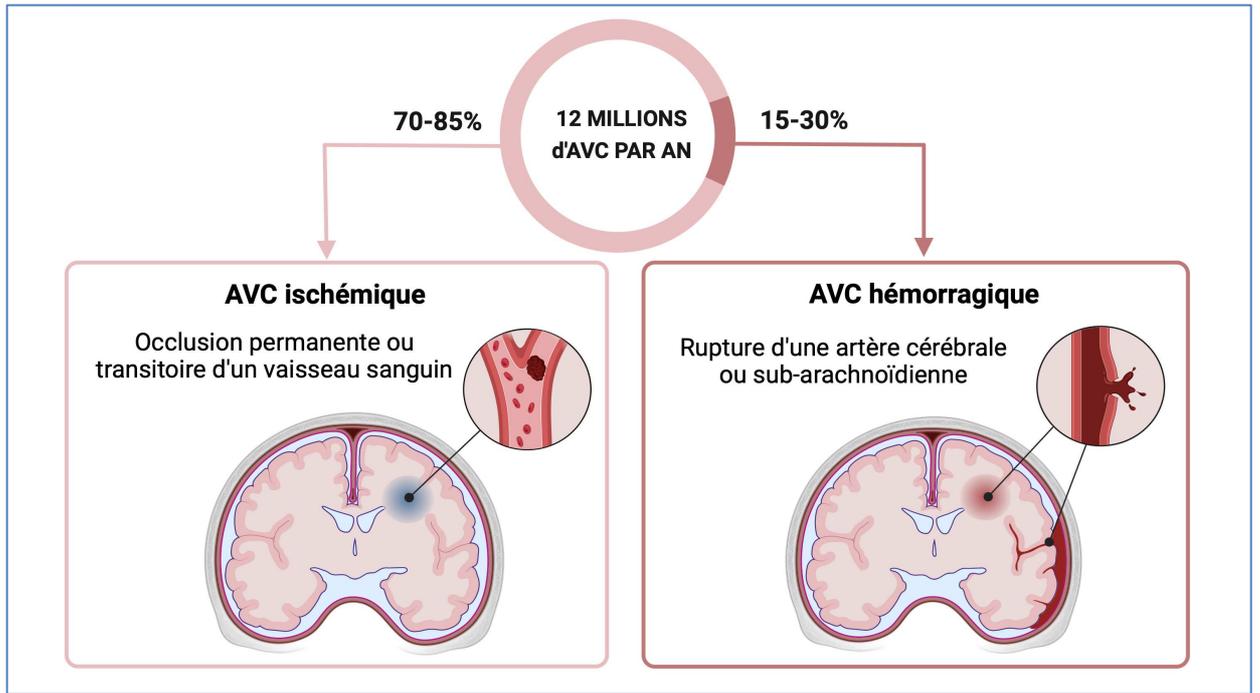


Figure 1 - AVC hémorragique et ischémique (créée avec BioRender.com)

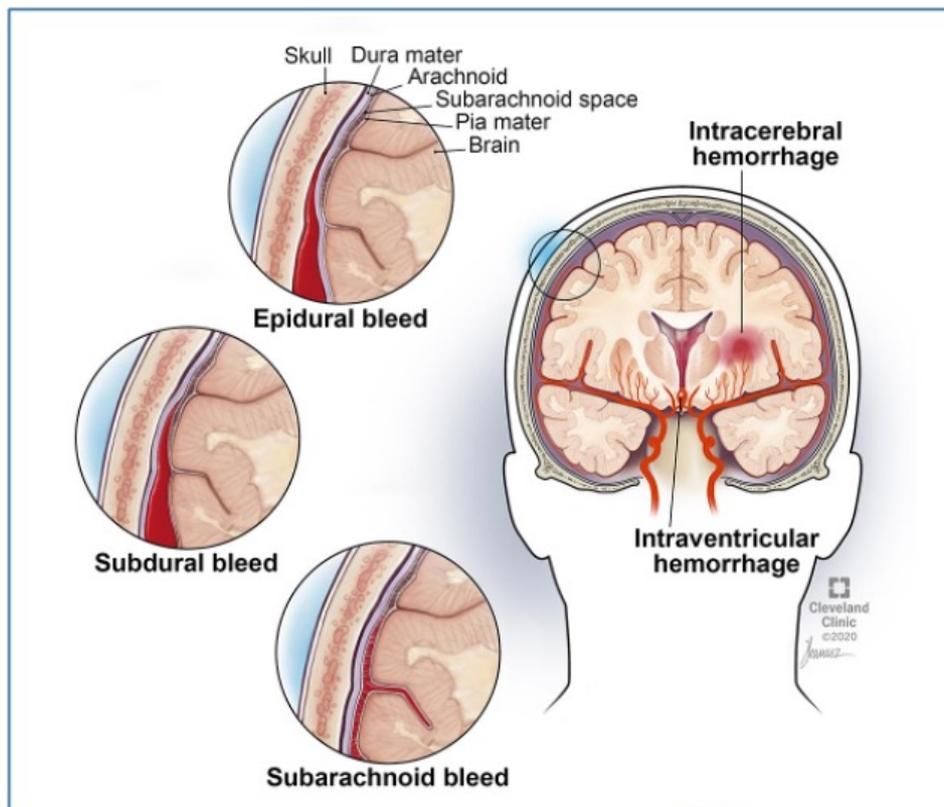


Figure 2 - Différents types d'hémorragie intra-crâniennes d'après Cleveland Clinic

2 L'hémorragie intra-cérébrale

2.1 Épidémiologie

L'HIC représente environ 27.9% des tous les nouveaux AVC, soit environ 3.41 millions de nouveaux cas dans le monde en 2019 [1]. Bien que l'HIC soit la deuxième cause d'AVC après l'infarctus cérébral, son poids sur bilan de morbi-mortalité [1,3–5] est le plus lourd. En terme de mortalité, seulement 46% des patients sont vivants à 1 an, et 29% à 5 ans [6]. Il s'agit de la 4^{ème} cause de mortalité dans le monde [1]. Pour les patients qui survivent, même avec un bon pronostic initial, un quart d'entre eux présentera un déficit fonctionnel significatif [7].

D'importantes disparités selon les pays et ethnies sont notables. Les pays à faibles et moyens revenus observent une incidence de la pathologie deux fois plus élevée (22 pour 100 000) que celle de pays à hauts revenus (10 pour 100 000) [4]. Les Asiatiques voient aussi un taux d'HIC doublé comparativement à d'autres ethnies [3].

Tandis que l'HIC concerne aussi des patients jeunes (5 pour 100 000 par an) [8], la tendance dans les pays à hauts revenus est à des patients de plus en plus âgés [9].

Les facteurs de risque de l'HIC sont pour la plupart communs à ceux de l'infarctus cérébral et myocardique [10]. Il s'agit de facteurs de risque modifiables dans presque 90% des cas [1,5,11–13]. L'hypertension artérielle, le tabagisme actif, l'obésité abdominale, le régime alimentaire et le manque d'activité physique représentent plus de 80% du risque global d'AVC [11]. Des facteurs de risques environnementaux comme la pollution de l'air sont aussi scrutés attentivement [14].

2.2 Prise en charge à la phase aiguë

Dans l'HIC à la phase aiguë, contrairement à l'infarctus cérébral qui bénéficie de traitements efficaces de revascularisation, peu d'options thérapeutiques existent, participant probablement en partie à la pauvreté du pronostic que nous venons d'énoncer. L'environnement spécialisé qu'est l'unité neuro-vasculaire (UNV) [15] profite autant à l'HIC qu'à l'infarctus cérébral. La phase initiale d'expansion de l'hématome menace l'intégrité du parenchyme cérébral adjacent par effet de masse. Cette expansion semble d'autant plus importante que l'imagerie cérébrale est précoce, qu'il existe un saignement actif (spot-sign), et que le patient est sous anti-thrombotiques [16]. Le contrôle soutenu de la pression artérielle permet de réduire l'expansion de l'hématome et donner de meilleurs résultats fonctionnels [17], et la réversion d'un traitement anticoagulant est indiquée [17–19]. Des options neurochirurgicales sont possibles au cas par cas, en particulier la craniectomie avec drainage de l'hématome, qui a surtout montré son bénéfice sur la mortalité devant des signes d'engagement cérébral. Par ailleurs de nouvelles pistes comme l'évacuation précoce et mini-invasive des hématomes lobaires ainsi que la craniectomie décompressive seule sont à l'étude [17,20–22]. La zone péri-hémorragique fait aussi l'objet de recherches en tant que cible thérapeutique de la phase aiguë [23].

2.3 Causes de l'HIC non traumatique

La première étape consiste à chercher une cause dite "secondaire" [24] [Figure 3] pouvant faire l'objet d'une prise en charge spécifique. En effet, dans 20% des cas, il existe une lésion macroscopique sous-jacente qui peut être :

- i. Tissulaire, comme une tumeur cérébrale,
- ii. Vasculaire comme une malformation vasculaire : (malformation artérioveineuse, anévrisme artériel, cavernome) ou une thrombose veineuse cérébrale
- iii. Ou encore une maladie infectieuse ou inflammatoire.

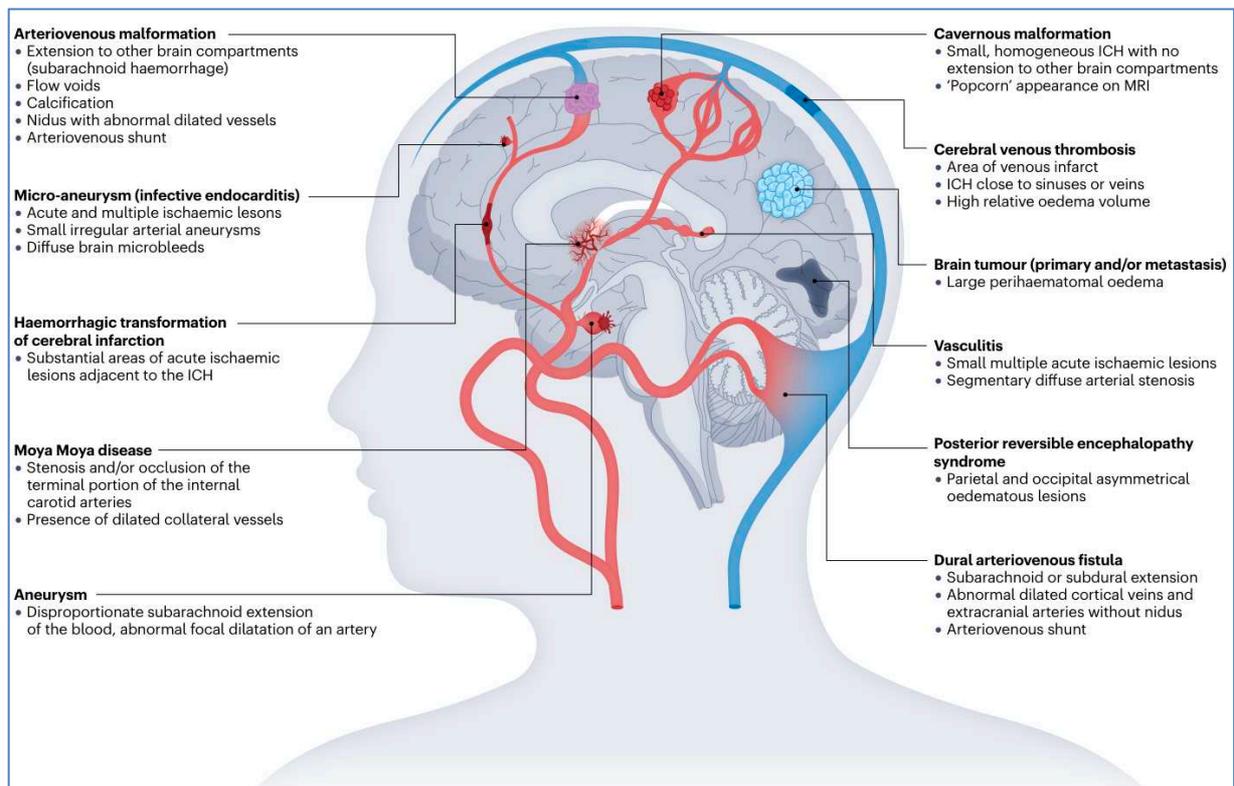


Figure 3 - Des causes traitables d'hémorragie intra-cérébrale, d'après Puy et al [23]

Dans 80% des cas restants [25], l'absence de telles lésions signera une HIC dite spontanée (auparavant dite « primaire ou primitive ») qui n'est ni traumatique, ni malformative. C'est sur ce type d'hémorragie que notre propos se focalisera.

L'absence de lésion macroscopique visible tient au fait qu'il s'agit de la rupture d'un petit vaisseau cérébral, le plus souvent fragilisé par une microangiopathie. Ces petits vaisseaux : petites artères (aussi appelées artères perforantes), artérioles, veinules ou capillaires [16,17] peuvent être touchés par l'artériolosclérose (ou lipohyalinose) ou l'angiopathie amyloïde cérébrale.

Si elles partagent des facteurs de risque communs comme l'âge et l'hypertension artérielle, les profils histo-clinico-radiologiques de ces deux microangiopathies diffèrent [28–30], et nous proposons de les rappeler succinctement. Parfois la distinction est complexe avec des recouvrements dans les biomarqueurs, faisant évoquer des formes mixtes [30,31]. Comme nous le verrons ensuite, le risque de récurrence de l'HIC et le risque ischémique ultérieur diffèrent selon la maladie des petites artères cérébrales sous-jacente, faisant de ce diagnostic étiologique un enjeu capital.

2.4 L'artériolosclérose ou lipohyalinose

Les termes d'artériolosclérose, maladie des artères perforantes, artériopathie hypertensive ou encore lipohyalinose sont retrouvés dans la littérature.

Les principaux facteurs de risque de l'artériolosclérose sont l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète, ainsi que la consommation d'alcool [12,23].

Cette pathologie artérielle dégénérative touche surtout les artérioles longues avec des modifications histologiques telles que la lipohyalinose (accumulation de substance hyaline), l'artériolosclérose ou encore la nécrose fibrinoïde [32] qui conduisent à une fragilisation du vaisseau, alors prompt à se rompre ou à s'occlure [Figure 4].

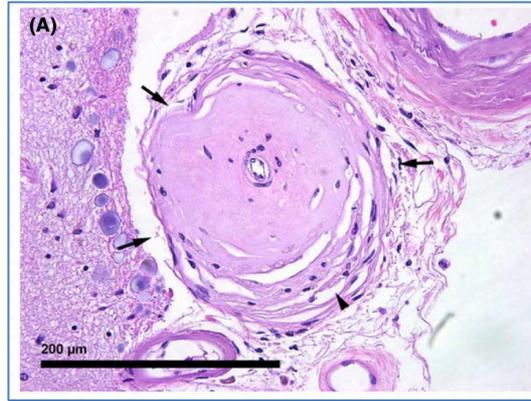


Figure 4 - Lésion histologique d'artériolosclérose (A) Paroi artérielle nettement hyalinisée, avec une lumière résiduelle "en pointe". Les flèches indiquent un dépôt abondant de collagène. La pointe de flèche (en bas à droite) indique des macrophages, d'après [33]

- Sur le versant occlusif l'artériolosclérose est responsable d'environ 25% des infarctus cérébraux, et il s'agit de lacunes et de petits infarctus profonds.
- Sur le versant hémorragique, l'artériolosclérose est également responsable d'HIC. Il s'agit principalement d'un saignement des structures profondes comme les ganglions de la base, les thalami, la substance blanche profonde, la capsule interne ou le pont. Ainsi la localisation de l'HIC est un élément important [33] au cours de la démarche étiologique.
- Des tableaux cognitivo-comportementaux peuvent également révéler la maladie. Le déclin cognitif d'origine vasculaire peut aller jusqu'à une démence vasculaire [34].

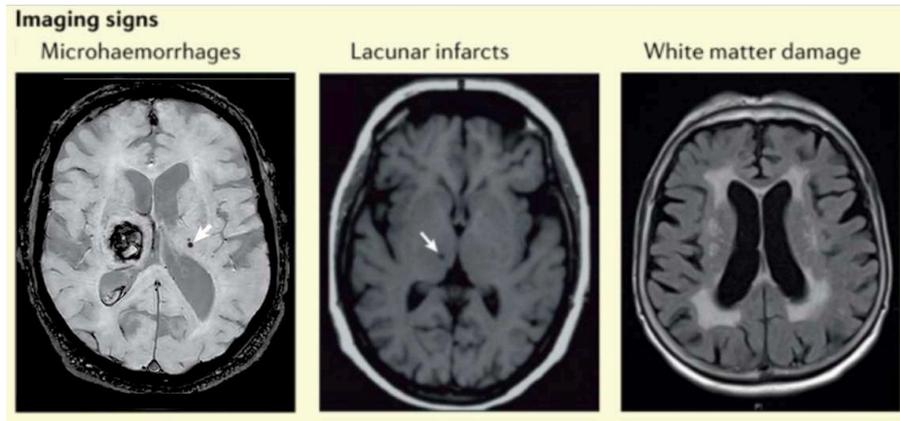
Les atteintes extra-neurologiques : rétiniennes, rénales et cardiaques sont notables, et font suspecter un caractère systémique à la pathologie [35].

En IRM, le retentissement sur le parenchyme [36] se traduit par : [Figure 5]

- Des micro-saignements, qui sont probablement le reflet de la rupture d'un petit vaisseau. Dans l'artériolosclérose la topographie de ces lésions est volontiers plutôt profonde [37–39]. Des micro-saignements lobaires sont possibles, plus

volontiers sous-corticaux que ne le sont les micro-saignements lobaires de l'angiopathie amyloïde cérébrale [40].

- Des infarctus lacunaires.
- Des hypersignaux de substance blanche d'origine vasculaire présumée.



| Hypertension-induced small vessel disease and its radiological manifestations.

Figure 5 - adaptée d'après [23,41] Lésions microvasculaires induites par l'hypertension artérielle dans la maladie des petites artères cérébrales et sa traduction radiologique. On note sur l'image de gauche, la présence d'une hémorragie profonde thalamique droite avec un micro-saignement profond gauche.

2.5 Angiopathie amyloïde cérébrale sporadique

L'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique est la forme la plus fréquente bien qu'il existe des angiopathies amyloïdes cérébrales héréditaires [42] qui s'expriment plus précocement, voir même des formes iatrogéniques [43–45].

Dans l'angiopathie amyloïde cérébrale, des dépôts amyloïdes de protéines A β 40 [Figure 6] s'accumulent dans le mur vasculaire, entre la média et l'adventice des petites artères et des capillaires corticaux et lepto-méningés [46,47]. Plus ces anomalies histologiques sont marquées, plus le mur vasculaire est fragmenté [Figure 7].

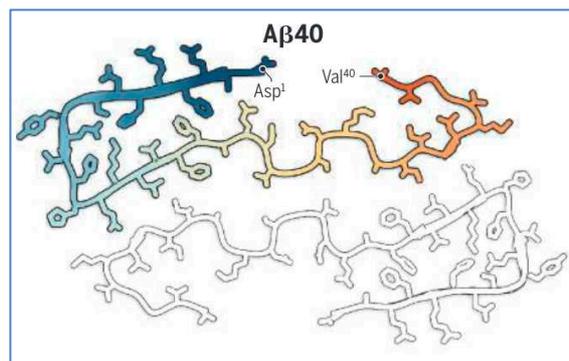


Figure 6 - d'après [48] - Structure des fibrilles amyloïdes : structure des fibrilles formées à partir de l'amyloïde-b40 (Ab40) dérivées de la microscopie cryo-électronique.

On observe alors à la fois une dysfonction vasculaire [49], un environnement pro-inflammatoire et une fragilisation de la paroi vasculaire avec une augmentation de la perméabilité vasculaire (avec une fuite paravasculaire d'hématies et/ou d'hémosidérine [50]) conduisant à une propension à se rompre.

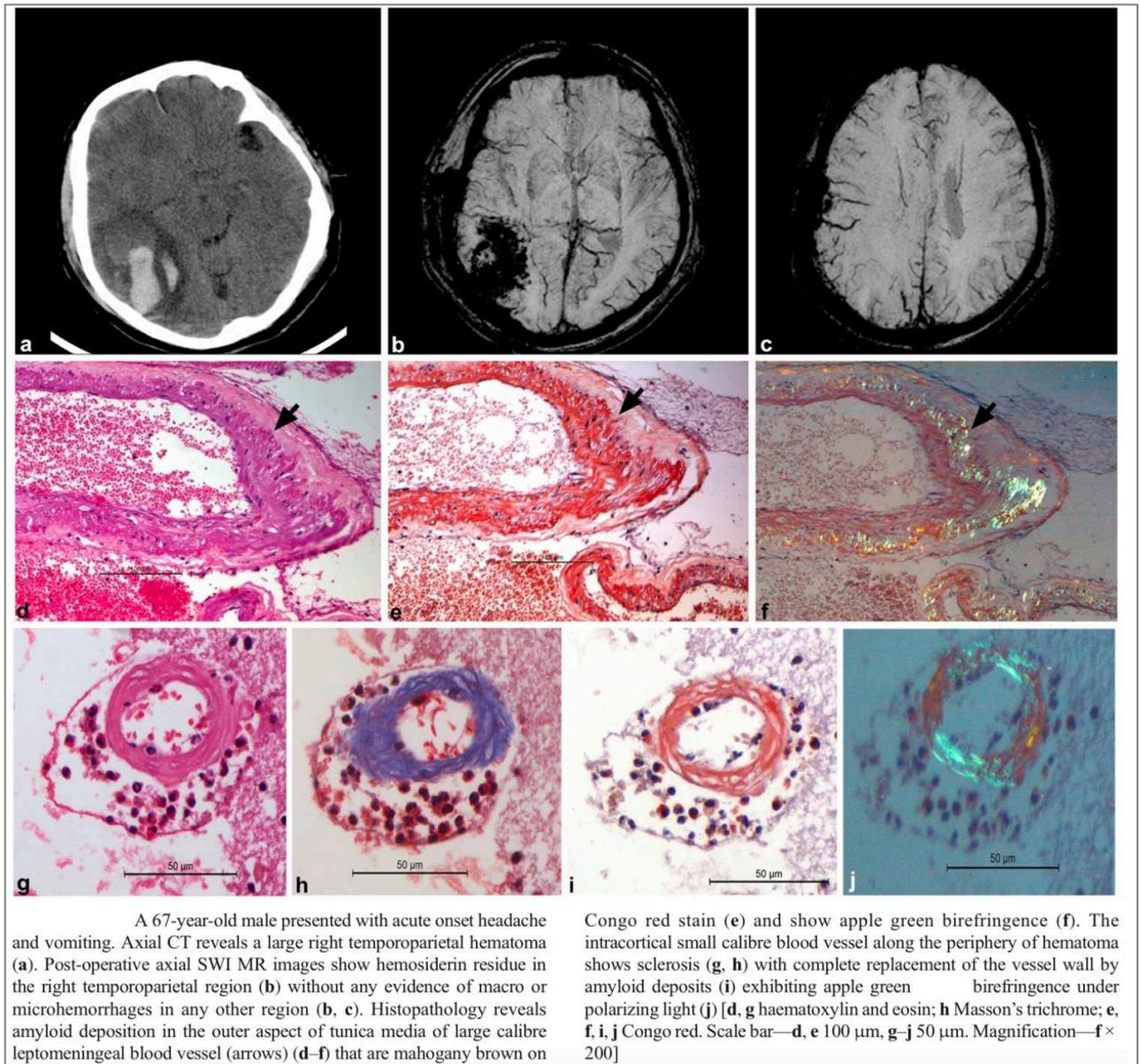


Figure 7- d'après [51] - Aspect radiologique et histologique de l'angiopathie amyloïde cérébrale

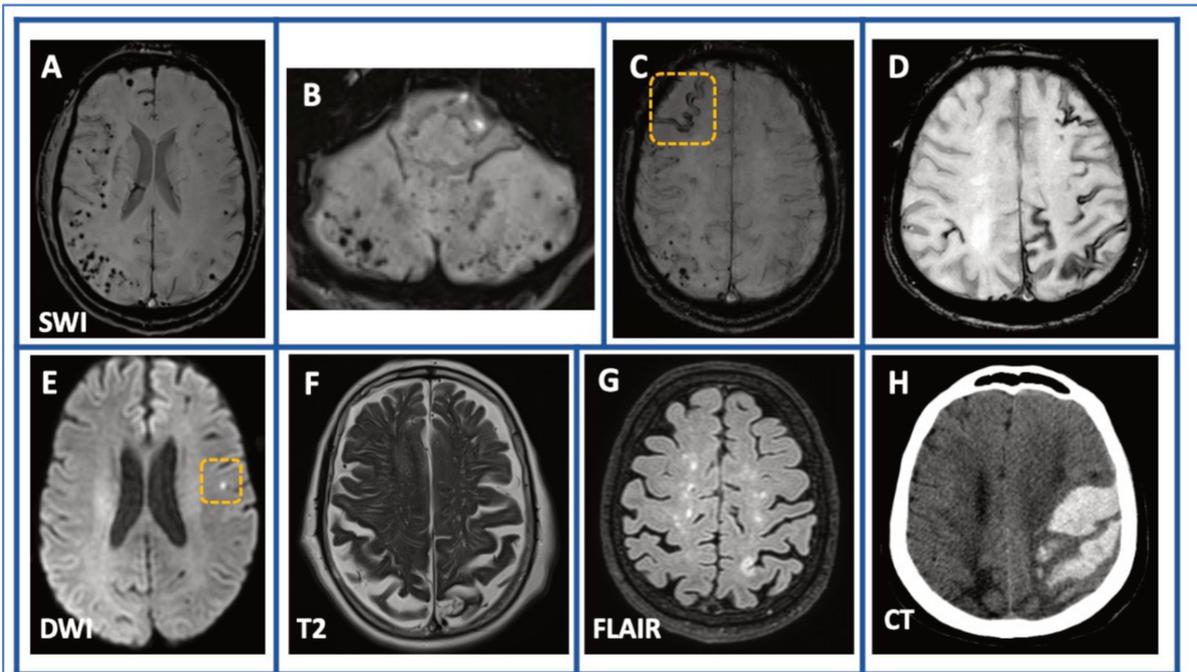
Les facteurs de risque de l'angiopathie amyloïde cérébrale sont principalement l'âge, ainsi que des facteurs génétiques tels que les variations du génotype de l'apolipoprotéine E (APOE) avec les allèles $\epsilon 3$ ou $\epsilon 4$ [52–55].

L'angiopathie amyloïde cérébrale peut se manifester de façon plurielle :

- Rester asymptomatique.
- L'HIC notamment lobaire en est la principale complication [33].
- Le déclin cognitif est également un mode de révélation classique.
- Des épisodes stéréotypés de déficits neurologiques transitoires focaux sont également possibles. Il s'agit de symptômes positifs (« aura-like ») ou négatifs, d'apparition rapidement progressive, transitoires pendant 10 à 30 minutes. Cette présentation est associée à la sidérose superficielle corticale et à l'HSA corticale ; ainsi qu'au risque de survenue d'une HIC. [56]

Indépendamment de l'HIC, il existe des biomarqueurs radiologiques de la maladie visibles en IRM [Figure 8] :

- Des micro-saignements plutôt lobaires, ou cérébelleux superficiels strictement [57].
- De la sidérose superficielle corticale [58–62].
- L'élargissement des espaces péri-vasculaires [63,64]
- Des micro-infarctus corticaux.
- De l'atrophie corticale [Figure 9].



Common neuroimaging findings among patients with Cerebral amyloid angiopathy. Susceptibility-weighted imaging (SWI) sequences showing multiple cerebral (panel A) and cerebellar microbleeds (panel B) as well as focal (panel C) and disseminated (panel D) cortical superficial siderosis. Diffusion-weighted imaging (DWI) sequence (panel E) demonstrating a cortical microinfarct left parietal. Non-hemorrhagic lesions such as enlarged perivascular spaces in centrum semiovale and multispot white matter hyperintensities pattern are depicted in T2-weighted image (panel F) and 3D fluid-attenuated inversion recovery sequences (FLAIR) sequences (panel G), respectively. Large lobar intracerebral hemorrhage with characteristic finger-like projections is depicted on the baseline computed tomography of one of our patients (Panel H).

Figure 8 - d'après [65] : neuroimagerie de l'angiopathie amyloïde cérébrale

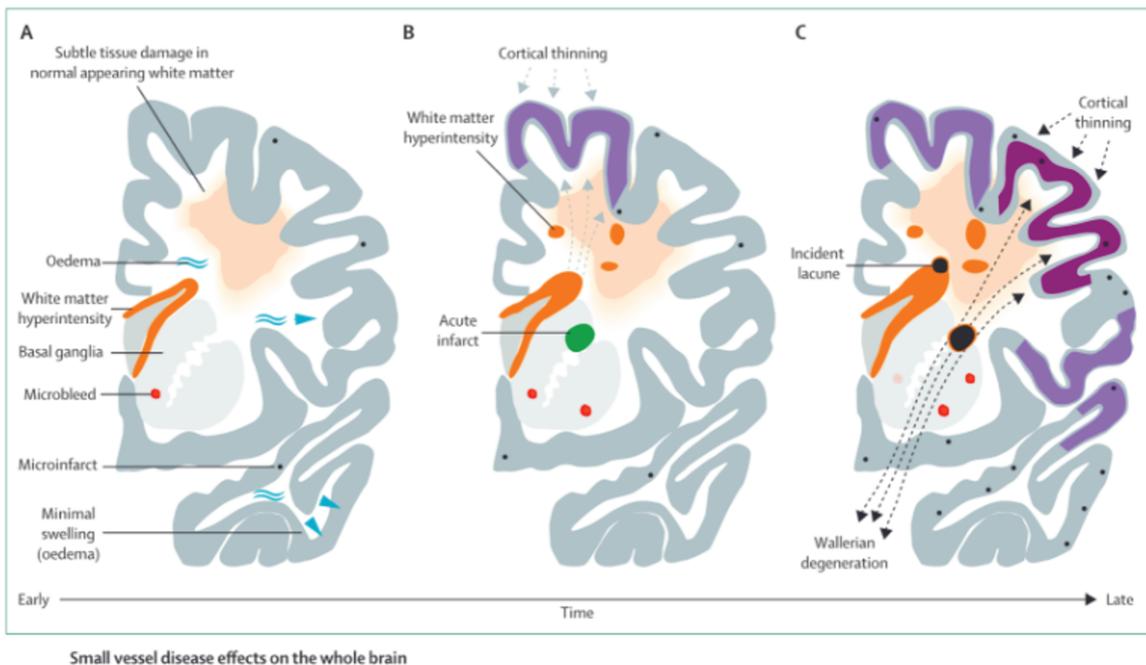


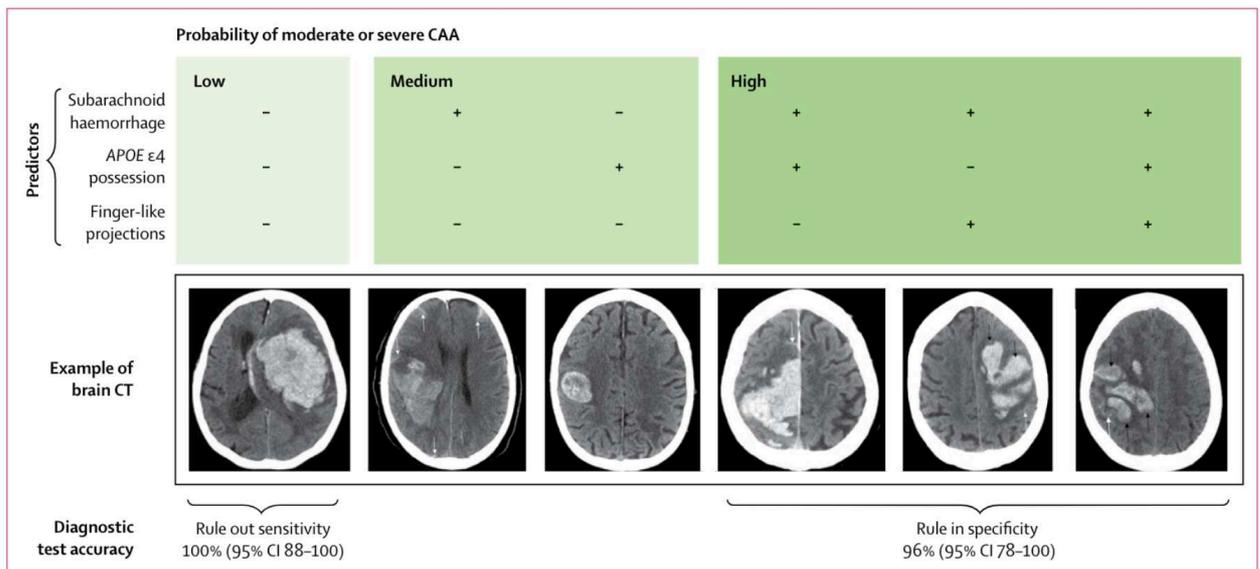
Figure 9 - Mécanismes de l'atrophie corticale dans les maladies des petites artères cérébrales d'après [66]

Le diagnostic de certitude de l'angiopathie amyloïde cérébrale est un diagnostic neuropathologique. En pratique, il s'agit d'un diagnostic probabiliste basé sur des critères cliniques et paracliniques. Les critères de Boston 2.0 [67] [Tableau 1] permettent un diagnostic probabiliste chez un sujet vivant âgé de ≥ 50 ans dont la clinique est évocatrice (HIC, déclin cognitif, déficit neurologique transitoire).

Tableau 1 - Critères de Boston 2.0 pour le diagnostic de l'angiopathie amyloïde cérébrale d'après [67]

	Boston Criteria (Version 2.0)
1. Definite CAA	<p><u>Full post-mortem examination demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, cSAH, or CI/Dementia • Severe CAA with vasculopathy • Absence of other diagnostic lesion
2. Probable CAA with supporting pathology	<p><u>Clinical data and pathologic tissue (evacuated hematoma or cortical biopsy) demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, cSAH, or CI/Dementia • Some degree of CAA in specimen • Absence of other diagnostic lesion
3. Probable CAA	<p><u>Clinical data and MRI demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 50 years • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, or CI/Dementia • ≥ 2 of the following strictly lobar haemorrhagic lesions on T2*-weighted MRI, in any combination: ICH, CMB, cSS/cSAH foci <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • I lobar haemorrhagic lesion + I white matter feature (Severe CSO-PVS or WMH-MS) • Absence of any deep haemorrhagic lesions (ICH, CMB) on T2*-weighted -MRI • Absence of other cause of haemorrhagic lesions* • Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion
4. Possible CAA	<p><u>Clinical data and MRI demonstrating:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Age ≥ 50 years • Presentation with spontaneous ICH, TFNEs, or CI/Dementia • Absence of other cause of haemorrhage* • I strictly lobar haemorrhagic lesion on T2*-weighted MRI: ICH, CMB, cSS/cSAH focus <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> • I white matter feature (Severe CSO-PVS or WMH-MS) • Absence of any deep haemorrhagic lesions (ICH, CMB) on T2*-weighted MRI • Absence of other cause of haemorrhagic lesions* • Haemorrhagic lesion in cerebellum not counted as either lobar or deep haemorrhagic lesion

Les critères d'Édimbourg [68] permettent également un diagnostic probabiliste d'angiopathie amyloïde cérébrale modérée à sévère chez les sujets ayant fait une HIC lobaire à l'aide du scanner cérébral et du génotype APOE. L'association d'une projection de l'HIC dite « finger-like » (en doigt de gant), avec des hémorragies sub-arachnoïdiennes et un génotype APOE ε4 est hautement prédictif d'angiopathie amyloïde cérébrale modérée à sévère [Figure 10].



Categorisation of probability of lobar intracerebral haemorrhage associated with moderate or severe cerebral amyloid angiopathy according to the three predictor variables, with example CT images
CAA=cerebral amyloid angiopathy. Adapted from Salman and Rodrigues (Creative Commons 4.0).²³

Figure 10 - Critères d'Édimbourg d'après [68]

3 Pronostic fonctionnel et mortalité

Malgré des étiologies qui sont de mieux en mieux connues, l'HIC reste une pathologie grave, handicapante et mortelle [1]. Le taux de mortalité à 1 mois est de 40% [3] avec un taux de survie de 46% à 1 an, chutant à 29% à 5 ans [6]. Seuls 32 à 42 % des survivants à 6 mois seront indépendants (score de Rankin modifié 0-2); et même avec ce bon pronostic initial un quart d'entre eux présentera un déficit fonctionnel significatif sur le long terme [7].

C'est ce pronostic sombre qui en fait une pathologie redoutée par le médecin, et une des complications les plus craintes des traitements anti-thrombotiques qu'il prescrit.

Parmi les patients qui survivront, la lutte contre cette lourde morbi-mortalité s'axera sur la prévention secondaire. De ce fait l'évaluation du risque vasculaire global post-HIC (hémorragique et ischémique) sera nécessaire, ainsi que les réflexions autour des traitements à risque hémorragique comme les anti-thrombotiques. Nous proposons dans la section suivante, de détailler ces approches.

4 Risque vasculaire global post-HIC

Nous avons pu introduire que l'HIC touchait des patients « vasculaires » au premier plan, présentant des facteurs de risque communs avec la survenue d'événements vaso-occlusifs (infarctus cérébral et/ou myocardique) [69,70]. La question du risque vasculaire global post-HIC tient donc une place particulière dans la démarche du clinicien, oscillant entre la crainte de la récurrence de l'HIC, mais aussi la menace d'un événement ischémique ; et créant un dilemme dans la décision de réintroduire un traitement à risque hémorragique [Figure 11].

Plusieurs études que nous allons détailler se sont intéressées à estimer ces risques ischémiques et hémorragiques.

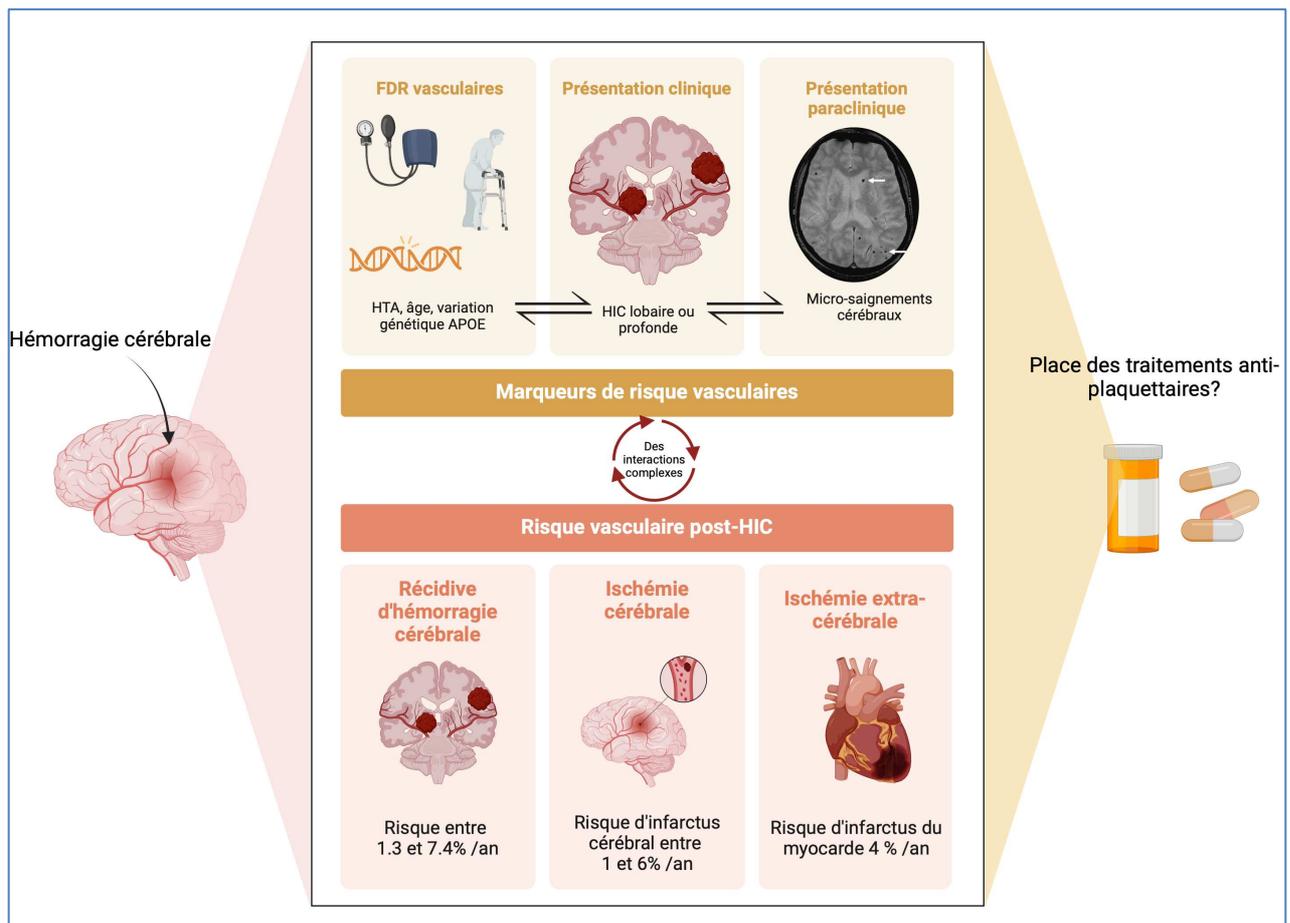


Figure 11 - HIC, risque vasculaire post-HIC : une équation à multiples variables (créée avec BioRender.com)

4.1 Risque hémorragique et ischémique

L'étude française Lilloise prospective PITCH (Prognosis of InTra-Cerebral Haemorrhage) de Cordonnier et al [71] avait inclus 560 patients admis pour une HIC de 2004 à 2009. Au cours du suivi de cette cohorte, et al [72] avait mis évidence un haut risque vasculaire à long terme chez les survivants à 30 jours (soit 313 patients). En effet : un patient sur cinq était concerné par un évènement vasculaire majeur ischémique (infarctus cérébral ou évènement ischémique artériel extra-cérébral) ; ou hémorragique à 5 ans. La localisation de l'HIC : profonde versus lobaire influençait le risque de survenue d'évènement vasculaire majeur, reflétant probablement le poids de la microangiopathie sous-jacente. Une localisation profonde tendait à une incidence d'évènement ischémique majeur à 1 an à 7,3% ; soit le double de ce que conférait une localisation lobaire de l'HIC avec une incidence cumulée à 1 an de 3,5%.

Auparavant déjà, une analyse rétrospective conduite par Hill et al [73] de 423 dossiers entre 1986 et 1996 montrait un taux de récurrence de l'HIC de 2.4% par an ; et un taux de survenue d'infarctus cérébral de 3% par an. Les patients avec une HIC lobaire semblaient avoir un risque jusque 3.8 fois plus élevé de présenter une récurrence d'HIC.

A partir du registre de population norvégien MONICA, 6 700 patients (âgés de maximum 74 ans) ayant fait un premier infarctus cérébral ou une première HIC ont été identifiés de 1995 à 2008 sur 3 cohortes successives par Pennlert et al [74]. Sur un suivi moyen de 4 ans, le risque de récurrence d'AVC était de 6% à an, de 16% à 5 ans et 25% à 10 ans. Quand il s'agissait initialement d'une HIC, 62% des évènements récurrents qui survenaient étaient ischémiques.

Une méta-analyse par Poon et al [6] de 122 études de cohorte (de ≥ 50 patients chacune) estimait sur 9 d'entre elles, un risque annuel de récurrence de l'HIC variant entre 1.3 et 7.4%.

Une méta-analyse américaine par Murthy et al [69] à partir de 4 études de population, regroupant au total 47 866 patients, s'est intéressée à la survenue des évènements artériels ischémiques après une HIC. Le critère composite regroupait la survenue d'un infarctus cérébral ou infarctus du myocarde avec une incidence de 3.6 évènements pour 100 patients-année après une HIC, contre 1.1 évènement pour 100 patients-année en population générale. Les objectifs secondaires qui étudiaient chacun des composants du critère composite étaient aussi significatifs, avec un taux d'infarctus cérébral et un taux d'infarctus du myocarde plus élevé chez les patients ayant fait une HIC comparativement à la population générale. Ce résultat a été confirmé au Royaume-Uni par Gaist et al [75] à partir d'un registre de deux cohortes : une cohorte de 988 patients ayant fait une première HIC était comparée à une cohorte de population générale de 9 453 patients. Le taux d'infarctus cérébral était de 1.26 pour 100 patients-année après une HIC, contre 0.37 pour 100 patients-année en population générale.

Une étude publiée en 2021 par Li et al [76] menée au Royaume-Uni à partir de deux cohortes observationnelles regroupant 674 patients ayant fait une première HIC mettait en évidence : un taux de récurrence de l'HIC de 3.2 pour 100 patients-année et un taux d'infarctus cérébral de 1,7 pour 100 patients-année. Le risque hémorragique stratifié sur la localisation de l'HIC variait : les patients avec une HIC lobaire avaient un risque de récurrence de l'HIC bien plus élevé (5.1 pour 100 patients-année) que ceux avec une HIC non lobaire (1.8 pour 100 patients-année). En revanche il n'y avait pas de différence pour le risque ischémique stratifié sur la localisation de l'HIC. Une

analyse selon la comorbidité de fibrillation atriale (FA) a aussi été réalisée. Les patients en FA (représentant 22% de l'effectif) avaient un risque d'infarctus cérébral et d'évènements vasculaires sérieux (AVC non fatal, infarctus du myocarde non fatal, décès vasculaire) bien plus élevé que ceux sans FA (respectivement 6.3 pour 100 patients-année contre 0.7 pour 100 patients-année ; et 15.5 pour 100 patients-année contre 6.8 pour 100 patients-année).

Le taux d'infarctus cérébral post-HIC à 1 an varie donc globalement entre 1-6% [6,77–79], et celui de l'infarctus du myocarde est estimé à environ 4% [70].

Ainsi ces différents résultats précisent les risques hémorragiques et ischémiques post-HIC. Ils sont nuancés en fonction de la localisation de l'HIC, et donc par extension de son étiologie dont les biomarqueurs IRM sont en partie le reflet, et en particulier les micro-saignements cérébraux [80,81]. C'est ainsi que nous proposons de détailler plus amplement l'impact qu'ont ces biomarqueurs IRM.

4.2 Apports des biomarqueurs IRM dans l'appréhension du risque vasculaire

4.2.1 Micro-saignements cérébraux et risque vasculaire

Parmi le spectre radiologique des maladies des petites artères cérébrales, les micro-saignements cérébraux, observables en IRM, ont une place particulière dans l'appréciation du risque vasculaire global [Figure 12].

Ils sont en partie le reflet de la nature de la maladie des petites artères cérébrales sous-jacente, notamment par leur distribution spatiale comme nous l'avons vu [L'artériolosclérose ou lipohyalinose et Angiopathie amyloïde cérébrale sporadique].

Leur développement est lié au terrain vasculaire sous-jacent. En effet, la présence des micro-saignements cérébraux est corrélée à l'hypertension artérielle, à l'âge, aux infarctus lacunaires, aux infarctus cérébraux et aux HIC, aux hyper-intensités de substance blanche d'origine vasculaire présumée, aux lésions microvasculaires rétiniennes, et à l'hypertrophie du ventricule gauche [82,83]. Leur progression naturelle selon le terrain est :

- Sur une étude en population générale, l'incidence des micro-saignements sur 3 ans était d'environ 10%. L'âge et l'hypertension artérielle étaient associés au développement de ces nouveaux micro-saignements [84].
- Dans une cohorte d'infarctus lacunaires, l'incidence des nouveaux micro-saignements est plutôt autour de 18% à deux ans de suivi [85].
- Dans une cohorte d'HIC : l'incidence de nouveaux micro-saignements était de 48% sur 3.4 années de suivi [39]. La méta-analyse de Perry et al [86] retrouvait des résultats similaires avec une incidence de nouveaux micro-saignements chez 40% des patients après une HIC sur une période de suivi de 27 mois.

Enfin, la présence et le nombre de micro-saignements ont une valeur pronostique de survenue d'événement neurovasculaire (hémorragique et ischémique) :

- Ils sont un marqueur du risque hémorragique.
 - Chez des patients ayant survécus à une HIC, on met en évidence que plus le nombre de micro-saignement augmente, plus le risque de récurrence de l'HIC à 3 ans se majore (14% pour un micro-saignement contre 51% de risque \geq 6 micro-saignements) [87].
 - Après une HIC lobaire, la présence de micro-saignements cérébraux, quelle que soit la localisation, multiplie par 4 le risque de récurrence hémorragique [80].

- Les micro-saignements sont également un marqueur de risque ischémique et notamment d'infarctus cérébral [88,89].
 - Dans l'étude Clinical Relevance of Microbleeds in Stroke 2 study (CROMIS-2) [90] dans une cohorte de patients ayant fait un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire, les patients présentant des micro-saignements cérébraux était bien plus à risque d'infarctus cérébral (24 pour 1000 patients-années) qu'à risque d'HIC (10 pour 1000 patients-années) .

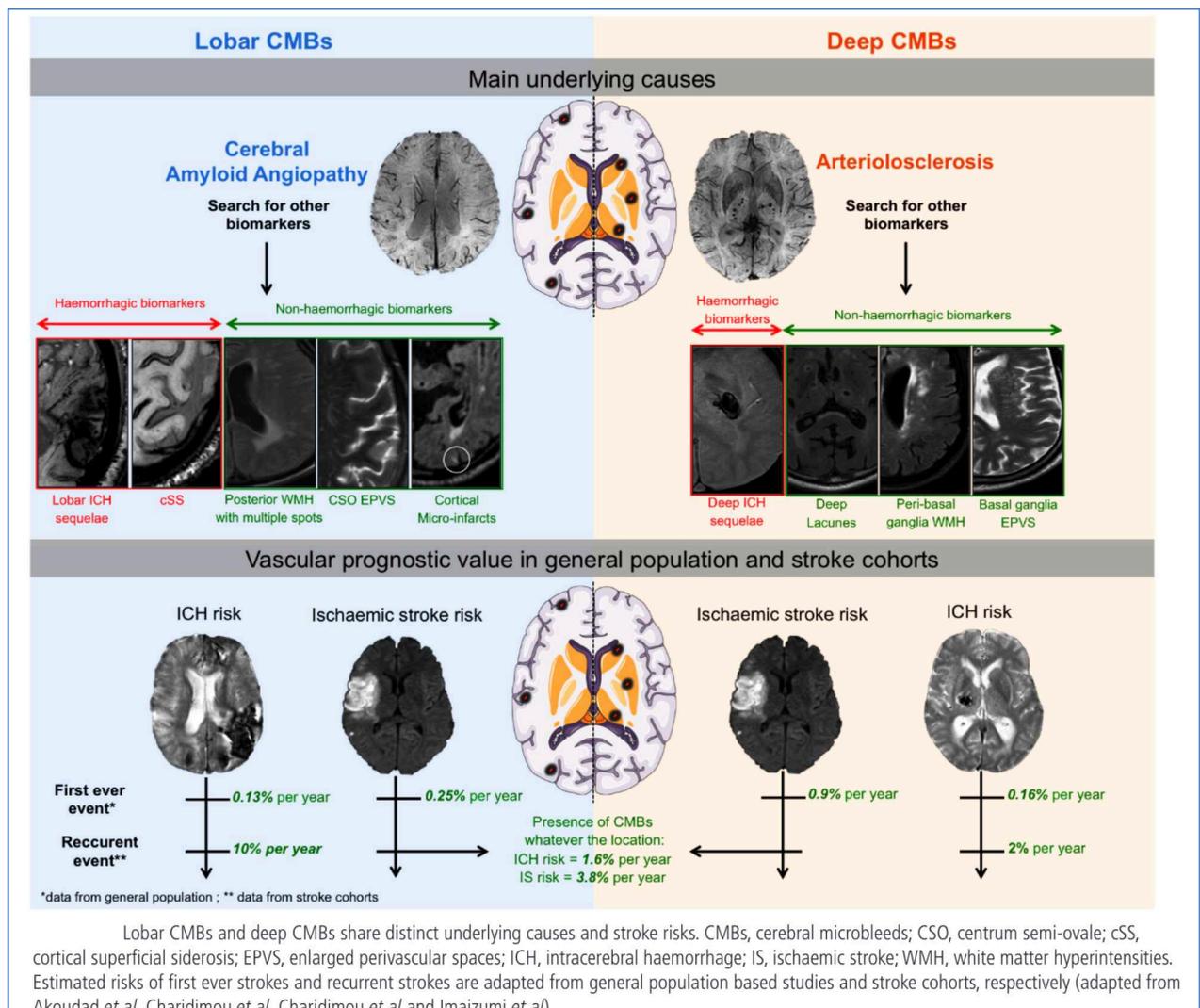


Figure 12 – Micro-saignements cérébraux, maladie des petites artères sous-jacente et risque vasculaire d'après [76,78–81])

4.2.2 Sidérose corticale superficielle et risque hémorragique

La sidérose corticale superficielle est un des biomarqueurs les plus spécifiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale [67], et expose à un sur-risque de récurrence d'HIC [58,91].

- Dans l'étude prospective de Charidimou et al [58] portant sur 313 patients ayant fait une HIC en lien avec une angiopathie amyloïde cérébrale selon les critères de Boston, on observait une prévalence de sidérose corticale multifocale de 21.1%. Le taux de récurrence de l'HIC sur un suivi médian de 2.6 ans était corrélé à la sidérose corticale superficielle. Il était de 5% par an pour les patients sans sidérose, contre 6.5% par an si la sidérose était localisée, et 17.4% par an si la sidérose corticale superficielle était multifocale.

5 Prévention secondaire post-HIC spontanée

La prévention secondaire tient une place particulière dans la lutte contre la morbi-mortalité post-HIC.

5.1 Prise en charge des facteurs de risque vasculaire

La prévention secondaire s'intéresse aux facteurs de risques modifiables individuels : l'obésité [92], l'hypertension artérielle systolique, une glycémie à jeun élevée, la consommation d'alcool [93], le tabagisme. L'hypertension artérielle constitue le premier facteur contribuant au handicap et à la mortalité des AVC, et tous les auteurs s'accordent sur l'importance du contrôle tensionnel avec un objectif en prévention secondaire de l'HIC à $\leq 130/80$ mmHg [17,94].

Ces facteurs de risques vasculaires font le lit à la fois de l'HIC mais aussi celui d'autres pathologies comme l'infarctus cérébral, l'infarctus du myocarde, les démences vasculaires, le diabète ; renforçant l'intérêt de les contrôler [1,5].

5.2 Place des anti-thrombotiques en prévention secondaire

Alors que nous avons vu que les patients ayant survécus à une HIC sont à haut risque vasculaire, à la fois ischémique et hémorragique, intra mais aussi extracérébral, la question de la place des anti-thrombotiques matérialise un dilemme thérapeutique entre la prévention de l'ischémie et la crainte du saignement.

Après quelques généralités, nous détaillerons les données de la littérature à propos des anti-agrégants plaquettaires et de l'HIC.

5.2.1 Généralités sur les anti-thrombotiques

Un anti-thrombotique est un médicament intervenant à différentes étapes de l'hémostase et empêchant la formation d'un thrombus.

Ces médicaments incluent les anti-agrégants plaquettaires (AAP) (comme l'aspirine [95–100] pouvant être associée au dipyridamole, ou le clopidogrel) ainsi que les anticoagulants (anti vitamine K, anticoagulants oraux directs [anti-thrombine, anti-Xa], et héparines).

Pour les principales molécules qui nous intéresseront, nous proposons un bref rappel pharmacologique [Figure 13] :

- L'aspirine inhibe de façon irréversible la cyclo-oxygénase 1 (COX-1), ce qui réduit l'agrégation plaquettaire en inhibant la synthèse de la thomboxane 2 (TXA₂) pro-coagulante [101]. Puisque l'inhibition de COX-1 est irréversible, il

faudra attendre le renouvellement partiel du stock plaquettaire (4-5 jours) pour retrouver une fonction plaquettaire normale.

- Le clopidogrel est une pro-drogue métabolisée sous forme active dans le foie par le cytochrome P450. Son métabolite actif s'oppose à l'agrégation plaquettaire en inhibant de façon irréversible la liaison de l'adénosine diphosphate (ADP) au récepteur PY_{12} de la membrane plaquettaire ; empêchant alors l'activation du complexe glycoprotéine IIb/IIIa. La demi-vie du clopidogrel n'est que de quatre heures, mais l'inhibition plaquettaire qu'il induit est irréversible. L'effet durera donc, comme pour l'aspirine, la vie restante de la plaquette.

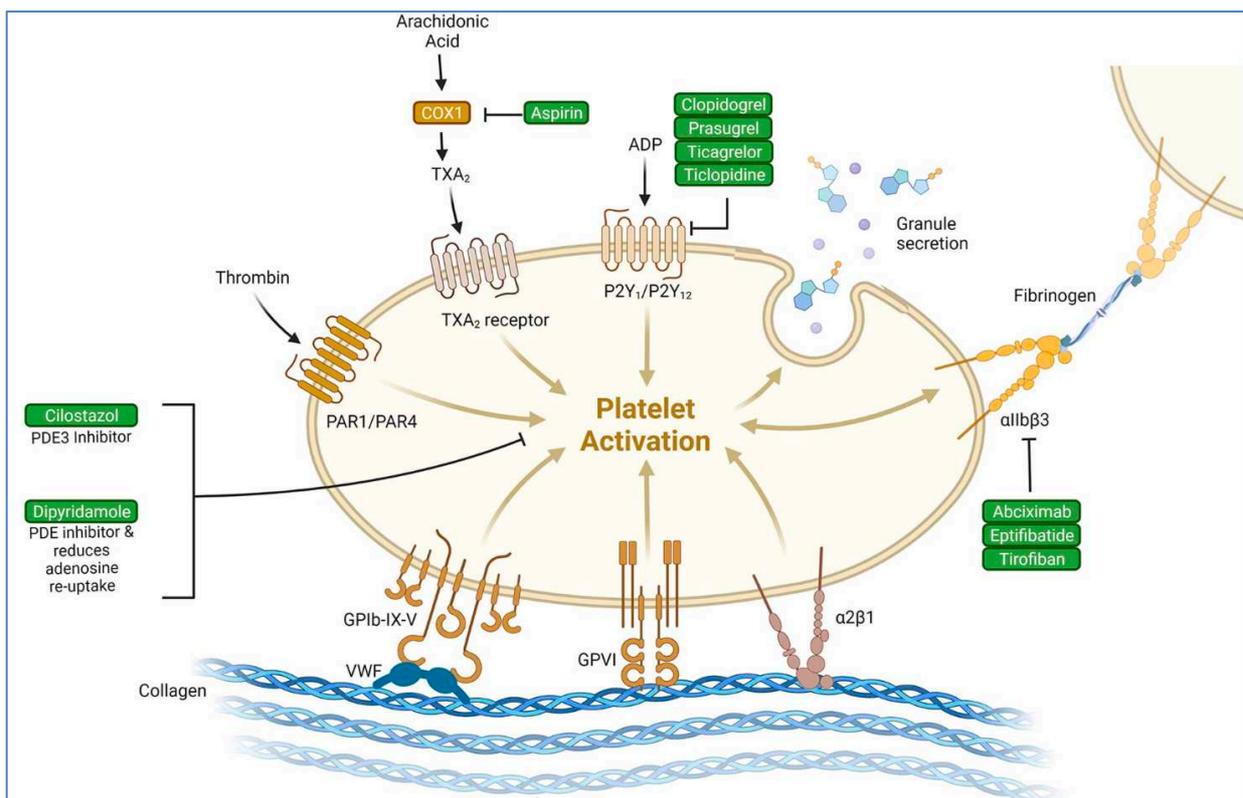


Figure 13 - Mécanismes d'action des anti-agrégants plaquettaires d'après [101]

5.2.2 Anti-thrombotiques et HIC : état des connaissances

Alors que 40% des HIC surviennent sous anti-thrombotiques en France [9], des recommandations consensuelles concernant leur usage après cet évènement peinent à émerger [17,22,102,103].

En effet, si dans le cas des infarctus cérébraux et plus largement des maladies vaso-occlusives, l'utilisation des anti-thrombotiques en prévention secondaire est bien codifiée [104–107] et a bien largement démontré son bénéfice [105,108,109]; des incertitudes subsistent dans le cadre de l'HIC.

Ces incertitudes portent d'abord sur la sécurité d'emploi de ces traitements, avec une forte crainte de leur effets indésirables hémorragiques (notamment celui de la récurrence de l'HIC). Elles sont liées en partie :

- Au substrat hémorragique de ce type d'accident vasculaire, à l'action des anti-thrombotiques sur l'hémostase, le tout dans une situation où les petites artères cérébrales sont pathologiques.
- A certains signaux d'alerte issus des données épidémiologiques : alors que l'incidence de l'HIC apparaît globalement stable depuis 20 ans, celle des HIC lobaires chez les sujets âgés de > 75 ans augmente, suggérant un probable lien avec l'angiopathie amyloïde cérébrale mais aussi avec l'usage des anti-thrombotiques [9].

Par ailleurs, le bénéfice de tels traitements n'est pas non plus validé dans le cas de l'HIC puisque ces patients n'étaient pas inclus dans la plupart des études portant sur la prévention secondaire du risque ischémique. Pourtant, jusque 22% des patients issus des cohortes d'HIC sont en fibrillation atriale [76,103], et donc candidats potentiels à ces traitements.

Le doute perdure autour de l'utilisation des anti-thrombotiques après une HIC, qu'il s'agisse des AAP sur lesquels nous nous focaliserons ici, mais également des anticoagulants.

En conséquence les pratiques sont hétérogènes et après une HIC, seulement 20% des patients qui bénéficiaient d'un traitement anti-thrombotique en prévention secondaire ou pour une fibrillation atriale se voient reprendre ce traitement dans l'étude de Pasquini et al [102].

Pour tenter d'éclaircir ces zones d'ombres et estimer au mieux les risques et bénéfices des traitements AAP après une HIC, de nombreux travaux que nous allons détailler ci-après ont été menés.

5.2.2.1 Données d'études observationnelles

En 2010 une revue systématique de la littérature d'études observationnelles par l'équipe de Flynn et al [110] concernant l'HIC et les anti-thrombotiques mettait surtout en évidence le manque de données et d'études de qualité sur le sujet. L'équipe mène alors sa propre étude observationnelle [111] à partir d'une cohorte écossaise constituée de 1994 à 2005. L'analyse de 417 patients ayant survécus à une HIC, exposés aux AAP environ 14 mois après leur HIC n'avait pas mis en évidence de différence sur le risque de récurrence de l'HIC ou sur la réduction du risque d'évènements ischémiques.

En 2010, l'étude observationnelle de Biffi et al [112] s'attachait à étudier les facteurs de récurrence de l'HIC en analysant 104 patients ayant survécus à une HIC lobaire. La présence de micro-saignements lobaires semblait majorer le risque de récurrence hémorragique. Par ailleurs le risque de récurrence de l'HIC semblait accru sous aspirine, et ce d'autant plus que le nombre de micro-saignements augmentait.

En 2012, une étude chinoise concernant 440 patients est menée par Chong et al [113] entre 1996 et 2010. Les patients chez lesquels l'aspirine avait été reprise ne présentaient pas de sur-risque de récurrence d'HIC. Dans le sous-groupe de patients chez lesquels l'aspirine était indiquée, un bénéfice était tiré sur un critère composite regroupant la récurrence de l'HIC, la survenue d'un infarctus cérébral ou d'un infarctus du myocarde.

Publiée en 2016, l'analyse des données du registre de population danoise de Ottosen et al [114] portant sur une période entre 2005 et 2013, regroupant 6 369 patients ayant fait une HIC était globalement rassurante. Dans ce registre, 47% des patients avaient une indication pour un traitement anti-thrombotique au moment de

leur HIC. Pendant un suivi médian de 2,3 ans, 43% des patients sont décédés, 17% ont fait un évènement thrombo-embolique et 18 % ont fait un saignement majeur ; rappelant le pronostic sombre de l'HIC. L'usage des AAP ne semblait pas modifier la trajectoire clinique.

En 2018, la méta-analyse de Ding et al [115] ayant réunie 1 916 patients a été publiée. La reprise des AAP après l'HIC semblait associée à un moindre risque d'évènement ischémique ou thrombo-embolique (risque relatif 0.61 intervalle de confiance [0.48-0.70] avec $p < 0.01$).

En 2022, Moon et al [116] publie une étude de population coréenne depuis un registre constitué entre 2002 et 2017 regroupant 4 964 patients ayant fait une HIC et ayant une FA. Les patients sous anti-thrombotiques (anticoagulants ou AAP) semblaient bénéficier d'une réduction des évènements thrombo-emboliques tels que l'infarctus cérébral et du myocarde, sans augmentation du risque de récurrence d'HIC comparativement aux patients ne recevant aucun traitement anti-thrombotique.

Ces signaux positifs ont motivé des études randomisées sur le sujet.

5.2.2.2 Données d'études randomisées

L'étude RESTART [117], (REstart or STop Antithrombotics Randomised Trial) publiée en 2019 a été conduite au Royaume-Uni de 2013 à 2018. Il s'agissait d'une étude randomisée multicentrique réunissant 122 centres et ayant enrôlée 537 patients. L'intervention testée était l'instauration d'un traitement AAP ou son abstention chez des patients ayant survécus à une HIC survenue alors qu'ils étaient sous anti-thrombotiques pour la prévention d'une maladie vaso-occlusive. Le critère de jugement principal était la récurrence d'une HIC symptomatique. Les critères de jugement secondaires étaient la survenue d'un évènement hémorragique majeur (HIC, autre

saignement intra ou extra-crânien) ou la survenue d'un évènement vaso-occlusif majeur (infarctus cérébral, infarctus du myocarde, ischémie mésentérique, occlusion d'une artère périphérique, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire). Les patients étaient en moyenne âgés de 76 ans, étaient caucasiens pour la plupart (92%). Ils avaient majoritairement une hémorragie de localisation lobaire (62%). Il n'y avait pas de différence significative concernant la récurrence de l'HIC dans les deux groupes mais la tendance était à une diminution de ce risque de récurrence dans le groupe traité par AAP (adjusted hazard ratio 0.51 avec un intervalle de confiance [0.25-1.03] pour un $p = 0.060$).

En 2021, le suivi étendu à 5 ans de RESTART est publié [118]. Les patients recevant un traitement AAP sont exposés au même risque de récurrence de l'HIC que ceux n'en recevant pas. Par contre le risque cumulé d'évènement vasculaire majeur était significativement diminué dans le groupe traité par AAP les 3 premières années comparativement au bras d'abstention, sans toutefois de différence à 5 ans.

5.2.3 Anti-thrombotiques et HIC : rationnel de notre étude

Le risque vasculaire global après une HIC que nous venons de détailler, soulève des interrogations concernant l'usage des AAP et leur balance bénéfique/risque au décours d'une HIC. Par ailleurs, l'effet de ces traitements sur la maladie des petites artères cérébrales sous-jacente, et notamment sur les micro-saignements cérébraux reste également peu étudié.

C'est dans l'optique de contribuer à établir le profil bénéfice-risque des traitements AAP que s'intègre l'essai RESTART-Fr (**RE**start of **ST**op **Antithrombotic R**andomised **T**rial in **F**rance).

Objectifs

1 Objectif principal

L'objectif initial de ce travail était d'évaluer, après une HIC survenue sous anti-thrombotique, l'effet de la réintroduction des AAP sur le risque de récurrence d'HIC symptomatique.

2 Objectifs secondaires

Pour établir le profil bénéfice-risque de cette stratégie de réintroduction des AAP après une HIC spontanée, les objectifs secondaires de ce travail proposaient de s'intéresser à :

- Évaluer le risque d'évènement vasculaire grave hémorragique ou ischémique, ainsi que la dépendance fonctionnelle.
- Évaluer un potentiel impact de la reprise des AAP sur l'évolution des biomarqueurs (hémorragiques, notamment les micro-saignements cérébraux et ischémiques) de maladie des petites artères sous-jacente.

Matériel et méthodes

1 Plan expérimental

RESTART-Fr (**RE**start of **ST**op **Antithrombotic Randomised Trial in France**) était une étude académique, interventionnelle de phase III, multicentrique menée en France. Cette étude était prospective, randomisée en ouvert avec deux groupes parallèles [Figure 14]. Le comité éthique de recherche a approuvé cet essai (CPP Nord Ouest IV 15/61), enregistré sous le numéro NCT : NCT02966119.

Dans cette étude multicentrique, il y avait :

- Des centres hospitaliers universitaires (CHU) tels que le CHU de Lille, le CHU de Rouen, le CHU Amiens, et le CHU de Caen.
- Mais aussi de centres hospitaliers (CH) comme le CH du groupement des hôpitaux de l'Institut catholique de Lille (GHICL), le CH Tourcoing, et le CH Lens.

Les patients ont été recrutés du 7 décembre 2016 au 7 décembre 2019 soit 36 mois de période d'inclusion. Les critères d'inclusion et d'exclusion seront détaillés dans la prochaine section [Recrutement de la population].

Les patients étaient identifiés au moins 24h après la survenue de leur HIC symptomatique survenue sous anti-thrombotiques. Ils étaient informés des modalités de l'étude et leur consentement signé a été recueilli.

A l'inclusion, en plus du recueil de données anamnestiques et cliniques qui seront détaillées par la suite [Déroulement pratique de la recherche, procédure], une IRM cérébrale a été réalisée.

Après signature du consentement, une randomisation centrale informatisée a été effectuée via une interface en ligne, sécurisée, disponible 24h sur 24. Les patients ont été ainsi répartis de façon équilibrée en 1:1, dans les deux groupes « abstention de traitement AAP » ou « reprise des traitements AAP ». Une méthode de minimisation a été utilisée afin d'équilibrer sur les deux groupes les facteurs connus pour interagir avec le risque de récurrence d'HIC symptomatique que sont la localisation de l'HIC (lobaire versus non lobaire) et l'âge (< 70 ans versus ≥ 70 ans).

L'intervention en ouvert consistait en la reprise d'un AAP, versus l'abstention de reprise d'un AAP, il n'y avait donc pas de groupe placebo. L'intervention débutait dans les 24 heures suivant la randomisation.

Le choix de l'AAP instauré revenait au praticien, et avait été défini a priori, c'est-à-dire avant la randomisation.

Les praticiens pouvaient choisir entre un ou plusieurs traitements :

- L'aspirine 75 mg/jour et/ou le dipyridamole (ASASANTINE) 2x/jour
- Le clopidogrel 75 mg/jour

Les patients ont été vus au cours du suivi par un neurologue en consultation à un an et à deux ans pour recueillir le traitement AAP, la survenue d'évènements cliniques [Critères de jugement], et pour évaluer le pronostic fonctionnel. Au cours du suivi, une IRM cérébrale était répétée à 1 an.

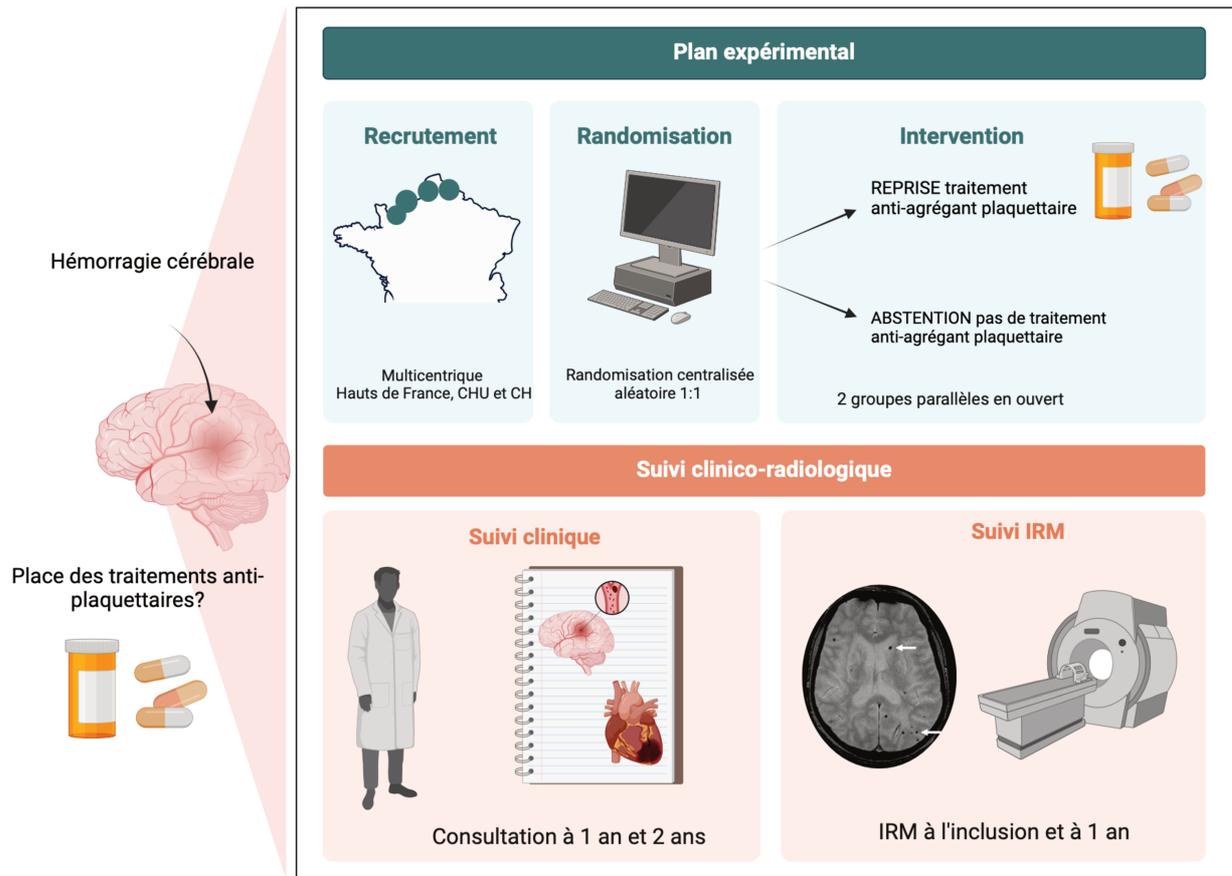


Figure 14 - Étude interventionnelle randomisée multicentrique RESTART-FR (créée avec BioRender.com)

2 Recrutement de la population

Les patients inclus étaient des adultes ayant survécu à une HIC survenue alors qu'ils recevaient des anti-thrombotiques (AAP ou anticoagulant) pour la prévention d'évènements ischémiques.

2.1 Critères d'inclusion

Pour RESTART-FR les critères d'inclusion définis au préalable étaient les suivants :

- Il fallait être âgé de ≥ 18 ans.
- L'HIC était symptomatique, spontanée, et confirmée par l'imagerie (scanner cérébral ou IRM selon les centres)
- L'imagerie cérébrale qui avait permis initialement de diagnostiquer l'HIC devait être disponible.
- Le patient ne devait pas présenter de contre-indication à une IRM cérébrale.
- Le traitement anti-thrombotique (AAP ou anticoagulant) était prescrit depuis au moins une semaine avant la survenue de l'HIC pour prévenir la survenue d'évènements ischémiques.
- Randomisation au moins 24 heures après la survenue de l'HIC (délai d'incertitude quant au pronostic vital et fonctionnel au cours duquel les traitements AAP sont arrêtés).
- Le patient et son médecin étaient incertains de la balance bénéfice-risque de la prise ou non d'un traitement AAP dans les suites (au moins 24h après) d'une HIC survenue alors que le patient était traité par anti-thrombotiques.
- Le consentement éclairé écrit du patient ou de son représentant

2.2 Critères d'exclusion

- Patient âgé de < 18 ans.
- HIC liée à
 - i. Une malformation vasculaire : malformation artério-veineuse, anévrisme artériel, cavernome
 - ii. Un infarctus secondairement hémorragique
 - iii. Une thrombose veineuse cérébrale
 - iv. Une tumeur
- Patient ayant une indication formelle à la reprise d'un traitement anticoagulant oral après l'HIC (telle qu'une valve cardiaque mécanique ou une embolie pulmonaire survenue il y a moins de 6 mois)
- Patiente en âge de procréer ou allaitante.
- Patient non assuré social

Il n'y a pas de délai au-delà duquel le patient ayant un antécédent d'HIC ne pouvait être candidat à l'étude et inclus. Néanmoins la question de la reprise des traitements AAP se pose souvent avant la fin de l'hospitalisation liée à l'HIC survenue sous anti-thrombotiques ; ou bien lors de la première consultation de suivi neuro-vasculaire (habituellement entre 3 à 6 mois après l'HIC).

3 Critères de jugement

Avant de détailler les critères, une description visuelle en est proposée en [Figure 15].

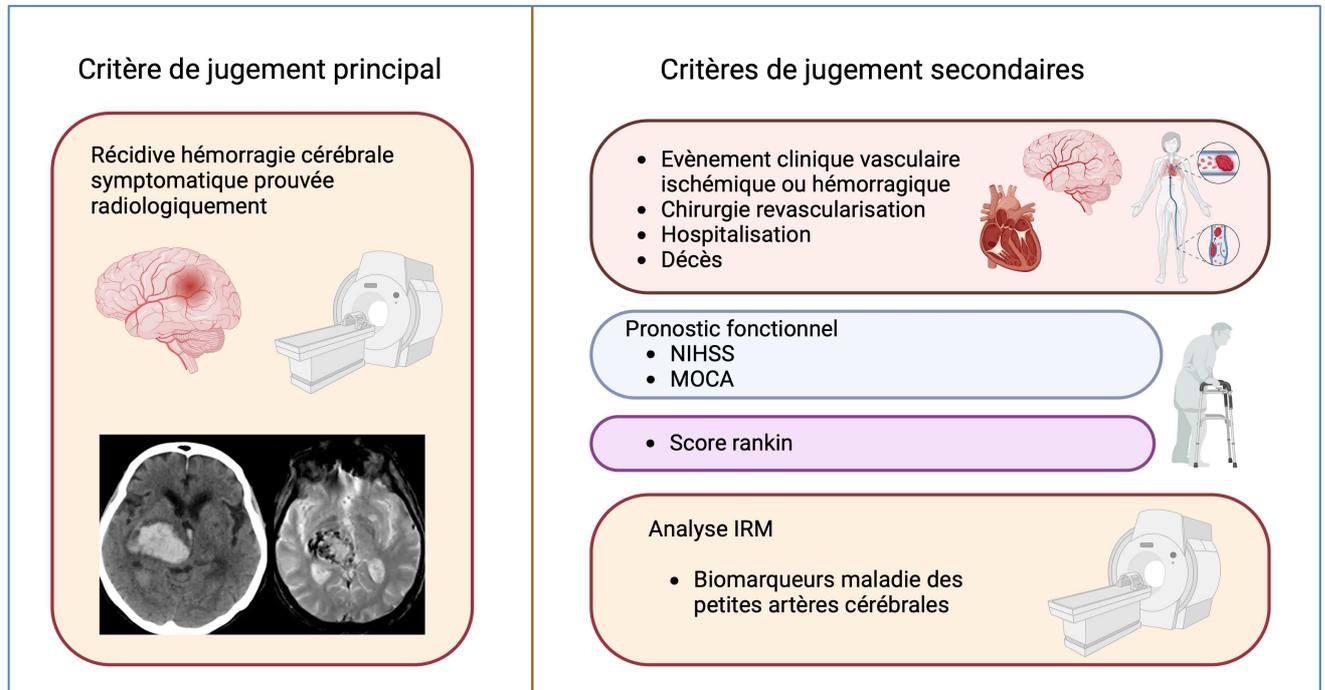


Figure 15 - Critères de jugement principal et secondaires (créée avec BioRender.com)

3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue au cours du suivi d'une HIC symptomatique fatale ou non fatale, prouvée radiologiquement sur IRM cérébrale ou scanner selon les centres.

Le caractère symptomatique est défini par l'existence de symptômes neurologiques (transitoires ou non) focaux pouvant être expliqués par la localisation de l'HIC.

La définition de l'HIC radiologique est :

- Sur le scanner cérébral : hyperintensité spontanée dans le parenchyme cérébral avec ou sans extension intraventriculaire, sous-arachnoïdienne, sous

ou extradurale. Les lésions symétriques des noyaux gris compatibles avec des calcifications ne sont pas retenues.

- Sur l'IRM cérébrale : lésion hypodense de plus de 10 millimètres en séquence écho de gradient T2* du parenchyme cérébral.

3.2 Critères de jugement secondaires

1. La survenue d'évènements vasculaires graves, recensés à un an et à la fin du suivi à deux ans.
 - Fatals, c'est-à-dire suivis par un décès dans les 30 jours.
 - Non fatals c'est-à-dire non suivis par un décès dans les 30 jours.
 - Évènements symptomatiques hémorragiques (hors parenchyme cérébral)
 - Hémorragie intra-crânienne mais non parenchymateuse : spontanée ou traumatique, hémorragie extra-durale, sous-durale, sous-arachnoidienne, intra-ventriculaire – non accompagnée par une hémorragie du parenchyme cérébral.
 - Hémorragie extracrânienne
 - Nécessitant une transfusion
 - Ou un traitement endoscopique ou chirurgical
 - Ou entraînant le décès dans les 30 jours
 - Évènements symptomatiques ischémiques : cérébraux et extra-cérébraux
 - Accident ischémique transitoire
 - Infarctus cérébral
 - Syndrome coronarien aigu
 - Ischémie des membres inférieurs
 - Ischémie mésentérique

- Occlusion d'artère rétinienne
 - Maladie thromboembolique veineuse (TVP, EP)
 - Procédures de revascularisation : carotide, coronaire, artères des membres inférieurs
 - Décès d'origine cardiaque avec des symptômes suggérant un infarctus du myocarde ; ou preuves de troubles du rythme.
- AVC de nature indéterminée
2. La survenue d'autres évènements fatals
 - Décès sans cause évidente
 3. On relevait par ailleurs le pronostic fonctionnel l'inclusion et à la fin du suivi à 2 ans, que nous détaillerons ci-après [Évaluation clinique].
 4. L'évolutivité des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales depuis l'inclusion jusqu'à une IRM à 1 an [Recueil des données neuroradiologiques] faisait aussi partie des critères de jugement secondaires.

4 Déroulement pratique de la recherche, procédure

4.1 Vue générale de l'étude

Avant de détailler la procédure, une description visuelle globale en est proposée en [Figure 16].

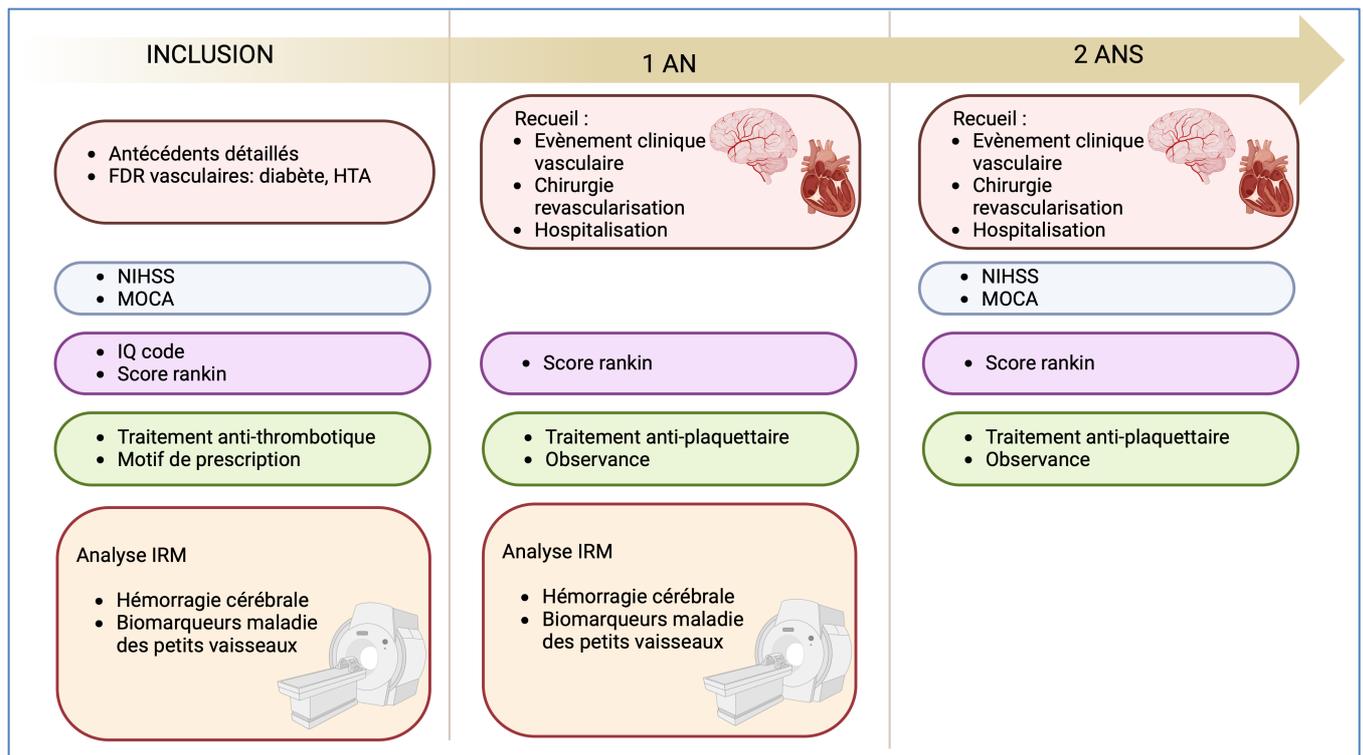


Figure 16 - Vue générale du suivi au cours de l'étude (créée avec BioRender.com)

4.2 Recueil des données cliniques

4.2.1 Antécédents, caractéristiques démographiques : recueil à l'inclusion

A la visite d'inclusion, des informations complètes sont recueillies à propos des participants. Toutes ces données font partie de la prise en charge habituelle des patients ayant fait une HIC.

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

Les antécédents du patient ont été recueillis, dont ceux justifiant la prescription des anti-thrombotiques :

- Antécédents d'hémorragie
 - Intra-crânienne : sub-arachnoïdienne, sub-durale, extra-durale
 - Hémorragie gastro-intestinale
 - Autre hémorragie extra-crânienne
- Antécédent d'infarctus cérébral, d'accident ischémique transitoire (AIT), antécédent d'AVC de nature incertaine, antécédent d'occlusion de l'artère rétinienne
- Antécédents cardiaques : coronaropathie, pathologie valvulaire cardiaque, fibrillation atriale ou flutter, insuffisance cardiaque congestive.
- Antécédent de thrombose veineuse profonde ou embolie pulmonaire
- Antécédent de pathologie artérielle périphérique
- Antécédent d'ischémie mésentérique
- Autre pathologie justifiant la prescription d'un traitement anti-thrombotique
- Insuffisance rénale terminale dialysée

Les facteurs de risque vasculaires ont été recueillis à l'inclusion, tels que :

- Diabète : glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (à deux reprises) ou traitement anti-diabétique.
- Hypertension artérielle : définie par des chiffres de pression artérielle au repos, à au moins deux reprises avant la survenue de l'AVC, à $\geq 140/90$ mmHg ou traitement anti-hypertenseur en cours.

4.2.2 Traitements anti-thrombotiques

Concernant les thérapeutiques anti-thrombotiques, ont été colligées à l'inclusion :

- La molécule que le patient prenait (nom commercial ou dénomination commune internationale), sa posologie, son motif de prescription.
- Était également renseigné la molécule que le praticien choisirait si le patient était randomisé dans le bras reprise de traitement (défini a priori).

A la visite des 1 et 2 ans, étaient recueillis : la molécule anti-thrombotique que le patient prenait ainsi que la bonne observance thérapeutique.

4.2.3 Évaluation clinique

- La recherche initiale de troubles cognitifs pré-existants à l'HIC a été effectuée à l'inclusion grâce à une traduction en français de l'Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) [119].
- Le niveau de dépendance pré-existant à l'AVC était évalué initialement par l'échelle de Rankin modifiée (mRS) d'après [120] et illustrée en Annexe 1 [Figure 25] avec:
 - Un mRS à 0-1-2 était considéré comme une absence de dépendance ;
 - Versus un mRS ≥ 3 signant la dépendance ou le décès (mRs 6).
 - Ce score a été répété à chaque visite à 1 an et 2 ans.
- La sévérité du déficit neurologie via le score à l'échelle du National Institute of Health Stroke (NIHSS) [121] a été évaluée à l'inclusion et à 2 ans, et est illustré en Annexe 1 [Figure 26].
- Une évaluation cognitive globale par le Montreal Cognitive Assessment (MOCA) [122] a été réalisée : à l'inclusion et à 2 ans.

4.3 Recueil des données neuroradiologiques

Dans le cadre de l'essai RESTART-FR, deux IRM (1.5 Tesla ou 3 Tesla) ont été réalisées de manière longitudinale : une lors de l'inclusion (délai de 1 mois maximum) et une de suivi à un an.

Ces IRM ont été anonymisées, gravées sur un CD en format DICOM puis centralisées au CHU de Lille. Les IRM ont été lues en aveugle du bras de randomisation par un observateur formé (L.S).

4.3.1 Hémorragie intra-cérébrale

Concernant l'HIC, les données recueillies sur l'imagerie d'inclusion et à 1 an, étaient :

- Le nombre d'hémorragie intra-cérébrale (présence d'une ancienne HIC)
- Classification de l'hémorragie selon son origine, d'après The Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS) [123] [Figure 17] :
 - Lobaire : si l'origine était localisée dans les hémisphères cérébraux, au niveau superficiel, dans le lobe frontal, temporal, pariétal ou occipital.
 - Profonde si l'origine était localisée au niveau du thalamus, noyau caudé, noyau lenticulaire ou au niveau de la capsule interne ou externe, du tronc cérébral.
 - Hémorragie cérébelleuse.

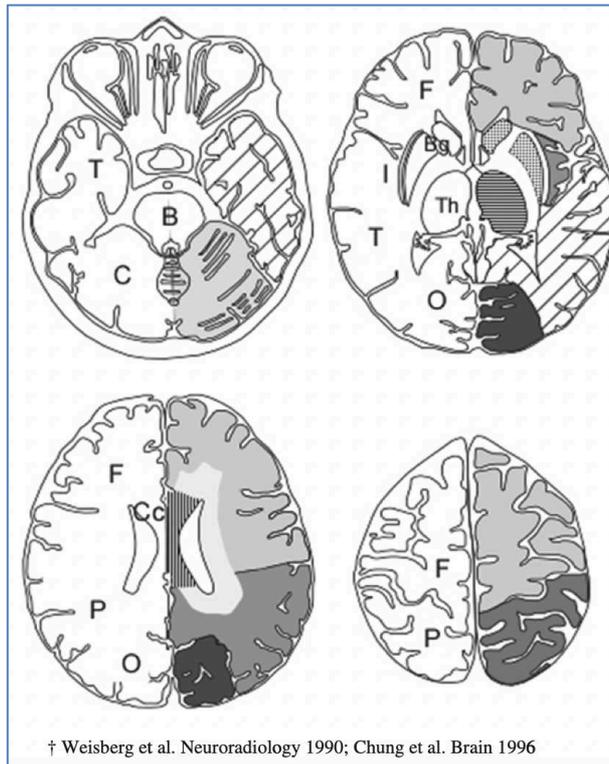


Figure 17 - Localisation de l'HIC selon [123]

- L'étiologie de l'hémorragie était déterminée selon la classification CLASsification system for ICH Subtypes (CLAS-ICH) [31] disponible en Annexe 2 [Figure 28]. Les critères de Boston 2.0 ont été utilisés pour retenir le diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale probable [67].
 - Si pour un patient une IRM manquait (à l'inclusion ou à 1 an) alors l'étiologie était retenue sur le seul examen disponible.

4.3.2 Biomarqueurs de la maladie des petites artères cérébrales

Les biomarqueurs radiologiques de maladie des petites artères cérébrales ont été défini sur chaque IRM selon les critères STRIVE 2.0 [36] ; [Figure 18]. Pour l'analyse de chacun de ces biomarqueurs, un échantillon aléatoire de 10 IRM a été relu par un observateur expérimenté (L.P), avec un coefficient de corrélation inter-observateur

entre les deux évaluateurs qui était bon à très bon ($\kappa > 0.6$; >0.8 pour les micro-saignements cérébraux) (L.S et L.P).

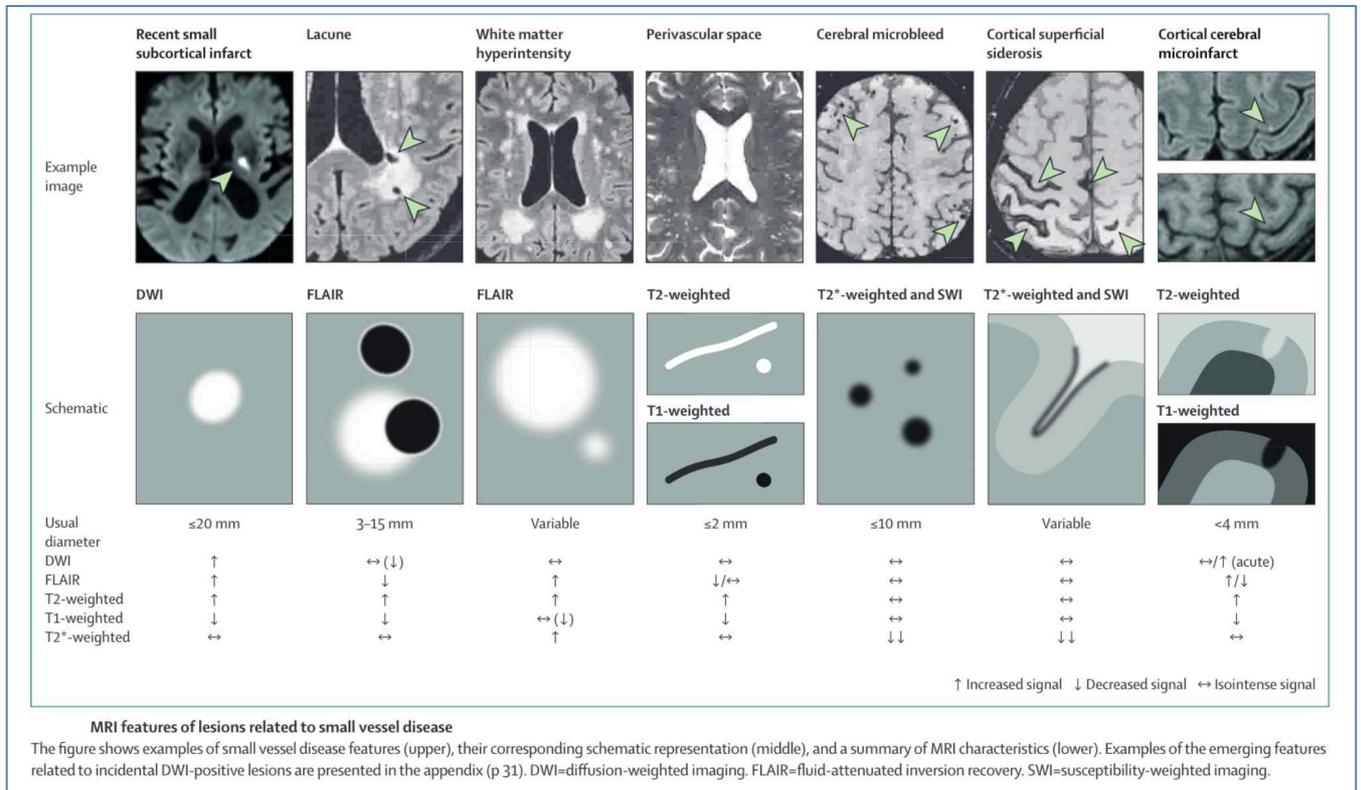


Figure 18 - Biomarqueurs IRM dans les maladies des petites artères cérébrales d'après [36]

Les données recueillies étaient :

- Nombre et localisation des micro-saignements cérébraux cotés à l'aide de l'échelle Brain Observer MicroBleeds Scale (BOMBS) d'après [37] [Figure 19] à partir de la séquence T2*-écho de gradient ou la séquence SWI (Susceptibility Weighted Imaging).
 - Pour les analyses statistiques, le nombre de micro-saignements a été catégorisé en grades :
 - Grade 0 : 0 micro-saignement
 - Grade 1 : 1 à 5 micro-saignements
 - Grade 2 : 6 à 10 micro-saignements
 - Grade 3 : 11 ou plus micro-saignements

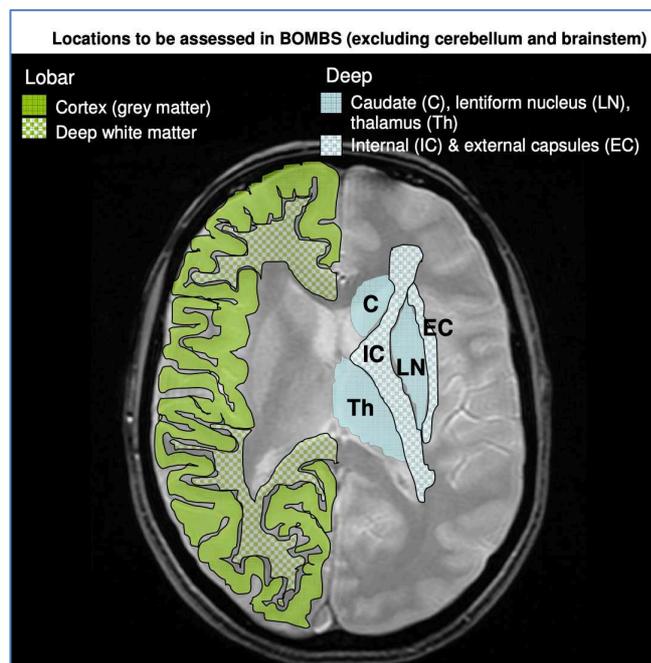


Figure 19 - Localisation profonde ou lobaire des micro saignements d'après [37]

- Présence de sidérose superficielle corticale définie comme un hyposignal curviligne homogène sur la séquence T2*-écho de gradient ou la séquence SWI

dans les couches superficielles du cortex, à l'intérieur des espaces sous-arachnoïdiens. Le score de sévérité de la sidérose corticale a été évalué avec l'échelle : cSS multifocality rating scale [58] disponible en Annexe 2 [Figure 27].

- Présence et sévérité des hyperintensités de substance blanche (séquence FLAIR): estimation semi-quantitative visuelle par l'échelle de Fazekas [124].
- Présence de lacunes anciennes (séquence FLAIR).
- Présence d'infarctus territoriaux anciens (séquences FLAIR).
- Présence de lésion silencieuse positive en séquence de diffusion (de nature ischémique présumée).
- L'atrophie cérébrale a aussi été évaluée en tant que reflet de la microangiopathie de manière automatique, à partir des séquences 3D-T1, via le logiciel FreeSurfer selon les méthodes précédemment décrites [125–143]. Un exemple des segmentations obtenues est illustré [Figure 20].

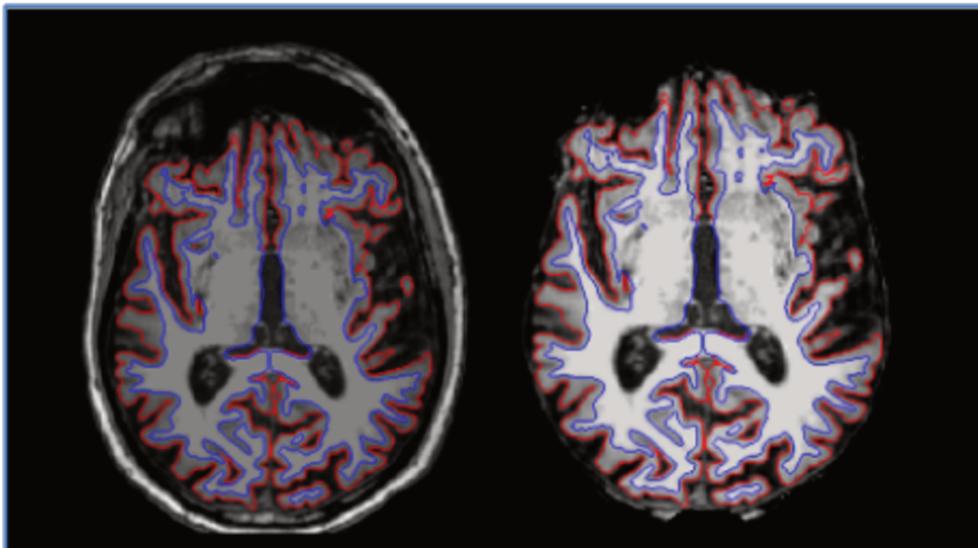


Figure 20 - Segmentation substance grise (en rouge) et substance blanche (en bleu) et analyse de l'atrophie cérébrale via le logiciel FreeSurfer chez un patient issu de l'essai RESTART-Fr

5 Analyse statistique

Une analyse descriptive simple a d'abord été réalisée sur l'ensemble de la population de l'étude. Des analyses bivariées ont été ensuite effectuées pour comparer les caractéristiques des deux bras de randomisation (reprise des AAP versus abstention d'AAP). Nous avons utilisé le test du Chi^2 pour la comparaison des variables qualitatives. Les tests statistiques utilisés pour les variables quantitatives sont le test paramétrique t de Student et le test non paramétrique de Mann-Whitney, selon la distribution des variables.

Pour l'analyse du critère de jugement principal (survenue d'une récurrence d'HIC symptomatique), le plan statistique prévoyait d'estimer le délai de récurrence d'HIC par la méthode de Kaplan-Meier et de comparer entre les deux groupes par le test du Log-rank.

Pour l'analyse des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales et leur évolution sur un an, une stratification initiale par grade de sévérité a été effectuée à baseline et à un an avec calcul d'un différentiel entre ces deux temps.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Rstudio (<https://www.r-project.org>), le seuil de significativité était fixé de 0,05 et tous les tests étaient bilatéraux.

Résultats

1 Population d'étude

Entre le 7 décembre 2016 et le 7 décembre 2019, 23 patients ont été inclus dans l'essai RESTART-FR. Deux ont été perdus de vue entre l'inclusion et la randomisation.

L'étude porte donc sur 21 patients randomisés comme suit [Figure 21] :

- 10 patients ont été randomisés dans le bras « abstention de traitement AAP ».
- 11 patients ont été randomisés dans le bras « reprise du traitement AAP ».

20 (95,2%) patients ont complété le suivi à 1 an, 17 (80,9%) patients ont complété le suivi clinique à 2 ans.

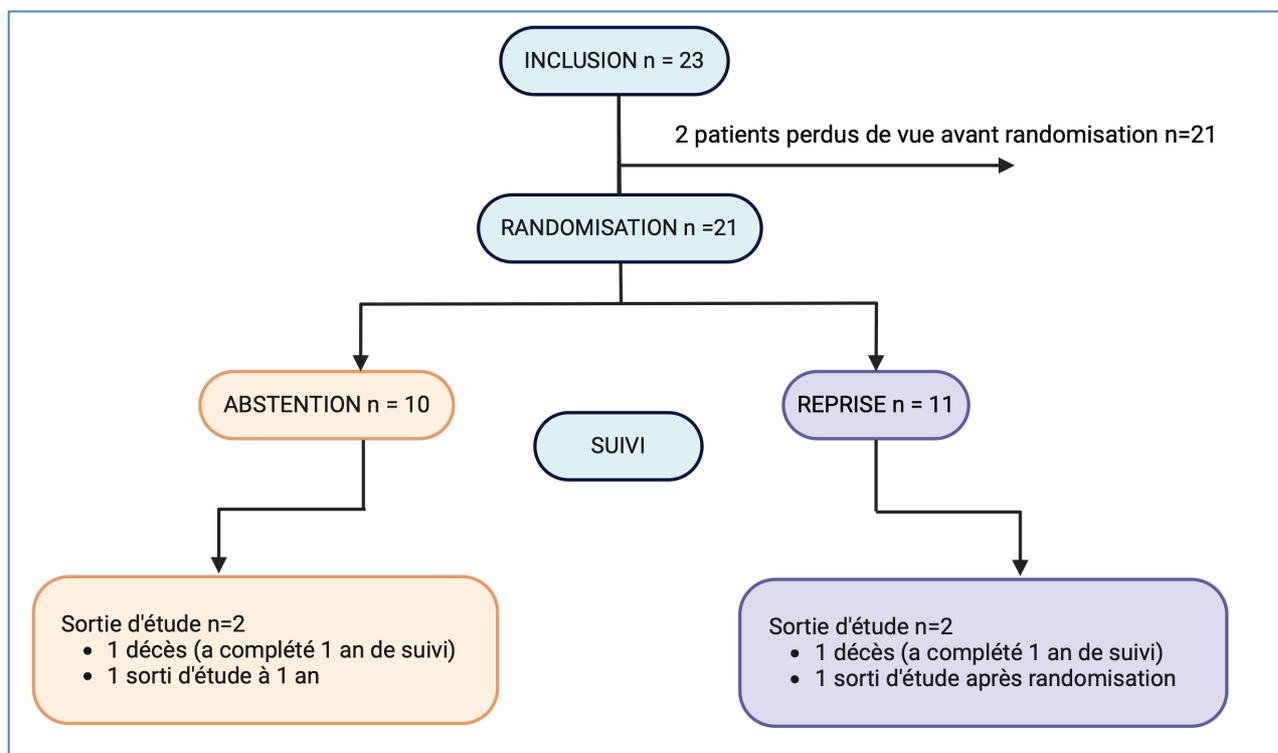


Figure 21 - Diagramme de flux (créée avec BioRender.com)

Parmi les 21 patients randomisés, 17 (81.0%) étaient des hommes, l'âge moyen était de 73.10 ans (déviation standard DS 11.12) le reste des caractéristiques de la population à l'inclusion sont détaillées ci-dessous dans le [Tableau 2]. Aucun des patients inclus n'avait présenté d'évènements hémorragiques avant l'inclusion (hémorragie intra ou extra-crânienne) ni d'évènements thrombo-emboliques veineux (EP ou TVP). Aucun n'avait d'antécédent de pathologie valvulaire cardiaque ni d'insuffisance cardiaque.

Sur 21 patients randomisés : 20 IRM d'inclusion étaient disponibles mais 1 imagerie était incomplète due à une claustrophobie. 19 IRM d'inclusion étaient complètes et analysables. Les caractéristiques des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales à l'inclusion sont disponibles dans le [Tableau 3]. L'étiologie de l'HIC est également renseignée dans le [Tableau 3], et était disponible pour tous les patients (données recoupées avec les IRM à 1 an). 7 patients (33.3%) avaient un diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale.

Tableau 2 - Caractéristiques démographiques à l'inclusion de la population randomisée de l'étude (n =21). Comparaison en fonction du groupe de randomisation.

	Population totale n = 21	Population randomisée n = 21	
		ABSTENTION n = 10	REPRISE n = 11
Sexe (homme) – nb (%)	17 (81.0)	8 (80.0)	9 (81.8)
Age moyen – moyenne (DS)	73.10 (11.12)	75.20 (13.08)	71.18 (9.21)
Antécédents (ATCD) médicaux			
Coronaropathie - nb (%)	7 (33.3)	1 (10)	6 (54,5)
Fibrillation atriale, flutter - nb (%)	4 (19.0)	2 (20)	2 (18,2)
Pathologie valvulaire cardiaque - nb (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Accident ischémique transitoire nb (%)	1 (4.8)	0 (0)	1 (9)
Pathologie artérielle périphérique nb (%)	1 (4.8)	1 (10)	0 (0)
Occlusion de l'artère centrale de la rétine - nb (%)	1 (4.8)	1 (10)	0 (0)
Dialyse– nb (%)	1 (4.8)	1 (10)	0 (0)
Ischémie mésentérique- nb (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Facteurs de risque vasculaire			
Hypertension artérielle - nb (%)	17 (81.0)	8 (80)	9 (81,8)
Diabète- nb (%)	10 (47.6)	6 (60)	4 (36,4)
Statut fonctionnel			
Handicap fonctionnel préexistant (mRS >2)	10 (47.6)	4 (40)	6 (54)
NIHSS moyen (DS)	3.10 (3.35)	1.90 (2.33)	4.18 (3.84)
MOCA moyen (DS)	20.84 (7.68)	22.10 (5.26)	19.44 (9.88)
IQ code moyen (DS)	53.41 (8.93)	53.38 (7.54)	53.44 (10.48)

Tableau 3 – Caractéristiques en imagerie à l'inclusion en fonction du groupe de randomisation, et étiologie de l'HIC

	Population totale		ABSTENTION		REPRISE	
Micro-saignements cérébraux						
Présence de micro-saignements – nb (%)	15 (78.9)		9 (90)		6 (66.7)	
Répartition des MB	MB profonds	MB lobaires	MB profonds	MB lobaires	MB profonds	MB lobaires
Grade 0 – nb (%)	9 (47.4)	6 (31.6)	4 (40.0)	3 (30.0)	5 (55.6)	3 (33.3)
Grade 1– nb (%)	6 (31.6)	4 (21.1)	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	3 (33.3)
Grade 2– nb (%)	2 (10.5)	3 (15.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
Grade 3– nb (%)	2 (10.5)	6 (31.6)	1 (10.0)	4 (40.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
Sidérose corticale superficielle						
Présence – nb (%)	4 (21.1)		2 (20.0)		2 (22.2)	
Score de Fazekas (substance blanche profonde à gauche / substance blanche périventriculaire à droite)						
	SB profonde	SB péri-ventriculaire	SB profonde	SB péri-ventriculaire	SB profonde	SB péri-ventriculaire
Score 0– nb (%)	1 (.5.2)	2(10.5)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
Score 1– nb (%)	7 (36.8)	5 (26.3)	4 (40.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	2 (22.2)
Score 2– nb (%)	6 (31.5)	5(26.3)	5 (50.0)	3 (30.0)	1 (11.1)	2 (22.2)
Score 3– nb (%)	5 (26.3)	7(36.8)	1 (10.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	4 (44.4)
Autres biomarqueurs						
Présence de lacunes	11 (57.8)		5 (50.0)		6 (66.6)	
Présence de lésion en diffusion	2 (10.5)		1 (10.0)		1 (11.1)	
Étiologie de l'HIC						
Angiopathie amyloïde cérébrale	7 (33.3)		2 (20.0)		5 (45.5)	
Artériolosclérose	3 (14.3)		1 (10.0)		2 (18.2)	
Mixte	9 (42.9)		6 (60.0)		3 (27.3)	
Indéterminée	2 (9,5)		1 (10.0)		1 (9.1)	

2 Critère de jugement principal : risque d'HIC symptomatique

Aucune HIC n'est survenue, dans aucun des deux bras de randomisation au cours du suivi.

3 Risque ischémique, mortalité et pronostic fonctionnel post-HIC

- Aucun évènement hémorragique symptomatique autre qu'une HIC n'a été recensé dans aucun groupe.
- 2 des patients du groupe abstention de traitement AAP sont passés en fibrillation atriale.
- 1 évènement vasculaire majeur dans groupe abstention de traitement AAP a été recensé. Il s'agissait d'un infarctus cérébral d'origine cardio-embolique suite au passage en FA.
- Deux décès sont survenus, un dans chaque groupe, mais sans cause vasculaire retenue, représentant 10.5% de l'ensemble des patients.

Le pronostic fonctionnel selon les deux groupes de randomisation est renseigné dans le [Tableau 4]. Aucune différence significative n'est observée en ce qui concerne les scores de mRS, NIHSS et MOCA au cours du suivi.

Tableau 4 - Pronostic fonctionnel post-HIC population générale et en fonction du bras de randomisation

Statut fonctionnel				
	Population totale	ABSTENTION	REPRISE	Significativité (p)
Handicap fonctionnel (mRS > 2) à 1 an, n (%)	11 (55)	5 (50)	6 (60)	0.339
Handicap fonctionnel (mRS > 2) à 2 ans, n (%)	9 (47,3)	5 (55,5)	4 (40)	0.499
NIHSS moyen à 2 ans (DS)	2.53 (2.47)	2.17 (2.56)	2.78 (2.54)	0.657
MOCA moyenne à 2 ans (DS)	21.38 (6.37)	20.00 (8.09)	22.25 (5.47)	0.559

4 Évolutivité des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales selon le bras de randomisation

Sur 21 patients randomisés, 19 d'entre eux ont passé l'IRM à 1 an. L'évolution des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales à 1 an est disponible dans le [Tableau 5].

Dans le groupe ayant reçu le traitement AAP, les micro-saignements cérébraux ont progressés de façon **significative p = 0.031** à 1 an. Aucune différence significative n'était observée entre les groupes concernant les autres biomarqueurs ischémiques et hémorragiques de maladie des petites artères cérébrales.

Tableau 5 - Évolutivité des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales à 1 an en fonction du bras de randomisation

	Population totale	ABSTENTION	REPRISE	Significativité (p)
Micro-saignements				
Présence à 1 an	16	9 (90)	7 (77.8)	0.0921
Progression – nb (%)	4 (23.5)	0 (0.0)	4 (57.1)	0.031
Sidérose superficielle corticale				
Progression – nb (%)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (12.5)	0.908
Progression des hyper-intensités de la substance blanche d'origine vasculaire présumée				
Progression – nb (%)	3 (17.6)	3 (30.0)	0 (0.0)	0.342
Lacunes				
Progression – nb (%)	1 (5.9)	1 (10.0)	0 (0.0)	1.000
Hypersignaux de diffusion				
Lésion présente (%)	5	3 (30.0)	2 (22.2)	1.000
Variations (Δ) de volume cérébral sur 1 an (en mm³)				
Δ volume cérébral de segmentation	29380.35 (122455.74)	20950.80 (98792.01)	41422.57 (158304.62)	0.746
Δ volume cérébral de segmentation sans les ventricules	28909.82 (122178.86)	19220.80 (100195.99)	42751.29 (156103.48)	0.709
Δ Volume total substance grise corticale	-9596.75 (31962.40)	-6435.83 (33160.22)	-14112.36 (32162.28)	0.641
Δ Volume substance grise total	-10216.28 (32684.91)	-4944.03 (30970.11)	-17748.08 (36021.90)	0.444

Discussion

1 Rappel des résultats principaux

Dans cet essai randomisé de phase III regroupant 21 patients ayant survécus à une HIC spontanée survenue sous anti-thrombotiques, aucune récurrence d'HIC n'est survenue au cours du suivi, quel que soit le bras de randomisation (reprise ou abstention des AAP). A l'exception d'un patient randomisé dans le bras abstention de traitement AAP, aucun événement cardio-vasculaire majeur n'est survenu au cours du suivi. Par ailleurs le pronostic fonctionnel entre les groupes était similaire. Enfin, la reprise des AAP semblait augmenter le risque de développer des nouveaux micro-saignements cérébraux.

Une représentation graphique est proposée [Figure 22].

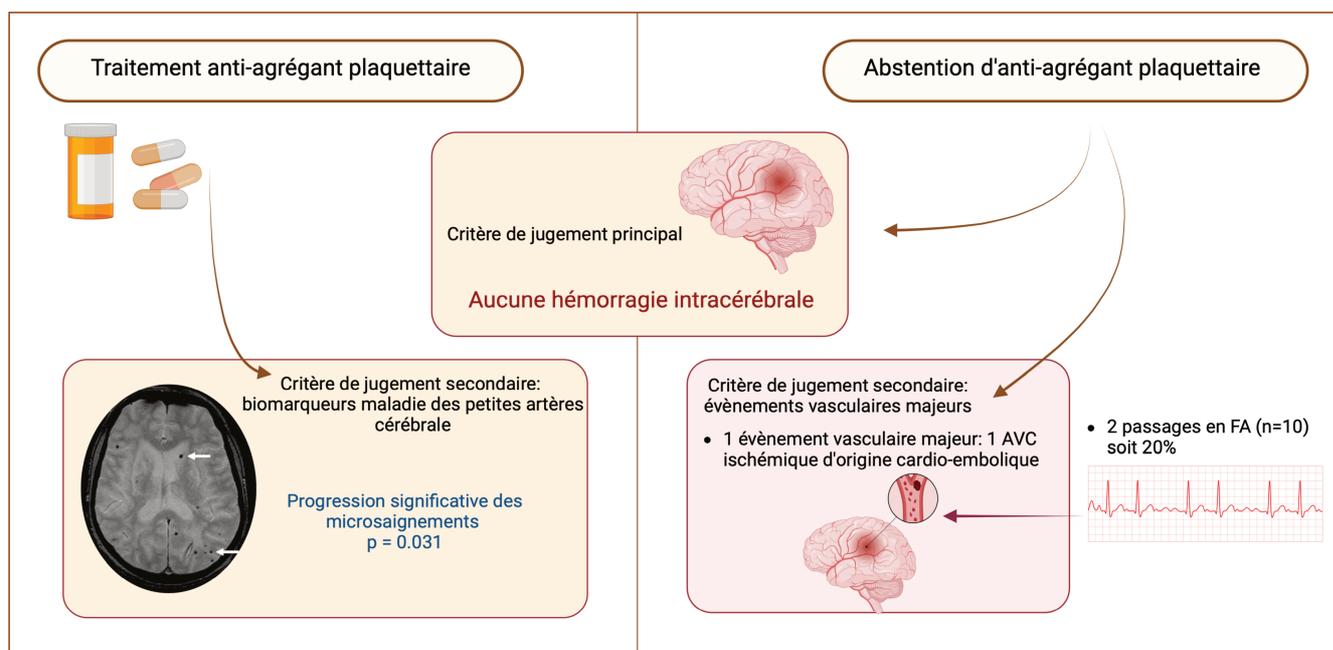


Figure 22 - Illustration des résultats RESTART-Fr (créée avec BioRender.com)

2 Interprétation des résultats

2.1 A propos du risque hémorragique et des biomarqueurs hémorragiques

2.1.1 Discussion à propos de la récurrence de l'HIC

Le risque de récurrence d'HIC est estimé entre 1.3 et 7.4% par an [6]. Ce risque ne semble pas majoré par l'usage des AAP sur les données de notre étude RESTART-Fr, et ce, quelle que soit la cause de l'HIC sous-jacente (angiopathie amyloïde cérébrale versus artériolosclérose).

Nos conclusions, sont congruentes avec les données des études observationnelles [110–116,144]. Dans la méta-analyse de Ding et al [115], sur 1 916 patients analysés il n'y avait pas de différence significative entre le groupe reprise des traitements AAP(825 patients) comparativement au groupe abstention (1 091 patients) concernant le risque de la récurrence de l'HIC (RR à 0,84 ; IC à 95 % [0,47-1,51] ; p = 0,56).

Nos conclusions rejoignent également celles du seul essai randomisé disponible à ce sujet (alimentant la méta-analyse Cochrane [103]) : RESTART [117]. Sur les 537 patients recrutés dans cet essai, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe reprise des traitements AAP (268 patients) comparativement au groupe abstention (269 patients) concernant le risque de la récurrence de l'HIC (HR à 0,51 ; IC à 95 % [0,25-1.03] ; p = 0,060).

Dans notre population, aucun autre évènement hémorragique extra-cérébral n'était survenu, ajoutant un signal positif de sécurité à l'usage des AAP. Néanmoins,

nous n'avons pas connaissance d'éventuels biais, tels que l'usage d'inhibiteurs de la pompe à protons.

Sous réserve du faible effectif de notre population [Limites de l'étude] nos constatations complétées par les données de la littérature suggèrent la sécurité d'emploi des AAP après une HIC, contribuant à rassurer le clinicien dans sa pratique courante. Y compris chez les patients dont l'étiologie de l'HIC est une angiopathie amyloïde cérébrale, qui sont ceux dont on craint le plus le risque de récurrence hémorragique.

2.1.2 Discussion à propos des biomarqueurs hémorragiques

Concernant l'analyse longitudinale des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales, le résultat principal est le suivant : la reprise des AAP était associée au risque de développer de nouveaux micro-saignements cérébraux.

Cette progression des micro-saignements sous AAP avait déjà pu être documentée dans des études observationnelles [145]. Dans l'étude The Rotterdam Study [146,147] sur une cohorte de sujet âgés, les utilisateurs d'AAP avaient une prévalence de micro-saignements 1.7 fois plus élevée que les non utilisateurs d'anti-thrombotiques. Dans l'étude de Pasquini et al [39] à partir de la cohorte PITCH d'HIC, la progression des micro-saignements était associée à l'usage des AAP chez les patients dont l'hémorragie était non lobaire (aOR, 2.89; 95% CI, [1.14–7.32]).

D'un point de vue physiopathologique l'expansion des micro-saignements à un an dans le groupe des patients sous AAP soulève deux hypothèses. On pourrait suggérer la progression de la vasculopathie sous-jacente ; pourtant les autres biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales n'ont pas progressés. On pourrait également y voir l'impact de la modification de l'hémostase sur des vaisseaux pathologiques.

Cependant la sidérose corticale superficielle n'a pas progressé non plus, alors que son mécanisme supposé est la répétition d'épisodes d'hémorragie sous arachnoïdienne à partir de vaisseaux superficiels fragiles chargés d'angiopathie amyloïde cérébrale [58].

Dans notre étude, l'augmentation des micro-saignements ne s'accompagnait pas d'un sur-risque hémorragique.

C'était également le cas dans l'analyse de sous-groupe d'imagerie de RESTART publiée en 2019 qui s'était intéressée aux liens entre micro-saignements cérébraux et AAP [148]. L'IRM du protocole avait été réalisée chez 254 patients, soit 48% de l'effectif de RESTART. L'absence (0 ou 1) ou la présence (2 ou plus) de micro-saignements, leurs nombres (0-1, versus 2-4 versus ≥ 5) ou leurs localisations (lobaire ou non lobaire); ne modifiaient pas le risque hémorragique des AAP en ce qui concerne le risque de récurrence de l'HIC.

Notre résultat corroboré par la littérature, indique que la progression en imagerie des micro-saignements sous AAP ne remet pas en cause la sécurité d'utilisation de ces traitements sur des critères cliniques notamment hémorragiques [145] [Figure 23].

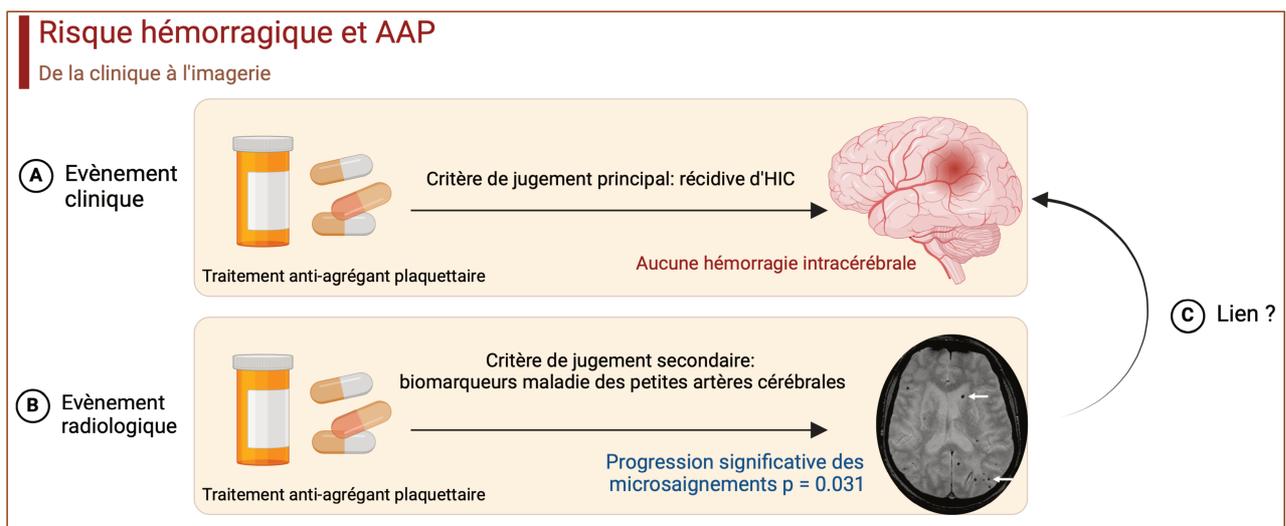


Figure 23 - Discussion à propos du risque hémorragique et des biomarqueurs hémorragiques dans RESTART-Fr (créée avec Biorender.com)

2.2 A propos du risque ischémique

Dans notre étude, la reprise des AAP n'était pas associée une différence concernant le risque ischémique cérébral et extra-cérébral.

Bien que certaines études observationnelles semblaient indiquer un bénéfice des AAP sur le risque ischémique [113,115,116], l'essai randomisé RESTART présentait des résultats similaires au notre [117]. Dans RESTART, il n'y avait pas de différence sur les événements vasculaires occlusifs majeurs entre la reprise des AAP ou l'abstention (incidence de 15 et 14% respectivement, 1.02 ; IC à 95 % [0,65-1,60] ; $p = 0,92$).

De manière intéressante, dans le bras d'abstention de traitement AAP, 2 patients ont fait un épisode de fibrillation atriale pendant le suivi. Ce nombre s'ajoute aux 4 patients qui avaient un antécédent de fibrillation atriale à l'inclusion (19% de l'échantillon), conduisant au total à 6/21 patients (soit 28,5% de la population) avec une fibrillation atriale. Ceci rejoint l'étude de Li et al [76] qui retrouvait sur 673 patients, une comorbidité de fibrillation atriale chez 22% d'entre eux au moment de leur HIC. Un seul événement ischémique est survenu dans le groupe abstention. Il s'agissait d'un infarctus cérébral d'origine cardio-embolique sur fibrillation atriale. Le bénéfice théorique attendu du traitement AAP est donc questionnable pour ce patient [149].

En ce qui concerne, l'effet sur les biomarqueurs radiologiques de maladie des petites artères cérébrales, nous avons vu en introduction que les micro-saignements cérébraux sont associés à un risque d'événements hémorragiques mais également ischémiques. Dans notre étude, l'augmentation des micro-saignements ne s'accompagnait pas d'un sur-risque ischémique. L'analyse d'imagerie de 3 699 patients de l'essai randomisé de phase III NAVIGATE ESUS (Secondary Prevention

of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source) [89], qui évaluait la sécurité et l'efficacité du rivaroxaban versus celle de l'aspirine en prévention secondaire d'AVC cryptogénique ; ne mettait pas en évidence de lien entre les micro-saignements et la récurrence d'AVC (infarctus cérébral ou HIC), ni de décès de toute cause, quel que soit le bras de traitement [150].

Enfin, l'analyse des biomarqueurs IRM non hémorragiques tels que les hyperintensités de substance blanche d'origine vasculaire présumée, les lacunes et l'atrophie cérébrale n'ont pas permis de mettre en évidence un éventuel effet des AAP visant à ralentir leur progression. Dans cette population, la participation d'un facteur confondant tel que l'hypertension artérielle non contrôlée n'est pas exclue.

2.3 A propos du pronostic fonctionnel et de la mortalité

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence entre les deux groupes concernant le pronostic fonctionnel et la mortalité.

Conformément aux données de la littérature [1,151] étayant la morbi-mortalité de l'HIC, notre étude confirme le caractère vulnérable de cette population [Figure 24]. Il s'agissait de patients âgés (âge médian initial 73,1 ans), en perte d'autonomie (mRS > 2 à 2 ans pour 47,3% des patients), altérés cognitivement (score MOCA moyen à 2 ans de 21.38) après leur HIC. On peut imaginer de ces patients qu'ils sont probablement plus à risque de chutes, de polymédications ou d'autres effets indésirables des traitements AAP.

Alors que la survenue d'une HIC sous anti-thrombotiques questionne la reprise des traitements AAP, ces données de morbi-mortalité montrent qu'il convient d'évaluer

attentivement la vulnérabilité individuelle du patient dans la balance bénéfico-risque de ces traitements.

Deux patients sont décédés sur les 2 années d'étude, sans lien avec une cause vasculaire. Il s'agit d'un résultat attendu, pour exemple l'étude de Poon et al [6] rapportait un taux de survie après une HIC de 46% à 1 an, et de 29% à 5 ans, mais cette étude prenait en compte également la mortalité précoce.

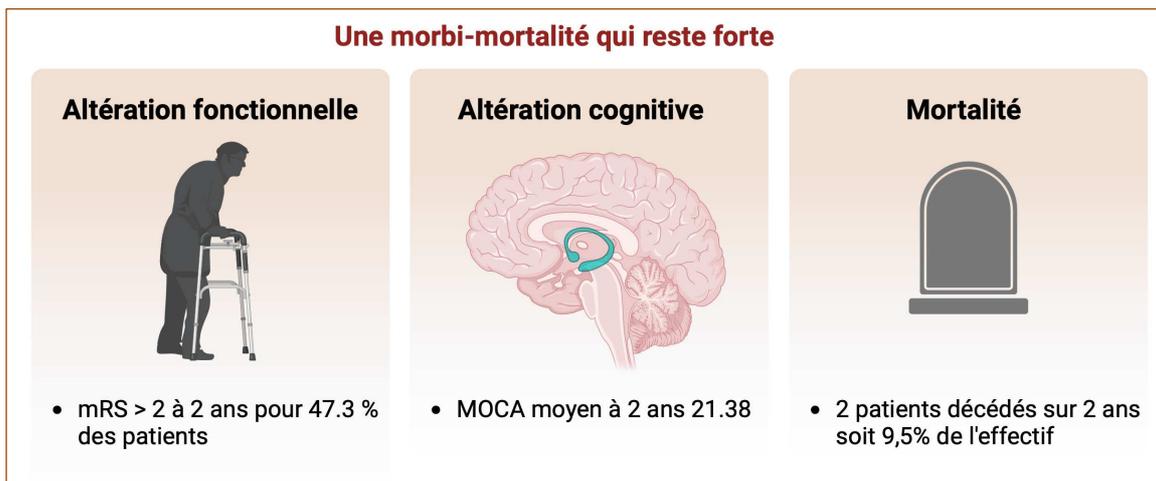


Figure 24 – Morbi-mortalité à 2 ans de la population RESTART-Fr (créée avec BioRender.com)

3 Limites de l'étude

La principale limite de ce travail concerne son effectif. La taille prévue de l'échantillon était de 280 patients, mais suite à des difficultés de recrutement seulement 23 patients ont pu finalement être inclus (soit 7,9% de la cible), avec une randomisation effective pour 21 patients.

L'effectif réduit limite l'incidence d'évènement clinique hémorragique ou ischémique dans notre étude, en plus d'une durée de suivi relativement courte. En effet, il est difficile de conclure formellement sur la quasi absence d'évènement clinique, qui tenait peut-être du simple fait d'un manque de puissance. Par ailleurs le suivi s'étalait sur deux ans, avec un temps d'intérêt principal à un an ; quand on sait que les évènements vasculaires concernent 1 patient sur 5 dans les 5 ans [72]. Cependant sur ce point, malgré l'extension de suivi de l'essai RESTART à 5 ans [118], aucune différence supplémentaire n'avait émergée entre les deux groupes sur le critère d'évènement vasculaire majeur.

Autre conséquence du faible effectif : aucune analyse de sous-groupe n'a été possible, là où plusieurs d'entre elles auraient pu être pertinentes. Des analyses multivariées du risque de récurrence d'HIC et du risque ischémique en fonction de l'étiologie du saignement, de la présence des micro-saignements, de l'hypertension artérielle ou du terrain de coronaropathie auraient pu être intéressantes.

Trois patients inclus dans l'étude (soit 14.2% de l'effectif) recevaient des traitements anti-thrombotiques en prévention primaire, laissant à penser que leur risque vasculaire était probablement plus faible que celui des patients en prévention secondaire. Tous ces patients ont été randomisés dans le bras abstention de traitement AAP, contribuant peut-être à tirer ce groupe vers un risque d'évènement clinique plus bas,

et réduisant la probabilité de mettre en évidence d'un éventuel effet protecteur des AAP.

Malgré une randomisation centrale informatisée, les groupes ne semblaient pas parfaitement homogènes notamment pour le diabète (60% dans le groupe abstention versus 36,4% dans le groupe AAP) et la coronaropathie (54,5% dans le groupe abstention versus 10%). Dans le groupe abstention, les patients avaient de façon non significative un NIHSS initial plus élevé.

A propos de notre population, elle était majoritairement masculine ce qui est une limite fréquente dans les essais randomisés, y compris ceux concernant les traitements anti-thrombotiques en prévention secondaire [152,153]. Notre population était des patients à > 80% hypertendus, pour moitié diabétiques, ce qui est plus élevé que dans l'étude épidémiologique Dijonnaise de Bejot et al [9].

Malgré ces limites, notre population était comparable à celle des registres d'hôpitaux ou de population de survivants d'une HIC sous anti-thrombotiques [102]. La participation de centres de références (CHU) et d'hôpitaux périphériques (CH) permettait un recrutement plus large, tout en augmentant l'applicabilité de cette étude et en limitant le biais « effet-centre ». Des biais de recueil ne peuvent être exclus. Certains patients ont été évalués en téléconsultation téléphonique, n'ayant pas permis la réalisation des échelles NIHSS ou MOCA. Ces données manquantes cliniques ou IRM, sur un effectif déjà très restreint, ajoutent au manque de puissance de notre étude. Des biais de mesure des biomarqueurs IRM sont possibles, en lien avec la variation des champs magnétiques (1.5T ou 3T) et le caractère opérateur-dépendant du recueil, bien que les tests de reproductibilité inter-individuelle étaient satisfaisant. Par ailleurs l'étude longitudinale sur deux IRM réalisées à un an d'intervalle constitue une force de ce travail.

4 Perspectives

Pour continuer d'étayer la balance bénéfice-risque des traitements AAP après une HIC, les résultats de l'essai STATICH (NCT03186729) [154] dont le design d'étude est similaire à RESTART-Fr, sont en attendus. Il s'agit d'un essai clinique multicentrique (Norvège, Suède et Danemark) randomisé en cours depuis 2020. Le recrutement espéré est de 500 patients ayant fait une HIC et ayant une indication pour un traitement anti-thrombotique. La randomisation est dichotomisée avec un bras de « traitement AAP » versus « absence de traitement anti-thrombotique ». Le suivi est de deux ans sur un critère de jugement principal qui est la récurrence de l'HIC, et des critères secondaires qui concernent les événements vaso-occlusifs et décès.

Il est possible d'imaginer dans le futur un changement de paradigme, passant auparavant d'un dilemme opposant Charybde et Scylla à une posture plus rassurante, voir même plus agressive concernant les anti-thrombotiques.

C'est l'esprit de l'essai ASPIRING (Antiplatelet Secondary Prevention International Randomised study after INtracerebral haemorrhage, ISRCTN16705062) dont le début des inclusions est imminent. Il s'agit d'un essai multicentrique, prospectif, randomisé en groupe parallèle. L'objectif est de démontrer la supériorité de la stratégie de débiter une monothérapie AAP (comparativement aux soins courants) après une HIC sur la survenue des événements majeurs cardiovasculaires ou cérébro-vasculaires, même si les patients n'avaient pas de traitement anti-thrombotique avant l'hémorragie.

Afin de parvenir à mieux prédire le risque vasculaire global des patients, et orienter le choix des praticiens dans la reprise ou non des traitements AAP il sera également intéressant d'affiner les score prédictifs clinico-radiologiques incluant les biomarqueurs radiologiques de maladie des petites artères cérébrales [155].

Conclusion

Malgré son faible effectif, cet essai randomisé multicentrique de phase III n'a pas mis en évidence de sur-risque hémorragique à 2 ans lorsque des traitements AAP sont repris chez des patients ayant survécu à une HIC survenue alors qu'ils étaient sous anti-thrombotiques. Enfin, la reprise des AAP semblait augmenter le risque de développer des nouveaux micro-saignements cérébraux mais sans effet sur le risque vasculaire global.

Ce résultat contribue à rassurer le clinicien quant à l'usage des AAP après une HIC spontanée. Outrepassant le précédent dogme d'une relative contre-indication de ces traitements après une HIC, c'est désormais leur indication plus systématique du fait du haut risque vasculaire post-HIC, qui doit s'envisager. L'essai international ASPIRING (ISRCTN16705062) proposera des données contribuant à cette réflexion.

Liste des tables

Tableau 1 Critères de Boston 2.0 d'après [63].....	20
Tableau 2 Caractéristiques démographiques à l'inclusion de la population randomisée de l'étude (n =21). Comparaison en fonction du groupe de randomisation.....	57
Tableau 3 – Caractéristiques en imagerie à l'inclusion en fonction du groupe de randomisation'	58
Tableau 4 - Pronostic fonctionnel post-HIC population générale et en fonction du bras de randomisation	60
Tableau 5 - Évolutivité des biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales à 1 an en fonction du bras de randomisation.....	61

Liste des figures

Figure 1 - AVC hémorragique et ischémique (créée avec BioRender.com)	9
Figure 2 - Différents types d'hémorragie intra-crâniennes d'après Cleveland Clinic	9
Figure 3 Des causes traitables d'hémorragie cérébrale, d'après [23].....	12
Figure 4 - Lésion histologique d'artériolosclérose (A) Paroi artérielle nettement hyalinisée, avec une lumière résiduelle "en pointe". Les flèches indiquent un dépôt abondant de collagène. La pointe de flèche (en bas à droite) indique des macrophages, d'après [32].....	14
Figure 5 adaptée d'après [23,36] Lésions microvasculaires induites par l'hypertension artérielle dans la maladie des petits vaisseaux et sa traduction radiologique. On note sur l'image de gauche, la présence d'une hémorragie profonde thalamique droite avec un micro-saignement profond gauche.....	15
Figure 6 d'après [44] - Structure des fibrilles amyloïdes : structure des fibrilles formées à partir de l'amyloïde-b40 (Ab40) dérivées de la microscopie cryo-électronique.	16
Figure 7 d'après [46] - Aspect radiologique et histologique de l'angiopathie amyloïde cérébrale	17
Figure 8 d'après [53] : neuroimagerie de l'angiopathie amyloïde cérébrale	19
Figure 9 – Mécanismes de l'atrophie corticale dans les maladie des petits vaisseaux d'après [62]	19
Figure 10 - Critères d'Édimbourg d'après [64]	21
Figure 11 - HIC, risque vasculaire post-HIC : une équation à multiples variables (créée avec BioRender.com).....	23
Figure 12 – Micro-saignements cérébraux, maladie des petites artères sous-jacente et risque vasculaire d'après [76,78–81]).....	28
Figure 13 - Mécanismes d'action des anti-agrégants plaquettaires d'après [101].....	31
Figure 14 Étude interventionnelle randomisée multicentrique RESTART-FR (créée avec BioRender.com).....	40
Figure 15 - Critères de jugement principal et secondaires (créée avec BioRender.com).....	43
Figure 16 - Vue générale du suivi au cours de l'étude (créée avec BioRender.com).....	46
Figure 17 Localisation de l'HIC selon [123].....	50
Figure 18 - Biomarqueurs IRM dans les maladies des petites artères cérébrales d'après [35].....	51
Figure 19 Localisation profonde ou lobaire des micro saignements d'après [37]	52
Figure 20 - Segmentation substance grise (en rouge) et substance blanche (en bleu) et analyse de l'atrophie cérébrale via le logiciel FreeSurfer chez un patient issu de l'essai RESTART-Fr	53
Figure 21 - Diagramme de flux (créée avec BioRender.com).....	55
Figure 22 - Illustration des résultats RESTART-Fr (créée avec BioRender.com).....	62
Figure 23 - Discussion à propos du risque hémorragique et des biomarqueurs hémorragiques dans RESTART-Fr (créée avec Biorender.com).....	65
Figure 24 – Morbi-mortalité à 2 ans de la population RESTART-Fr (créée avec BioRender.com)	68
Figure 25 Score de Rankin modifié.....	87
Figure 26 - NIH stroke scale	87
Figure 27 - Score de la sidérose corticale superficielle d'après [55].....	88
Figure 28 - Classification étiologique de l'HIC d'après [31].....	89

Bibliographie

- [1] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol* 2021;20:795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).
- [2] Brainin M, Feigin VL, Norrving B, Martins SCO, Hankey GJ, Hachinski V. Global prevention of stroke and dementia: the WSO Declaration. *Lancet Neurol* 2020;19:487–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30141-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30141-1).
- [3] Van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, Van Der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167–76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0).
- [4] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009;8:355–69. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70025-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70025-0).
- [5] Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and Ischemic Strokes Compared: Stroke Severity, Mortality, and Risk Factors. *Stroke* 2009;40:2068–72. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540112>.
- [6] Poon MTC, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:660–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306476>.
- [7] Pasi M, Casolla B, Kyheng M, Boulouis G, Kuchcinski G, Moulin S, et al. Long-term functional decline of spontaneous intracerebral haemorrhage survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:249–54. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324741>.
- [8] Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 2018;14:237–50. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2018.17>.
- [9] Bejot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboule C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain* 2013;136:658–64. <https://doi.org/10.1093/brain/aws349>.
- [10] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study n.d.
- [11] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 2010;376:112–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3).
- [12] Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060–5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000080678.09344.8D>.
- [13] O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32

countries (INTERSTROKE): a case-control study. *The Lancet* 2016;388:761–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2).

[14] Kulick ER, Kaufman JD, Sack C. Ambient Air Pollution and Stroke: An Updated Review. *Stroke* 2023;54:882–93. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.035498>.

[15] Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, et al. Stroke Unit Care Benefits Patients With Intracerebral Hemorrhage n.d.

[16] Al-Shahi Salman R, Frantziar J, Lee RJ, Lyden PD, Battey TWK, Ayres AM, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Neurol* 2018;17:885–94. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30253-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30253-9).

[17] Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2022;53. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000407>.

[18] Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, Greenberg SM, Rosand J. CME Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage n.d.

[19] Connolly SJ, Sharma M, Cohen AT, Demchuk AM, Członkowska A, Lindgren AG, et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor–Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2024;390:1745–55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2313040>.

[20] Hannah TC, Kellner R, Kellner CP. Minimally Invasive Intracerebral Hemorrhage Evacuation Techniques: A Review. *Diagnostics* 2021;11:576. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030576>.

[21] Beck J, Fung C, Strbian D, Bütikofer L, Z'Graggen WJ, Lang MF, et al. Decompressive craniectomy plus best medical treatment versus best medical treatment alone for spontaneous severe deep supratentorial intracerebral haemorrhage: a randomised controlled clinical trial. *The Lancet* 2024;403:2395–404. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00702-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00702-5).

[22] Steiner T, Salman RA-S, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9:840–55. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12309>.

[23] Puy L, Parry-Jones AR, Sandset EC, Dowlatshahi D, Ziai W, Cordonnier C. Intracerebral haemorrhage. *Nat Rev Dis Primer* 2023;9:14. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00424-7>.

[24] Qureshi AI, Broderick JP, Hondo H. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2001.

[25] Van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, Algra A, De Kort GAP, Witkamp TD, et al. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ* 2015;351:h5762–h5762. <https://doi.org/10.1136/bmj.h5762>.

[26] Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2016;375:1033–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603460>.

[27] Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, et al. Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med* 2013;368:2355–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214609>.

- [28] Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke* 2016;11:6–18. <https://doi.org/10.1177/1747493015607485>.
- [29] Domingues R, Rossi C, Cordonnier C. Diagnostic Evaluation for Nontraumatic Intracerebral Hemorrhage. *Neurol Clin* 2015;33:315–28. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2014.12.001>.
- [30] Goeldlin MB, Mueller M, Siepen BM, Zhang W, Ozkan H, Locatelli M, et al. CADMUS: A Novel MRI-Based Classification of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage Associated With Cerebral Small Vessel Disease. *Neurology* 2024;102:e207977. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000207977>.
- [31] Raposo N, Zanon Zotin MC, Seiffge DJ, Li Q, Goeldlin MB, Charidimou A, et al. A Causal Classification System for Intracerebral Hemorrhage Subtypes. *Ann Neurol* 2023;93:16–28. <https://doi.org/10.1002/ana.26519>.
- [32] Markus HS, Van Der Flier WM, Smith EE, Bath P, Biessels GJ, Briceno E, et al. Framework for Clinical Trials in Cerebral Small Vessel Disease (FINESSE): A Review. *JAMA Neurol* 2022;79:1187. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2262>.
- [33] Samarasekera N, Fonville A, Lerpiniere C, Farrall AJ, Wardlaw JM, White PM, et al. Influence of Intracerebral Hemorrhage Location on Incidence, Characteristics, and Outcome: Population-Based Study. *Stroke* 2015;46:361–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007953>.
- [34] Vinters HV, Zarow C, Borys E, Whitman JD, Tung S, Ellis WG, et al. Review: Vascular dementia: clinicopathologic and genetic considerations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:247–66. <https://doi.org/10.1111/nan.12472>.
- [35] Thompson CS, Hakim AM. Living Beyond Our Physiological Means: Small Vessel Disease of the Brain Is an Expression of a Systemic Failure in Arteriolar Function: A Unifying Hypothesis. *Stroke* 2009;40. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.542266>.
- [36] Duering M, Biessels GJ, Brodtmann A, Chen C, Cordonnier C, De Leeuw F-E, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease—advances since 2013. *Lancet Neurol* 2023;22:602–18. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00131-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00131-X).
- [37] Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, Doubal F, Keir S, Sudlow CLM, et al. Improving Interrater Agreement About Brain Microbleeds: Development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009;40:94–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.526996>.
- [38] Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8:165–74. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70013-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70013-4).
- [39] Pasquini M, Benedictus MR, Boulouis G, Rossi C, Dequatre-Ponchelle N, Cordonnier C. Incident Cerebral Microbleeds in a Cohort of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2016;47:689–94. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011843>.
- [40] Kuo P-Y. Differences in lobar microbleed topography in cerebral amyloid angiopathy and hypertensive arteriopathy. *Sci Rep* 2024.
- [41] Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol* 2021;17:639–54. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00430-6>.

- [42] Zhang-Nunes SX, Maat-Schieman MLC, Duinen SG, Roos RAC, Frosch MP, Greenberg SM. The Cerebral β -Amyloid Angiopathies: Hereditary and Sporadic. *Brain Pathol* 2006;16:30–9. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2006.tb00559.x>.
- [43] Banerjee G, Samra K, Adams ME, Jaunmuktane Z, Parry-Jones AR, Grieve J, et al. Iatrogenic cerebral amyloid angiopathy: an emerging clinical phenomenon. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022;93:693–700. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-328792>.
- [44] Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JDF, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 2015;525:247–50. <https://doi.org/10.1038/nature15369>.
- [45] Eisele YS, Bolmont T, Heikenwalder M, Langer F, Jacobson LH, Yan Z-X, et al. Induction of cerebral β -amyloidosis: Intracerebral versus systemic A β inoculation. *Proc Natl Acad Sci* 2009;106:12926–31. <https://doi.org/10.1073/pnas.0903200106>.
- [46] Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain* 2017;140:1829–50. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>.
- [47] Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: Sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2011;37:75–93. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01137.x>.
- [48] Willem M, Fändrich M. A molecular view of human amyloid- β folds. *Science* 2022;375:147–8. <https://doi.org/10.1126/science.abn5428>.
- [49] Thomas T, Thomas G, McLendon C, Sutton T, Mullan M. β -Amyloid-mediated vasoactivity and vascular endothelial damage. *Nature* 1996;380:168–71.
- [50] Vonsattel JPG, Myers RH, Tessa Hedley-Whyte E, Ropper AH, Bird ED, Richardson EP. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: A comparative histological study. *Ann Neurol* 1991;30:637–49. <https://doi.org/10.1002/ana.410300503>.
- [51] Poyuran R, Mahadevan A, Arimappamagan A, Nandeesh BN, Nagappa M, Saini J, et al. Cerebrovascular pathology in cerebral amyloid angiopathy presenting as intracerebral haemorrhage. *Virchows Arch* 2019;474:235–45. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2505-z>.
- [52] Montagne A, Nation DA, Sagare AP, Barisano G, Sweeney MD, Chakhoyan A, et al. APOE4 leads to blood–brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* 2020;581:71–6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>.
- [53] Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol* 2013;9:106–18. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>.
- [54] McCARRON MO, Nicoll JAR. Apolipoprotein E Genotype and Cerebral Amyloid Angiopathy-related Hemorrhage. *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:176–9. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06366.x>.
- [55] Cozza M, Amadori L, Boccardi V. Exploring cerebral amyloid angiopathy: Insights into pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol Sci* 2023;454:120866. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120866>.
- [56] Charidimou A, Baron J-C, Werring DJ. Transient Focal Neurological Episodes, Cerebral Amyloid Angiopathy, and Intracerebral Hemorrhage Risk: Looking beyond TIAs. *Int J Stroke* 2013;8:105–8. <https://doi.org/10.1111/ijvs.12035>.
- [57] Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, Singh SD, Tsai H-H, Xiong L, et al.

Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging and Pathology-Based Study. *Stroke* 2019;50:1727–33. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.024843>.

[58] Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopit D, Auriel E, Pasi M, Haley K, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: A prospective study. *Neurology* 2017;89:2128–35. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004665>.

[59] Charidimou A, Boulouis G, Fotiadis P, Xiong L, Ayres AM, Schwab KM, et al. Acute convexity subarachnoid haemorrhage and cortical superficial siderosis in probable cerebral amyloid angiopathy without lobar haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:397–403. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316368>.

[60] Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron J-C, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015;138:2126–39. <https://doi.org/10.1093/brain/awv162>.

[61] Van Harten TW, Koemans EA, Voigt S, Rasing I, Van Osch MJP, Van Walderveen MAA, et al. Quantitative measurement of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *NeuroImage Clin* 2023;38:103447. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2023.103447>.

[62] Pongpitakmetha T, Fotiadis P, Pasi M, Boulouis G, Xiong L, Warren AD, et al. Cortical superficial siderosis progression in cerebral amyloid angiopathy: Prospective MRI study. *Neurology* 2020;94. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009321>.

[63] Francis F, Ballerini L, Wardlaw JM. Perivascular spaces and their associations with risk factors, clinical disorders and neuroimaging features: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2019;14:359–71. <https://doi.org/10.1177/1747493019830321>.

[64] Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging: Development of a Qualitative Rating Scale and its Observer Reliability. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:224–31. <https://doi.org/10.1159/000375153>.

[65] Theodorou A, Palaiodimou L, Papagiannopoulou G, Kargiotis O, Psychogios K, Safouris A, et al. Clinical Characteristics, Neuroimaging Markers, and Outcomes in Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy: A Prospective Cohort Study. *J Clin Med* 2023;12:5591. <https://doi.org/10.3390/jcm12175591>.

[66] Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol* 2019;18:684–96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30079-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1).

[67] Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron J-C, Pasi M, Albuher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol* 2022;21:714–25. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00208-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00208-3).

[68] Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, Humphreys C, McCarron MO, White PM, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol* 2018;17:232–40. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30006-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30006-1).

[69] Murthy SB, Zhang C, Diaz I, Levitan EB, Koton S, Bartz TM, et al. Association Between Intracerebral Hemorrhage and Subsequent Arterial Ischemic Events in Participants From 4 Population-Based Cohort Studies. *JAMA Neurol* 2021;78:809. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0925>.

[70] Li L, Murthy SB. Cardiovascular Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*

2022;53:2131–41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.036884>.

[71] Cordonnier C, Rutgers MP, Dumont F, Pasquini M, Lejeune J-P, Garrigue D, et al. Intracerebral haemorrhages: are there any differences in baseline characteristics and intra-hospital mortality between hospital and population-based registries? *J Neurol* 2009;256:198–202. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0030-3>.

[72] Casolla B, Moulin S, Kyheng M, Hénon H, Labreuche J, Leys D, et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50:1100–7. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.024449>.

[73] Hill MD, Silver FL, Austin PC, Tu JV. Rate of Stroke Recurrence in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2000;31:123–7. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.1.123>.

[74] Pennlert J, Eriksson M, Carlberg B, Wiklund P-G. Long-Term Risk and Predictors of Recurrent Stroke Beyond the Acute Phase. *Stroke* 2014;45:1839–41. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005060>.

[75] Gaist D, González-Pérez A, Hald SM, García Rodríguez LA. Higher Risk of Ischemic Stroke After an Intracerebral Hemorrhage Than in General Population: A Cohort Study From the United Kingdom. *Stroke* 2022;53. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.037633>.

[76] Li L, Poon MTC, Samarasekera NE, Perry LA, Moullaali TJ, Rodrigues MA, et al. Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies. *Lancet Neurol* 2021;20:437–47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00075-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00075-2).

[77] Zia E, Engström G, Svensson PJ, Norrving B, Pessah-Rasmussen H. Three-Year Survival and Stroke Recurrence Rates in Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3567–73. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556324>.

[78] Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2002;59:205–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.59.2.205>.

[79] Banerjee G, Wilson D, Ambler G, Hostettler IC, Shakeshaft C, Cohen H, et al. Longer term stroke risk in intracerebral haemorrhage survivors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:840–5. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323079>.

[80] Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, Biffi A, Samarasekera N, Yakushiji Y, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: A meta-analysis. *Neurology* 2017;89:820–9. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004259>.

[81] Lau KK, Li L, Schulz U, Simoni M, Chan KH, Ho SL, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: Validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017;88:2260–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004042>.

[82] Liang C, Wang J, Feng M, Zhang N, Guo L. White matter changes, duration of hypertension, and age are associated with cerebral microbleeds in patients with different stages of hypertension. *Quant Imaging Med Surg* 2022;12:119–30. <https://doi.org/10.21037/qims-21-28>.

[83] Lee S-H, Park J-M, Kwon S-J, Kim H, Kim YH, Roh JK, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with cerebral microbleeds in hypertensive patients. *Neurology* 2004;63:16–21. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000132525.36804.A1>.

[84] Poels MMF, Ikram MA, Van Der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, et al.

Incidence of Cerebral Microbleeds in the General Population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2011;42:656–61. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.607184>.

[85] Klarenbeek P, Van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Higher Ambulatory Blood Pressure Relates to New Cerebral Microbleeds: 2-Year Follow-Up Study in Lacunar Stroke Patients. *Stroke* 2013;44:978–83. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.676619>.

[86] Perry LA, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, Samarasekera N. Incident Cerebral Microbleeds After Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 2019;50:2227–30. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.023746>.

[87] Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage Burden Predicts Recurrent Intracerebral Hemorrhage After Lobar Hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1415–20. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126807.69758.0e>.

[88] Wilson D, Ambler G, Lee K-J, Lim J-S, Shiozawa M, Koga M, et al. Cerebral microbleeds and stroke risk after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2019;18:653–65. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30197-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30197-8).

[89] Shoamanesh A, Hart RG, Connolly SJ, Kasner SE, Smith EE, Martí-Fàbregas J, et al. Microbleeds and the Effect of Anticoagulation in Patients With Embolic Stroke of Undetermined Source: An Exploratory Analysis of the NAVIGATE ESUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:11. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3836>.

[90] Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, Brown MM, Charidimou A, Al-Shahi Salman R, et al. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17:539–47. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30145-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30145-5).

[91] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet* 2018;392:1257–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6).

[92] Liljehult J, Christensen T, Molsted S, Overgaard D, Mesot Liljehult M, Møller T. Effect and efficacy of lifestyle interventions as secondary prevention. *Acta Neurol Scand* 2020;142:299–313. <https://doi.org/10.1111/ane.13308>.

[93] Chen C-J, Brown WM, Moomaw CJ, Langefeld CD, Osborne J, Worrall BB, et al. Alcohol use and risk of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2017;88:2043–51. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003952>.

[94] Chapman N, Huxley R, Anderson C, Bousser MG, Chalmers J, Colman S, et al. Effects of a Perindopril-Based Blood Pressure-Lowering Regimen on the Risk of Recurrent Stroke According to Stroke Subtype and Medical History: The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004;35:116–21. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000106480.76217.6F>.

[95] Kam PCA, See AU. Cyclo-oxygenase isoenzymes: physiological and pharmacological role. *Anaesthesia* 2000;55:442–9. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2000.01271.x>.

[96] Ishida J, Konishi M, Ebner N, Springer J. Repurposing of approved cardiovascular drugs. *J Transl Med* 2016;14:269. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1031-5>.

[97] Beaulieu P, Pichette V, Desroches J, Du Souich P. Précis de pharmacologie: du fondamental à la clinique. Deuxième édition revue et augmentée. Les Presses de l'Université de Montréal; 2015.

- [98] Nakahata N. Thromboxane A2: Physiology/pathophysiology, cellular signal transduction and pharmacology. *Pharmacol Ther* 2008;118:18–35. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.01.001>.
- [99] Lee BR, Paing MH, Sharma-Walia N. Cyclopentenone Prostaglandins: Biologically Active Lipid Mediators Targeting Inflammation. *Front Physiol* 2021;12:640374. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640374>.
- [100] Angiolillo DJ, Prats J, Deliargyris EN, Schneider DJ, Scheiman J, Kimmelstiel C, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation. *Clin Pharmacokinet* 2022;61:465–79. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2>.
- [101] Kamarova M, Baig S, Patel H, Monks K, Wasay M, Ali A, et al. Antiplatelet Use in Ischemic Stroke. *Ann Pharmacother* 2022;56:1159–73. <https://doi.org/10.1177/10600280211073009>.
- [102] Pasquini M, Charidimou A, Van Asch CJJ, Baharoglu MI, Samarasekera N, Werring DJ, et al. Variation in Restarting Antithrombotic Drugs at Hospital Discharge After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2014;45:2643–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006202>.
- [103] Cochrane A, Chen C, Stephen J, Rønning OM, Anderson CS, Hankey GJ, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2023;2023. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012144.pub3>.
- [104] Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>.
- [105] Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials 2009;373.
- [106] Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
- [107] Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *The Lancet* 2014;383:955–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0).
- [108] Minhas JS, Chithiramohan T, Wang X, Barnes SC, Clough RH, Kadicheeni M, et al. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;2022. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000029.pub4>.
- [109] Chen Z, Sandercock P, Pan H, Counsell C, Collins R, Liu L, et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke: A Combined Analysis of 40 000 Randomized Patients From the Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke* 2000;31:1240–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.31.6.1240>.
- [110] Flynn RWV, MacDonald TM, Murray GD, Doney ASF. Systematic Review of Observational Research Studying the Long-Term use of Antithrombotic Medicines Following Intracerebral Hemorrhage. *Cardiovasc Ther* 2010;28:177–84. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2009.00118.x>.
- [111] Flynn RWV, MacDonald TM, Murray GD, MacWalter RS, Doney ASF. Prescribing Antiplatelet Medicine and Subsequent Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2010;41:2606–11. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589143>.

- [112] Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, et al. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;75:693–8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee40f>.
- [113] Chong B-H, Chan K-H, Pong V, Lau K-K, Chan Y-H, Zuo M-L, et al. Use of aspirin in Chinese after recovery from primary intracranial haemorrhage. *Thromb Haemost* 2012;107:241–7. <https://doi.org/10.1160/TH11-06-0439>.
- [114] Ottosen TP, Grijota M, Hansen ML, Brandes A, Damgaard D, Husted SE, et al. Use of Antithrombotic Therapy and Long-Term Clinical Outcome Among Patients Surviving Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2016;47:1837–43. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012945>.
- [115] Ding X, Liu X, Tan C, Yin M, Wang T, Liu Y, et al. Resumption of antiplatelet therapy in patients with primary intracranial hemorrhage—benefits and risks: A meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Sci* 2018;384:133–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.11.009>.
- [116] Moon JY, Bae GH, Jung J, Shin DH. Restarting anticoagulant therapy after intracranial hemorrhage in patients with atrial fibrillation: A nationwide retrospective cohort study. *IJC Heart Vasc* 2022;40:101037. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101037>.
- [117] Al-Shahi Salman R, Dennis M, Sandercock P, Sudlow C, Wardlaw J, Whiteley W, et al. Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial. *The Lancet* 2019;393:2613–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30840-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30840-2).
- [118] Al-Shahi Salman R, Dennis MS, Sandercock PAG, Sudlow CLM, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al. Effects of Antiplatelet Therapy After Stroke Caused by Intracerebral Hemorrhage: Extended Follow-up of the RESTART Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol* 2021;78:1179. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2956>.
- [119] Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med* 1994;24:145–53. <https://doi.org/10.1017/S003329170002691X>.
- [120] van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. n.d.
- [121] Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333.
- [122] Smith T, Gildeh N, Holmes C. The Montreal Cognitive Assessment: Validity and Utility in a Memory Clinic Setting. *Can J Psychiatry* 2007;52:329–32. <https://doi.org/10.1177/070674370705200508>.
- [123] Charidimou A, Schmitt A, Wilson D, Yakushiji Y, Gregoire SM, Fox Z, et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical Rating Instrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *J Neurol Sci* 2017;372:178–83. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.021>.
- [124] Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer’s dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987;149:351–6. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>.
- [125] Segonne F, Dale AM, Busa E, Glessner M, Salat D, Hahn HK, et al. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage* 2004;22:1060–75. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>.
- [126] Sled JG, Zijdenbos AP, Evans AC. A nonparametric method for automatic correction

of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1998;17:87–97.

[127] Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage* 2006;31:968–80. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>.

[128] Fischl B, Liu A, Dale AM. Automated manifold surgery: constructing geometrically accurate and topologically correct models of the human cerebral cortex. *IEEE Med Imaging* 2001;20:70–80.

[129] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically Parcellating the Human Cerebral Cortex. *Cereb Cortex* 2004;14:11–22. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg087>.

[130] Reuter M, Fischl B. Avoiding Asymmetry-Induced Bias in Longitudinal Image Processing. *NeuroImage* 2011;57:19–21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.076>.

[131] Dale A, Fischl B, Sereno MI. Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage* 1999;9:179–94.

[132] Fischl B, Sereno MI, Dale A. Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage* 1999;9:195–207.

[133] Ségonne F, Pacheco J, Fischl B. Geometrically accurate topology-correction of cortical surfaces using nonseparating loops. *IEEE Trans Med Imaging* 2007;26:518–29.

[134] Fischl B, Sereno MI, Tootell RBH, Dale AM. High-resolution intersubject averaging and a coordinate system for the cortical surface. *Hum Brain Mapp* 1999;8:272–84. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1999\)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:4<272::AID-HBM10>3.0.CO;2-4).

[135] Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly Accurate Inverse Consistent Registration: A Robust Approach. *NeuroImage* 2010;53:1181–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.07.020>.

[136] Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:11050–5.

[137] Rosas HD, Liu AK, Hersch S, Glessner M, Ferrante RJ, Salat DH, et al. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington’s disease. *Neurology* 2002;58:695–701.

[138] Kuperberg GR, Broome M, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:878–88.

[139] Jovicich J, Czanner S, Greve D, Haley E, Kouwe A van der, Gollub R, et al. Reliability in multi-site structural MRI studies: Effects of gradient non-linearity correction on phantom and human data. *NeuroImage* 2006;30:436–43. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.neuroimage.2005.09.046>.

[140] Fischl B, Salat DH, Kouwe AJW van der, Makris N, Ségonne F, Quinn BT, et al. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *NeuroImage* 2004;23:S69–84. <https://doi.org/DOI:10.1016/j.neuroimage.2004.07.016>.

[141] Salat D, Buckner RL, Snyder AZ, Greve DN, Desikan RS, Busa E, et al. Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cereb Cortex* 2004;14:721–30.

[142] Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, et al. Whole brain

segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 2002;33:341–55.

[143] Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-Subject Template Estimation for Unbiased Longitudinal Image Analysis. *NeuroImage* 2012;61:1402–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.084>.

[144] González-Pérez A, Gaist D, De Abajo F, Sáez M, García Rodríguez L. Low-Dose Aspirin after an Episode of Haemorrhagic Stroke Is Associated with Improved Survival. *Thromb Haemost* 2017;117:2396–405. <https://doi.org/10.1160/TH17-05-0342>.

[145] Puy L, Pasi M, Rodrigues M, Van Veluw SJ, Tsivgoulis G, Shoamanesh A, et al. Cerebral microbleeds: from depiction to interpretation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92:598–607. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323951>.

[146] Akoudad S, Portegies MLP, Koudstaal PJ, Hofman A, Van Der Lugt A, Ikram MA, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation* 2015;132:509–16. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016261>.

[147] Vernooij MW. Use of Antithrombotic Drugs and the Presence of Cerebral Microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol* 2009;66:714. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.42>.

[148] Al-Shahi Salman R, Minks DP, Mitra D, Rodrigues MA, Bhatnagar P, Du Plessis JC, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial. *Lancet Neurol* 2019;18:643–52. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30184-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30184-X).

[149] Aguilar MI, Hart RG. Antiplatelet Therapy for Preventing Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation and No Previous History of Stroke or Transient Ischemic Attacks. *Stroke* 2006;37:274–5. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196914.02476.2c>.

[150] Puy L, Cordonnier C. Cerebral Microbleeds and Antithrombotic Treatments—Stop Worrying About Bleeding. *JAMA Neurol* 2021;78:9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3847>.

[151] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1:e259–81. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70089-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70089-5).

[152] Occhipinti G, Greco A, Angiolillo DJ, Capodanno D. Gender differences in efficacy and safety of antiplatelet strategies for acute coronary syndromes. *Expert Opin Drug Saf* 2023;22:669–83. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2245331>.

[153] Scott PE, Unger EF, Jenkins MR, Southworth MR, McDowell T-Y, Geller RJ, et al. Participation of Women in Clinical Trials Supporting FDA Approval of Cardiovascular Drugs. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1960–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.070>.

[154] Larsen KT, Forfang E, Pennlert J, Glader E-L, Kruuse C, Wester P, et al. Study of Antithrombotic Treatment after IntraCerebral Haemorrhage: Protocol for a randomised controlled trial. *Eur Stroke J* 2020;5:414–22. <https://doi.org/10.1177/2396987320954671>.

[155] Best JG, Ambler G, Wilson D, Lee K-J, Lim J-S, Shiozawa M, et al. Development of imaging-based risk scores for prediction of intracranial haemorrhage and ischaemic stroke in patients taking antithrombotic therapy after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a

pooled analysis of individual patient data from cohort studies. *Lancet Neurol* 2021;20:294–303.
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00024-7).

Annexe 1 : Scores cliniques

SCORE DE RANKIN MODIFIÉ

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

Figure 25 - Score de Rankin modifié

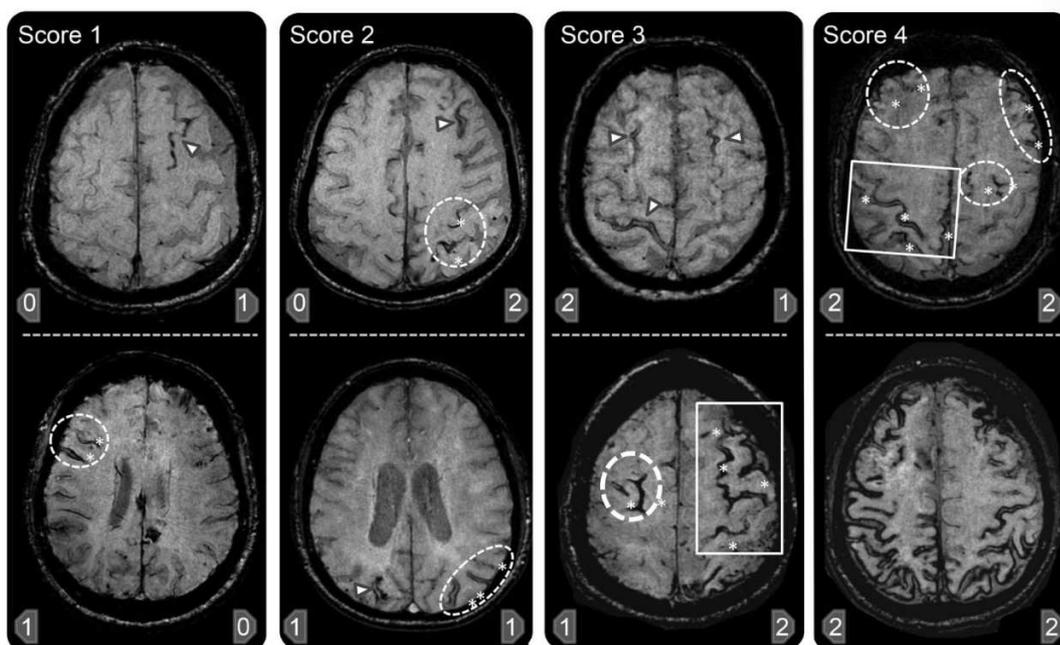
Evaluation clinique des AVC - NIHSS : National Institute of Health Stroke Scale

1a Conscience Réactivité globale	vigilant, réagit vivement	0		
	non vigilant, somnolent, réagit ou répond après stimulation mineure	1		
	réaction adaptée uniquement après stimulation intense ou douloureuse	2		
	réponse stéréotypée (neurovégétative) ou aréactivité totale	3		
1b Conscience Orientation dans le temps : âge, mois	répond bien à 2 questions : son âge et le mois de l'année en cours	0		
	ne répond correctement qu'à une des 2 questions	1		
	ne répond correctement à aucune des 2 questions, aphasique	2		
1c Conscience Exécution d'ordres simples	Exécute bien 2 ordres : fermer-ouvrir les yeux, fermer-ouvrir une main	0		
	Exécute correctement un seul ordre sur les 2	1		
	N'exécute aucun des 2 ordres (<i>choisir la main non parétique</i>)	2		
2 Oculomotricité (horizontale seule)	mouvements volontaires et réflexe oculo-céphalique normaux	0		
	déviations réductibles du regard	1		
	déviations forcées ou paralysie complète (<i>malgré manœuvres oculo-céphaliques</i>)	2		
3 Champ visuel (4 quadrants testés par comptage des doigts)	aucun trouble du champ visuel	0		
	asymétrie du champ visuel	1		
	hémianopsie complète	2		
	absence de vision et/ou absence de clignement à la menace	3		
4 Paralysie faciale (montrer les dents, lever les sourcils, fermer les yeux)	mobilité normale et symétrique	0		
	paralysie mineure (sillon nasogénien effacé, sourire asymétrique)	1		
	paralysie partielle (concernant la partie inférieure de la face)	2		
	paralysie faciale complète (faciale supérieure et inférieure)	3		
5 Motricité MS * 5_G bras gauche (G) 5_D bras droit (D) 5_T = 5_G + 5_D	Normale = maintien du membre (90° ou 45°) durant 10 secondes	0	0	
	Maintien possible (90° ou 45°) mais < 10 secondes	1	1	
	Mouvement contre pesanteur mais pas de maintien possible	2	2	
	Mouvement limité (aucun mouvement contre pesanteur), membre tombe	3	3	
	Aucun mouvement possible	4	4	
6 Motricité MI * 6_G cuisse gauche 6_D cuisse droite 6_T = 6_G + 6_D	Normale = maintien du membre (30°) pendant 5 secondes	0	0	
	Maintien possible (30°) mais < 5 secondes	1	1	
	Mouvement contre pesanteur mais pas de maintien possible	2	2	
	Mouvement très limité (aucun mouvement contre pesanteur)	3	3	
	Aucun mouvement possible	4	4	
7 Ataxie * (épreuves doigt-nez et talon-genou)	Pas d'ataxie (ou déficit moteur déjà pris en compte)			0
	Ataxie présente pour un membre			1
	Ataxie pour deux membres			2
8 Sensibilité (face, tronc, bras, jambe coté AVC)	Sensibilité normale			0
	Discret déficit : piqûre mal perçue (du coté de l'atteinte motrice)			1
	Déficit sévère à total : piqûre non perçue (du coté de l'atteinte motrice)			2
9 Langage	Normal			0
	Aphasie discrète à modérée : communication difficile mais possible			1
	Aphasie sévère : expression fragmentaire, communication très limitée			2
	Mutisme, aphasie globale ou coma			3
10 Dysarthrie Articulation	Articulation normale			0
	Dysarthrie discrète à modérée : gênant peu la compréhension			1
	Dysarthrie sévère : discours inintelligible (aphasie exclue)			2
11 Extinction Recherche de négligence	Aucune négligence (ni visuelle, ni auditive, ni tactile, ni spatiale)			0
	Négligence d'une modalité (visuelle ou auditive ou tactile ou spatiale)			1
	Négligence sévère : hémicorps complet, plusieurs modalités			2
Score total (0 à 42)	0=normal			42=gravité maximale

Figure 26 - NIH stroke scale

Annexe 2 : scores d'imagerie

0	1	2
Aucune sidérose.	1 sillon ou jusqu'à 3 sillons immédiatement adjacents avec de la sidérose corticale superficielle	2 ou plusieurs sillons non adjacents ou plus de 3 sillons adjacents avec cSS.



A score of 0 represents no cSS and is not exemplified here. Examples of T2* MRI scans representing different combinations that can total cSS multifocality scores of 1-4 are provided. The arrowhead represents single sulcus cSS whereas involvement of multiple sulci in one region is demonstrated by the oval (2 or 3 sulci) and rectangular (>3 sulci) shapes that also include asterisks denoting the discrete sulci with cSS within these shapes. The cSS scores for the right and left hemispheres are given respectively at the bottom of each individual picture. In brief, presence of 1-3 adjacent sulci with cSS counts as 1 point, whereas more than 3 adjacent sulci counts as 2 points for each hemisphere. Each hemisphere has a score range of 0-2, with a total cSS multifocality score range of 0-4 for the patient.

Cotation de la sévérité de la sidérose corticale d'après A.Charidimou

Le score total multifocal de sidérose corticale est l'addition du score de l'hémisphère droit et gauche.

Ainsi 0 témoigne d'une absence de sidérose corticale superficielle, 1 modéré et unifocal, 2 sidérose corticale sévère et multifocale.

Figure 27 - Score de la sidérose corticale superficielle d'après [58]

TABLE 2A. CLASsification System for ICH Subtypes System

(A) Arteriolosclerosis	
A1- Well-defined ICH subtype	(a) Pathologically-proven arteriolosclerosis on brain biopsy or autopsy or (b) Multiple hemorrhages (including ICH and CMB) confined to the deep (basal ganglia, thalamus, brainstem) regions of the brain (cerebellar hemorrhages [ICH or CMB] allowed) or (c) Single (without other ICH/CMB) deep ICH - and evidence of severe (confluent) WMH and/or lacunes in the deep regions of the brain
A2- Possible underlying disease	Single (without other ICH/CMB) deep ICH - and no evidence of severe (confluent) WMH and/or lacunes - and absence of other well-defined cause of ICH
A0- Absence of evidence of the disease	MRI (or CT) does not show strictly deep hemorrhage(s) (ICH/CMB). Cases where there is both deep and lobar hemorrhages are classified as “Mixed SVD” (defined below).
A9- Insufficient work-up	MRI (or CT) not available. MRI can detect CMB (unlike CT) and is preferable to evaluate imaging markers suggesting the presence of arteriolosclerosis. Non-contrast CT is an alternative imaging when MRI is contraindicated, not tolerated or not available.
(C) Cerebral Amyloid Angiopathy*	
C1- Well-defined ICH subtype	(a) Pathologically-proven CAA on brain biopsy or autopsy or (b) Multiple strictly lobar (cortical or corticosubcortical) hemorrhages, including ICH, CMB, or cSS (cerebellar hemorrhages [ICH or CMB] allowed) - and age ≥55 years - and absence of other well-defined cause of ICH
C2- Possible underlying disease	(a) Single strictly lobar (cortical or corticosubcortical) hemorrhages on MRI (or CT), including ICH, CMB or cSS - and age ≥55 years, - and absence of other well-defined cause of ICH
C0- Absence of evidence of the disease	Absence of pathological evidence of CAA. Neuroimaging does not show strictly lobar ICH/CMB nor cSS. Cases where there is both deep and lobar hemorrhages are classified as “Mixed SVD” (defined below).
C9- Insufficient work-up	MRI (or CT) not available. In the absence of pathological examination, MRI can detect CMB and cSS (unlike CT), and is preferable to rule out CAA. Non-contrast CT is an alternative imaging when MRI is contraindicated, not tolerated or not available.
(M) Mixed cerebral small vessel diseases	
M1- Well-defined ICH subtype	(a) Pathologically-proven coexistence of arteriolosclerosis and CAA on brain biopsy or autopsy or (b) Mixed hemorrhages: multiple brain hemorrhages (including ICH, CMB, and cSS) located both in lobar and deep regions (cerebellar hemorrhages [ICH or CMB] allowed)
M2- Possible underlying disease	(a) Single (without other ICH/CMB/cSS) lobar ICH - and evidence of severe (confluent) WMH and lacunes (b) Single (without other ICH/CMB/cSS) cerebellar ICH - and evidence of severe (confluent) WMH and lacunes
M0- Absence of evidence of the disease	MRI (or CT) does not show evidence of multiple ICH/CMB or other imaging markers of SVD including severe (confluent) WMH and lacunes
M9- Insufficient work-up	MRI (or CT) not available. MRI can detect CMB and cSS (unlike CT) and is preferable to rule out cerebral small vessel disease. Non-contrast CT is an alternative imaging when MRI is contraindicated, not tolerated or not available.
<p><i>Note:</i> *Diagnosis of CAA is based on the modified Boston criteria (version 1.5).²⁵ Well-defined CAA (C1) would also include patients meeting criteria for probable CAA according to Boston criteria 2.0³³ or the simplified Edinburgh criteria for high probability of CAA.³⁵ Possible underlying CAA (C2) would also include patients meeting criteria for possible CAA according to Boston criteria 2.0³³ or medium probability of CAA according to the simplified Edinburgh criteria.³⁵ Abbreviations: CAA, cerebral amyloid angiopathy; CMB, cerebral microbleed; CSF, cerebrospinal fluid; cSS, cortical superficial siderosis; CT, computed tomography; ICH, intracerebral hemorrhage; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SVD, small vessel disease; WMH, white matter hyperintensities.</p>	

Figure 28 - Classification étiologique de l'HIC d'après [31]

AUTEUR : SÉNÉCHAL Laura

Date de Soutenance : 08/10/2024

Titre de la Thèse : Traitement anti-agrégant plaquettaire après une hémorragie intra-cérébrale spontanée survenue sous anti-thrombotique : quel impact sur le risque hémorragique, vasculaire global et sur la maladie des petites artères cérébrales ?

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Neurologie

DES : Neurologie

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral (AVC), hémorragie intra-cérébrale (HIC), risque vasculaire global post-HIC, anti-agrégant plaquettaire (AAP), maladie des petites artères cérébrales, biomarqueurs IRM

Résumé :

Contexte : Les hémorragies cérébrales représentent 30% de tous les AVC, mais en grèvent le plus sévèrement la morbi-mortalité. L'HIC est la manifestation d'une maladie vasculaire complexe à haut risque hémorragique et vaso-occlusif (cérébral et extra-cérébral). Alors que 40% des HIC surviennent sous anti-thrombotiques, des recommandations claires peinent à émerger concernant l'utilisation des AAP après un tel évènement. Cela reflète le dilemme du clinicien oscillant entre la crainte de la récurrence de l'HIC et celle d'un évènement ischémique. L'objectif de ce travail était de contribuer à établir le profil bénéfice-risque des AAP en particulier vis-à-vis du risque de récurrence d'HIC. Une contribution originale était le suivi évolutif en imagerie des micro-saignements cérébraux, biomarqueur hémorragique d'intérêt étiologique et pronostique.

Matériel et Méthodes : Il s'agissait d'un essai de phase III, multicentrique, contrôlé, randomisé en deux groupes parallèles. L'intervention en ouvert était une prescription d'AAP versus l'abstention. Le suivi était prospectif sur deux ans, et comportait un versant clinique et neuroradiologique. Le critère de jugement principal était la récurrence d'une HIC symptomatique radiologiquement documentée. Nous avons également étudié les évènements cliniques vasculaires, les biomarqueurs de maladie des petites artères cérébrales (incluant les micro-saignements cérébraux), le pronostic fonctionnel et la mortalité.

Résultats : Parmi les 21 patients randomisés (âge moyen 73 ans, 81% d'hommes, 33.3% d'angiopathie amyloïde cérébrale) : aucune récurrence d'HIC n'est survenue, et 1 seul évènement vasculaire majeur a été recensé. On notait une tendance à la progression des micro-saignements cérébraux chez les patients sous AAP ($p= 0.031$) alors que les autres biomarqueurs semblaient stables.

Conclusion : Nous n'avons pas mis en évidence de sur-risque hémorragique à 2 ans lorsque les AAP sont repris chez des patients ayant survécu à une HIC survenue alors qu'ils étaient sous anti-thrombotiques. Par ailleurs la reprise des AAP semblait augmenter le risque de développer des nouveaux micro-saignements cérébraux, mais sans effet sur le risque vasculaire global. Ces résultats ouvrent des perspectives sur une prescription plus large des AAP après une HIC.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Charlotte Cordonnier

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles Lemesle

Madame le Docteur Costanza Rossi

Madame le Docteur Martin Bretzner

Directeur : Monsieur le Docteur Laurent Puy