

Académie d'Orléans –Tours

Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

ANNAN Mariam

Née le 21 Janvier 1984 à PARIS XII^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 26 mars 2014

**MICROSAIGNEMENTS EN SEQUENCE SWI: FACTEUR DE RISQUE DE TRANSFORMATION
HEMORRAGIQUE APRES THROMBOLYSE DANS L'INFARCTUS CEREBRAL ?**

Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Bertrand DE TOFFOL

Membres du jury : Monsieur le Docteur Xavier CAZALS

Monsieur le Professeur Philippe CORCIA

Monsieur le Professeur Jean Philippe COTTIER

Madame le Docteur Séverine DEBIAIS

Monsieur le Professeur Mathieu ZUBER

SUMMARY

Cerebral Microbleeds detected with SWI: do they predict hemorrhagic transformation after thrombolysis therapy for acute ischemic stroke?

Intravenous thrombolysis is the reference treatment of acute ischemic stroke within 4H30. However thrombolysis-related hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue after stroke thrombolysis is a major complication of this therapy. The wide use of brain MRI allowed a better selection of patients liable to benefit from this therapy, but also revealed brain microbleeds (MB) and arose the question of their prognostic value in hemorrhagic transformation. Susceptibility weighted imaging (SWI) considerably improved the detection of MB.

We prospectively studied the predictive value of MB detected with this new imaging method on the appearance of thrombolysis-related hemorrhagic transformation within seven days after stroke thrombolysis in the CHRU of Tours between June 2012 and June 2013.

A total number of 91 patients had a 3 Tesla MRI with a susceptibility weighted imaging at the moment of the thrombolysis therapy and 7+/-3 days after. MB were observed in 28 patients. Among them 17 had hemorrhagic transformation on follow-up imaging, of which 2 were symptomatic (7%). The rate was respectively of 53 and 10% in patients without MB. The rate of hemorrhagic transformation 7 days after thrombolysis therapy is not significantly different between patients with and without MB analyzed on SWI.

This is the first study in the literature evaluating the hemorrhagic risk of the presence of MB counted on SWI after thrombolysis therapy in ischemic stroke.

Key words: Thrombolysis Ischemic stroke Microbleeds
SWI Hemorrhagic transformation

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Daniel ALISON, Moyens
Professeur Christian ANDRES, Recherche
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique..... Médecine Générale
LEBEAU Jean-Pierre..... Médecine Générale
MALLET Donatien..... Soins palliatifs
POTIER Alain..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Theodora Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M. BAKHOS David Physiologie
Mme BAULIEU Françoise..... Biophysique et Médecine nucléaire
M. BERTRAND Philippe..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire
MM. BOISSINOT Eric..... Physiologie
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
Mme DUFOUR Diane..... Biophysique et Médecine nucléaire
M. EHRMANN Stephan..... Réanimation médicale
Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.... Anatomie et Cytologie pathologiques
M. GATAULT Philippe Néphrologie
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine..... Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
GUILLEUX Valérie..... Immunologie
MM. GYAN Emmanuel..... Hématologie, transfusion
HOARAU Cyrille..... Immunologie
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique..... Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean.....	Médecine Générale

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

M.	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine.....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier (<i>éthique médicale</i>)
M.	BOULAIN Thierry.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)
Mme	CRINIÈRE Lise	Praticien Hospitalier (<i>endocrinologie</i>)
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier (<i>sémiologie</i>)
	MERCIER Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier (<i>CSCT</i>)

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A mes maîtres, membres du jury

Monsieur le Professeur Bertrand DE TOFFOL :

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Pour l'exemple que vous nous montrez chaque jour dans la pratique de la neurologie et dans votre humanité auprès des patients et de leur famille, pour la confiance que vous me témoignez, je tenais à vous exprimer toute ma gratitude. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Philippe CORCIA :

Je tenais particulièrement à vous exprimer ici toute ma gratitude pour le soutien motivant que vous m'apportez.

Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER :

Sans qui ce travail n'aurait pu avoir lieu, merci pour votre bienveillance et votre passionnante approche de la neuroradiologie. Je tiens à vous exprimer toute mon admiration. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Monsieur le Professeur Matthieu ZUBER :

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait découvrir la neurologie et encouragée dans cette voie. Veuillez trouver ici toute ma gratitude et mon respect.

Madame le Docteur Séverine DEBIAIS

Merci de m'avoir accompagnée dans le lancement de ce passionnant travail. Merci pour la confiance que tu me témoignes.

Monsieur le Docteur Xavier CAZALS

Je te remercie pour ta disponibilité et ton implication dans ce travail. Travailler avec toi fut un plaisir.

Remerciements

Au Docteur Karl Mondon, grâce à qui cette thèse a pu prendre forme. Merci de tes conseils avisés et de ton exigence dans le travail, toujours accompagnés de bonne humeur. J'ai beaucoup appris, et compris, auprès de toi. Tu auras marqué une étape dans ma vie professionnelle, et je t'en suis reconnaissante.

Au docteur Julien Praline, pour ses qualités pédagogiques.

Au Docteur Marie Gaudron, en espérant une longue collaboration, toute mon amitié.

Aux Docteurs Brigitte Lucas, Denis Saudeau, Isabelle Bonnaud, Anne-Marie Guennoc, Nadège Limousin, mais également, **Claudine Martin, au Professeur Caroline Hommet** dont la rigueur dans le travail est exemplaire, et à tous ceux qui m'ont accompagné dans l'apprentissage de la médecine, merci de leur enseignement et de leur soutien.

Au Docteur Philippe Bertrand, pour son aide précieuse dans les analyses statistiques.

A Maelle Dejobert, pour avoir assuré le recueil des données radiologiques, Bel Air fut un grand moment !

Aux neuroradiologues et aux manipulateurs radio pour leur participation à cette étude, et leur collaboration au quotidien.

A l'équipe soignante du service de neurologie, et particulièrement de neuro-vasculaire, bravo pour le travail qu'elle accomplit chaque jour.

A Capucine Diard-Detœuf pour son aide dans le recueil des données cliniques, et à tous mes **co-internes**, pour cette ambiance conviviale.

A Lucile Vaiss, Fatoumata Becam, Sivanthiny Sivanandamorthy depuis les premières années, et toujours, même de loin en loin...

A Martin Cohen, pour avoir accepté de relire cette thèse, pour son accompagnement constant tout au long de ce parcours parfois difficile, pour sa présence auprès de Gabriel également, notamment pendant ces longs soirs de garde... **A Eve et Henri Cohen** aussi, pour leur soutien.

A Gabriel, oui, malgré ces nuits sans sommeil ! Pour tous les moments de bonheur...

A mes parents,

A mes frères et sœurs, qu'ils soient fiers de moi comme je suis fière de chacun d'entre eux.

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	8
Introduction	15
1. La thrombolyse dans l'infarctus cérébral.....	15
2. Le risque hémorragique de la thrombolyse.....	15
3. Les microbleeds (MB)	17
4. La séquence SWI	20
5. Hypothèses et objectifs	21
Matériel et méthode :.....	23
1. Type d'étude	23
2. Population	23
3. Méthode d'imagerie et recueil des données radiologiques.....	23
4. Recueil des données cliniques.....	25
5. Administration de la thrombolyse.....	26
6. Analyses statistiques	26
7. Données éthiques	26
Résultats :	27
1. Population	27
2. Objectif primaire	30
3. Objectifs secondaires	30
Discussion	32
Conclusion.....	39
ANNEXES	45
Annexe 1 : Formulaire de classification des MB (BOMBs : Brain Observer MicroBleed scale)	46
Annexe 2 : Echelle de Rankin modifiée (mRS)	48
Annexe 3 - Transformation hémorragique: définitions.....	49
Annexe 4 : Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score).....	52
Annexe 5 : Le score ASPECT (Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score)	54

Table des Figures et Tableaux

Figure 1 : Diagramme des flux.....	27
Figure 2. Diagramme illustrant les localisations lobaires et profondes des MB sur une IRM en séquence EGT2 d'un cerveau normal.	47
Figure 3 : Exemple d'hémorragies selon la classification ECASS	50
Figure 4 : Score de Fazekas.....	51
Figure 5 : TDM en coupes axiales montrant les différentes régions du territoire de l'ACM telles que définies dans le score ASPECT.	54
Tableau 1 : Critères consensuels actuels et leur rationnel pour l'identification des MB	18
Tableau 2 : Données démographiques et variables cliniques.....	28
Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon le statut ICH	29
Tableau 4. Lien entre la présence de MB et le pronostic à 3 mois.....	30

Abréviations

ACM	Artère cérébrale moyenne
AVC	Accident vasculaire cérébral
EGT2	Séquence écho de gradient en pondération T2
ICH	Hémorragie intracérébrale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IV	Intra-veineux
MB	Microbleeds (Microsaignements)
NIHSS	National Institute of Health Stroke Score
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
sICH	Hémorragie intracérébrale symptomatique
SWI	Susceptibility Weighted Imaging (= Imagerie de susceptibilité magnétique)
TDM	Tomodensitométrie
TR/TE	Temps de Répétition / Temps d'Echo
UNV	Unité Neuro-Vasculaire

INTRODUCTION

1. La thrombolyse dans l'infarctus cérébral

Le traitement par rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) administré par voie intraveineuse (ou thrombolyse intra veineuse) a été autorisé dans le traitement de l'infarctus cérébral à la phase aiguë en Europe en 2002, 7 ans après l'étude NINDS ('Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group', 1995) qui a permis son utilisation aux Etats-Unis. Initialement indiqué pour l'infarctus cérébral de moins de 3 heures, le traitement a vu ses indications s'élargir progressivement. La fenêtre thérapeutique a récemment été étendue en France (extension d'AMM en février 2013) jusqu'à 4h30 suite à l'étude ECASS 3 (Hacke et al., 2008) qui a montré l'évolution plus favorable des patients traités par rtPA dans ces délais contre placebo. Selon une méta-analyse de 12 études randomisées contrôlées parue en 2012 dans le Lancet, évaluant le rtPA dans le traitement de l'AVC ischémique aigu (Wardlaw et al., 2012), l'administration du rtPA a permis d'améliorer le nombre de patients vivants et indépendants (mRS = modified Rankin Scale 0-2) de 42 pour 1000 patients traités. Cependant les délais de traitement étudiés s'étendaient jusqu'à 6h, cette même méta-analyse retrouvant des résultats d'autant meilleurs que le traitement était initié précocement.

2. Le risque hémorragique de la thrombolyse

Néanmoins le traitement par rtPA-IV augmente le risque d'une complication grave : le saignement intracrânien. Toujours selon la méta-analyse de Wardlaw et al. (Wardlaw et al., 2012), il est retrouvé une augmentation absolue d'hémorragie intracrânienne symptomatique de 58 pour 1000 patients traités par rapport au placebo. Le risque de transformation hémorragique *symptomatique* était augmenté de 3.72 % (IC 95% 2,98-4,64 ; $p < 0,0001$). Le risque d'hémorragie intracrânienne fatale était de 29 pour 1000 patients traités (IC 95% 23-36) (Wardlaw et al., 2012). La définition de la transformation hémorragique intracrânienne dans cette méta-analyse rassemble l'ensemble des définitions utilisées dans chaque étude, soit : « une aggravation de l'état neurologique contemporaine de l'apparition d'une nouvelle hémorragie sur l'imagerie, suffisante pour provoquer l'aggravation neurologique ». Dans l'étude NINDS parue en 1995, qui est une étude randomisée évaluant l'alteplase contre placebo dans un délai de traitement de 3h, le taux est de 7% contre 1% avec le placebo (la transformation hémorragique symptomatique y est définie comme tout déclin de l'état neurologique considéré comme consécutif à une hémorragie intracérébrale), et le taux de

transformation hémorragique asymptomatique est de 5% contre 4% avec le placebo ('Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group', 1995).

En Europe, l'autorisation d'utilisation du traitement thrombolytique dans l'infarctus cérébral a été soumise à deux conditions : 1/ la mise en place d'un registre observationnel afin d'évaluer la sécurité de ce traitement en routine clinique dans la fenêtre thérapeutique des 3 heures : il s'agit du *Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study* (SITS-MOST) ; 2/ la mise en place d'un nouvel essai randomisé avec une fenêtre thérapeutique étendue à 4,5 heures : il s'agit de l'*European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) III.

Le registre SITS-MOST a inclus plus de 6 000 patients sur 285 centres dans 14 pays d'Europe entre décembre 2002 et avril 2006. Dans ce registre, la transformation hémorragique symptomatique était définie comme une hémorragie intra-parenchymateuse de type 2 (Annexe 3 - Transformation hémorragique: définitions.) sur l'imagerie réalisée à 24-36 heures après traitement, associée à une détérioration neurologique de 4 points ou plus par rapport au score NIHSS (Annexe 4 : Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) initial ou au plus bas score constaté, ou menant au décès. Avec cette définition, le taux constaté de transformation hémorragique symptomatique après thrombolyse réalisée dans les 3 heures était de 1,7% (Wahlgren et al., 2007).

Avec la définition utilisée dans ECASS (tout type de transformation hémorragique associée à une dégradation neurologique comme décrite ci-dessus), le taux était de 4,6% (Wahlgren et al., 2007). Dans l'étude ECASS III évaluant l'alteplase dans la fenêtre thérapeutique de 3 à 4h30, le taux de transformation hémorragique évalué sur l'imagerie à 22-36 heures après traitement était de 27% (contre 17,6% avec le placebo), le taux de transformation hémorragique symptomatique était de 2,4% (contre 0,3 % avec le placebo) (Hacke et al., 2008). Ces taux sont significativement supérieurs à ceux observés avec le placebo ; la transformation hémorragique apparaît donc comme une complication importante de la thrombolyse dans l'infarctus cérébral.

Afin de mieux évaluer la balance bénéfice-risque de ce traitement, et mieux cibler les patients pouvant en bénéficier, il est nécessaire de bien connaître les différents facteurs favorisant cette complication grave. A ce jour, un certain nombre de facteurs de risque de transformation hémorragique ont été identifiés. Des scores permettant de les réunir ont été proposés, mais

leur intérêt clinique reste discuté (Cucchiara et al., 2011; Sung et al., 2013). Les facteurs de risque de transformation hémorragique les plus communément retrouvés sont :

- Sur le plan clinique : le score NIHSS élevé avant traitement, l'existence d'un diabète (Lou et al., 2008), l'âge avancé, le poids élevé, un délai long entre le début des symptômes et la mise en route du traitement, un antécédent d'hypertension artérielle, une pression artérielle systolique élevée avant traitement, la présence d'un traitement anti-thrombotique avant thrombolyse (Mazya et al., 2012) ;
- Sur le plan biologique : le taux de glycémie élevé à l'entrée (Lou et al., 2008; Mazya et al., 2012) ;
- Sur le plan radiologique : la taille de l'infarctus évaluée soit sur la présence ou l'étendue d'une hypodensité sur la TDM initiale (Lou et al., 2008), soit sur le volume (Lansberg et al., 2007), ou encore sur le score ASPECT (Singer et al., 2009) de l'infarctus en diffusion (cf Annexe 5 : Le score ASPECT (Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score) ; un score ≤ 7 étant péjoratif tant pour le risque d'hémorragie que pour le pronostic fonctionnel). La présence d'une leucoaraïose stade 2 à 3 (Neumann-Haefelin, 2006) est également prédictive d'une transformation hémorragique.

Il est admis aujourd'hui que ces facteurs ne doivent pas influencer la décision d'administrer ou non le traitement car aucun de ces facteurs, hormis le délai d'administration, n'a de conséquences significatives tant sur le décès que sur le handicap (Whiteley et al., 2012).

Récemment, de nouveaux facteurs de risque de transformation hémorragique ont été évoqués, en particulier depuis l'utilisation plus systématique de l'IRM cérébrale à la phase aiguë, permettant entre autres de visualiser la présence de microsaignements. La question de la valeur prédictive de ces microsaignements intracérébraux, ou microbleeds (MB), dans la transformation hémorragique après traitement par rtPA a été soulevée (Vernooij, 2012).

3. Les microbleeds (MB)

Les premières descriptions des MB ont été publiées en 1996 (Chan et al., 1996; Greenberg et al., 1996; Offenbacher et al., 1996). Leur présence a soulevé de nombreuses questions relatives à leur nature et à leur valeur pathologique.

Les MB sont d'abord de définition radiologique. Initialement décrits comme un vide de signal punctiforme en séquence T2 écho de gradient, les critères diagnostiques ont progressivement été enrichis (Tableau 1) pour les distinguer des lésions pouvant les mimer radiologiquement : vaisseaux sanguins en coupe, calcifications, effets de volume partiels liés aux interfaces os/air, petits cavernomes, micro-métastases hémorragiques, microsaignements de lésions axonales diffuses post-traumatique, microsaignements à proximité d'un hématome intracrânien ou d'un infarctus cérébral (ces deux derniers types de saignements sont également considérés comme des diagnostics différentiels) (Charidimou et al., 2012; Greenberg et al., 2009).

Tableau 1 : Critères consensuels actuels et leur rationnel pour l'identification des MB

Critères	Rationnel
Lésions homogènes, hypo-intenses (noires) en IRM EGT2 ou SWI	S'assurer que la lésion est paramagnétique et qu'elle est susceptible de contenir des produits de dégradation du sang.
Bien délimitées, de forme arrondie ou ovoïde (plutôt que linéaire)	Exclure les vaisseaux sanguins et distinguer les MB du sang cortical sous-arachnoïdien ou de la sidérose corticale superficielle (cette dernière ayant une utilité par ailleurs pour le diagnostic d'une atteinte des petits vaisseaux).
Effet "grossi" en EGT2 ou en SWI par rapport à une séquence pondérée en T1 ou T2.	S'assurer que la lésion a bien un effet de susceptibilité.
Absence d'hypersignal en séquence T1 ou T2	Eviter les erreurs de classification liées aux "mimics", comme les cavernomes (hypersignal T2) ou les mélanomes métastatiques (hypersignal T1).
Entourées de parenchyme cérébral (sur au moins la moitié de la lésion)	Pour inclure les lésions corticales très superficielles, qui peuvent être observées dans l'angiopathie amyloïde cérébrale.
Lésions axonales diffuses traumatiques exclues par la clinique	Pour ne pas confondre des MB post-traumatiques avec des MB liés à une atteinte des petits vaisseaux
Autres lésions hypo-intenses et artefacts (MB « mimics ») éliminés	Un rappel afin d'éliminer les diagnostics différentiels

Traduit de Charidimou et al. / Experimental Gerontology 47 (2012) 843–852

Bien que le concept de MB soit d'abord radiologique comme décrit ci-dessus, les MB ont une signification microscopique spécifique. Au plan histologique, on retrouve des dépôts d'hémosidérine adjacents à des petits vaisseaux (Cordonnier, 2010) qui sont le siège soit d'une lipohylinose modérée à sévère, soit de dépôts amyloïdes (Fazekas et al., 1999). Ils sont

en rapport dans plus de 80% des cas avec un saignement ancien (Greenberg et al., 2009; Shoamanesh et al., 2011). Ces anomalies sont secondaires à deux grands mécanismes de vasculopathie en fonction de leur localisation :

- La lipohyalinose est secondaire à une artériolosclérose ; les MB sont alors plutôt secondaires à des foyers de microhémorragies en lien avec la vasculopathie hypertensive, et sont dans ce cas préférentiellement situés au niveau des ganglions de la base, ou infra-tentoriels (Cordonnier, 2011; Yates, 2014).
- Les dépôts amyloïdes sont secondaires à une angiopathie amyloïde cérébrale (Yates, 2014), auquel cas la localisation des MB est plutôt lobaire.

Dans une revue de littérature s'attachant à établir les corrélats anatomopathologiques des MB observés en IRM, les dépôts d'hémosidérines représentaient 49 % des MB, 19% étaient des hématomes anciens, et 13% contenaient des globules rouges intacts (Shoamanesh et al., 2011).

Les MB sont peu fréquents en population générale : la prévalence chez les sujets sains est estimée à 5%. Les chiffres sont beaucoup plus élevés chez les patients aux antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) puisqu'estimés à 34% en cas d'infarctus et à 60% chez ceux ayant eu un AVC hémorragique (Cordonnier et al., 2007). Leur présence est corrélée à l'existence d'une hypertension artérielle (OR=3,9), d'un diabète (OR=2,2), d'une leucoaraïose, mais également à la présence d'une maladie d'Alzheimer, et sont d'autant plus fréquents que l'âge augmente (Cordonnier et al., 2007; Hommet et al., 2011; Yamada et al., 2012).

Le rôle des MB dans la survenue d'hémorragies intracérébrales a conduit de nombreux auteurs à s'interroger sur leur intégration dans la décision thérapeutique d'introduire un traitement antithrombotique (Kleinig, 2013; Lovelock et al., 2010; Takahashi et al., 2013).

Il a déjà été évoqué un possible caractère prédictif de transformation hémorragique des MB chez les patients à la phase aiguë d'infarctus cérébral (Fan et al., 2003) et par extension la question du risque hémorragique après thrombolyse intraveineuse s'est posée (Hjort et al., 2004). A ce jour, il n'existe que cinq études parues sur le sujet (Derex et al., 2004; Fiehler et al., 2007; Kakuda et al., 2005; Kim et al., 2006) dont une portant sur la thrombolyse intra-artérielle (Kidwell, Saver, Carneado, et al., 2002). Une méta-analyse de ces cinq études conclut à un risque hémorragique tout type de 19,3% chez les patients ayant des MB avant traitement contre 14,0% en l'absence de MB (Shoamanesh et al., 2012). Cependant cette

augmentation est non significative ($p=0,09$). Ces résultats restent limités 1/ par le caractère rétrospectif pour trois d'entre elles, 2/ par l'absence de prise en compte des facteurs confondants, 3/ par l'absence d'évaluation à long terme des patients (maximum de suivi = 30 jours).

L'amélioration des techniques d'imagerie, comme l'augmentation de la puissance du champ magnétique, a conduit à considérablement améliorer la détection de MB, et peut faire reconsidérer les résultats de publications antérieures (Greenberg et al., 2009). En effet, dans toutes les études analysant le risque hémorragique du rtPA IV chez les patients présentant des MB, la séquence utilisée pour détecter les MB était une séquence T2 écho de gradient (EGT2) sur des IRM 1.5 Tesla.

4. La séquence SWI

La susceptibilité magnétique désigne la capacité d'une substance à induire une variation du champ magnétique local en présence d'un champ magnétique externe. Les substances paramagnétiques et diamagnétiques sont toutes deux responsables de phénomènes de susceptibilité. Les sources de susceptibilité paramagnétique sont essentiellement liées à la présence de l'atome fer, et sont dans l'organisme : la désoxyhémoglobine, la méthémoglobine, l'hémosidérine et la ferritine. L'hémoglobine à l'état oxygéné et le calcium sont diamagnétiques. La différence de susceptibilité magnétique entre le sang artériel, riche en oxyhémoglobine, et le sang veineux, riche en désoxyhémoglobine, est à l'origine de l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Haddar et al., 2004; Hodel et al., 2012).

Les séquences exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique sont de nouvelles techniques d'imagerie utilisant l'effet BOLD. Elles ont pour caractéristiques communes d'être des séquences écho de gradient millimétrique haute résolution en 3 dimensions, à temps d'écho (TE) long (favorisant ainsi le phénomène de susceptibilité magnétique). Un post traitement accentuant les hypointensités (minimum intensity projection : MinIP ou mIP) permet de mieux visualiser les artéfacts de susceptibilité magnétique (Hodel et al., 2012; Santhosh et al., 2009). Il existe 3 types de séquences dont le nom et les caractéristiques dépendent du constructeur : la séquence T2 Star Weighted Angiography (SWAN, General Electric), la séquence Venous Blood Oxygen Level Dependant (VenoBOLD, Philips) et la séquence Susceptibility Weighted Imaging (SWI, Siemens). La durée d'acquisition est similaire de l'ordre de quatre minutes en IRM 3 Tesla pour couvrir l'ensemble de l'encéphale (Hodel et al., 2012).

Ainsi la présence de MB, qui correspond à des dépôts d'hémosidérine, est mieux visualisée par cette séquence. Goos et al, dans les pathologies démentielles, ont retrouvé 23% de MB sur une séquence EGT2 contre 40% en séquence SWI (Goos et al., 2011). Cheng et al ont montré, dans une population de patients atteints d'angiopathie amyloïde cérébrale que la séquence SWI a non seulement une meilleure sensibilité pour la détection de MB que la séquence EGT2, mais que la fiabilité d'analyse inter-observateur est également meilleure. Les auteurs considèrent ainsi la séquence SWI comme la séquence de choix pour l'identification de MB (Cheng et al., 2013). Outre une meilleure détection de ces microsaignements intra-cérébraux, cette nouvelle séquence IRM aurait un réel intérêt clinique à la phase aiguë des infarctus cérébraux dans la détection entre autre des thrombus intra-artériels (Susceptibility Vessel Sign) et dans l'estimation du territoire hypoperfusé (Prominent Veins). Elle pourrait également permettre une nouvelle évaluation du mismatch bien que cette dernière soit controversée (Huang et al., 2011). Elle est ainsi de plus en plus utilisée en routine dans les centres possédant des Unités Neuro-Vasculaires.

5. Hypothèses et objectifs

- a) L'objectif primaire de l'étude est de mettre en évidence un lien entre la présence de MB visualisés en séquence SWI sur l'IRM au moment de la thrombolyse intraveineuse et la présence d'une transformation hémorragique symptomatique ou non visualisée sur l'IRM réalisée à 7+/- 3 jours.
- b) Les objectifs secondaires sont de mettre en évidence :
 - un lien entre la présence de MB (mis en évidence en séquence SWI) sur l'IRM au moment d'une thrombolyse intraveineuse et le devenir fonctionnel à 3 mois ;
 - un lien entre la présence de MB et la mortalité dans les 3 premiers mois ;
 - Une corrélation positive entre le nombre de MB et la présence de transformation hémorragique symptomatique ou non sur l'IRM réalisée à 7+/- 3 jours ;
 - Un lien entre la localisation des MB et le risque de transformation hémorragique symptomatique ou non sur l'IRM réalisée à 7+/- 3 jours ;
 - Un lien entre la présence d'une transformation hémorragique symptomatique ou non sur l'IRM réalisée à 7+/- 3 jours et le devenir fonctionnel à 3 mois.

c) Nous vérifierons également l'hypothèse suivante :

- Le nombre de MB détectés en séquence SWI est supérieur au nombre de MB détectés en séquence EGT2 sur l'IRM réalisée au moment de la thrombolyse intraveineuse.

MATERIEL ET METHODE :

1. Type d'étude

Cette étude est une étude prospective, monocentrique, d'une durée de 1 an, réalisée au CHRU de Tours (France) entre le 1^{er} Juin 2012 et le 30 Juin 2013.

2. Population

Tous les patients admis consécutivement dans l'unité neurovasculaire (UNV) du CHRU de Tours pour un infarctus cérébral aigu traité par rtPA IV étaient éligibles. Les patients ayant eu une autre imagerie qu'une IRM 3 Tesla au moment de la thrombolyse étaient exclus.

3. Méthode d'imagerie et recueil des données radiologiques

Les imageries ont été réalisées sur une IRM 3 Tesla (Verio Tim; Siemens AG, Erlangen, Allemagne), avec une antenne 12 canaux. Une première IRM à visée diagnostique était réalisée en urgence, dès que possible, et dans un délai inférieur à 4h30 après le début des symptômes si l'heure de début était connue. Les séquences réalisées étaient les séquences usuelles nécessaires à la décision thérapeutique. Le protocole était standardisé, pour un temps total d'examen de 12 minutes 32 secondes et comprenait les séquences :

- axiale T2 FLAIR (1mn 32s) (Temps de Répétition/Temps d'Echo (TR/TE) = 9000 ms/123 ms, TI = 2500 ms, matrice = 205 × 256, FOV = 23 cm × 23 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1.5 mm, 25 coupes couvrant l'ensemble de l'encéphale).

- axiale diffusion (2mn 8s) (TR/TE = 12600 ms/87 ms, matrice 115 x 128, FOV = 24 x 24 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1,5 mm, 25 coupes couvrant l'ensemble de l'encéphale, avec b = 0, b = 1 000 et b = 3000 s/mm²).

- axiale EGT2 (1mn 33s) (TR/TE = 488 ms/10 ms, matrice 187 x 256, FOV = 24 x 24 cm, épaisseur de coupe 5 mm avec espacement de 1,5 mm, 25 coupes)

- SWI (2mn 02s) (TR/TE = 36 ms/18 ms, matrice 192 x 256, FOV = 26,5 x 26,5 cm, épaisseur de coupe 2 mm avec espacement de 0,4 mm, 88 coupes). Les images obtenues étaient analysées en mIP (minimum Intensity Projection) grâce à un logiciel de post-traitement.

- 3D temps de vol (Time Of Flight (TOF) (boîte de 10 cm d'épaisseur positionnée sur le polygone de Willis, TR/TE = 20 ms/3,6 ms; angle de bascule 18°; matrice = 220 x 256, FOV = 18 x 16,3 cm; épaisseur de coupe 0.7 mm sans espacement, 144 coupes). Les images d'angio-MR obtenues par temps de vol étaient analysées en MIP (Maximum Intensity Projection) grâce à un logiciel de post-traitement.

- Perfusion (1mn 52s) (TR/TE = 1750 ms/29 ms, matrice 128 x 128, FOV = 24,5 x 24,5 cm, épaisseur de coupe 4 mm, avec espacement de 1 mm, 29 coupes) avec injection d'un bolus de 0.2mL/Kg de Gadolinium (Multihance, Bracco) puis reconstruction des cartographies du temps de transit moyen, débit sanguin cérébral relatif et volume sanguin cérébral relatif.

- Une angioMR des vaisseaux du cou après injection de gadolinium pouvait compléter les séquences de base si cela était jugé nécessaire par le neurologue ou le radiologue.

Une tomодensitométrie cérébrale sans injection était réalisée à 24 heures de la thrombolyse chez tous les patients dans le cadre du protocole habituel de surveillance post-thrombolyse. L'examen était fait sur un scanner Philips Brilliance 40 (120 Kev, 350 mAs, épaisseur de coupe 2 mm, incrément 1 mm, pitch 0,486), Philips Brilliance 64 (120 Kev, 350 mAs, épaisseur de coupe 2 mm, incrément 1 mm, pitch 0,625), ou GE Discovery HD 750 (120 Kev, 250 mAs, épaisseur de coupe 1,25 mm, incrément 0,625, pitch 0,531). Le patient était positionné en décubitus dorsal, avec une acquisition caudo-craniale.

L'IRM à J7 ± 3 jours comportait des séquences axiales diffusion, T2 FLAIR, EGT2 et SWI. Ces séquences étaient faites sur la même machine et avec les mêmes paramètres que l'IRM initiale. Chaque IRM était relue par un junior et un sénior de neuroradiologie en aveugle de l'examen clinique et des autres imageries du patient.

a) Les données recueillies sur la première IRM sont :

- Le nombre de MB en séquence EGT2*, et leur localisation (profonde, lobaire, fosse postérieure),
- Le nombre de MB en séquence SWI, et leur localisation (profonde, lobaire, fosse postérieure),
- Le degré de leucopathie vasculaire selon la classification de Fazekas et Schmidt (Kapeller, 2003).

Un MB était défini par un vide de signal arrondi en séquence EGT2 ou SWI, intra-parenchymateux, de diamètre maximal de 10 mm quel que soit le plan de l'espace (Cordonnier, 2010). Les données ont été recueillies selon l'échelle de classification Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS) : les MB étaient subdivisés par taille (moins de 5 mm, 5 à 10 mm), côté (droit ou gauche) et localisation : lobaire (cortex, jonction cortico-sous cortical, substance blanche sous-corticale) ou profonde (ganglions de la base, capsule interne et externe, thalamus) ou fosse postérieure (tronc cérébral, cervelet) (Annexe 1 : Formulaire de classification des MB (BOMBS : Brain Observer MicroBleed scale) et Figure 2) (Cordonnier et al., 2008).

La leucopathie vasculaire était évaluée selon la méthode de Fazekas et Schmidt modifiée cotée en 4 grades d'intensité croissante, de 0 à 3, et séparée en deux types d'atteinte de la substance blanche : péri-ventriculaire et profonde. Les lésions de la substance blanche (SB) péri-ventriculaire étaient cotées en hyperintensité 0 = absente, 1= linéaire ou "caps" 2= halo régulier et 3= irrégulière s'étendant à la SB profonde. Les lésions de la substance blanche (SB) profonde étaient graduées selon : 0=absence, 1=punctiforme, 2 = début de confluence, 3= large foyers de confluence (Figure 4 : Score de Fazekas) (Fazekas et al., 1987; Kapeller, 2003). Le niveau de graduation le plus élevé des deux types de leucopathie était utilisé pour en coter la sévérité.

b) Les données recueillies sur la 2^{ème} IRM sont :

- La présence d'une transformation hémorragique selon la classification ECASS sur les séquences EGT2 et SWI (Annexe 3 - Transformation hémorragique: définitions.)
- Le nombre et la localisation (profonde, lobaire, fosse postérieure) des MB sur les séquences EGT2 et SWI.

4. Recueil des données cliniques

Les données démographiques (âge, sexe), et les facteurs de risque cardio-vasculaire suivant : diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, tabagisme, obésité étaient recueillis. Un examen clinique avec évaluation du score NIHSS (Annexe 4 : Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)) avant thrombolyse, à J1 et à J7 était réalisé. D'autres facteurs de risque connus de transformation hémorragique, tels que la présence préalable de traitement antithrombotique, la tension artérielle, la glycémie capillaire au moment de la

thrombolyse, le délai entre le début des symptômes et l'administration du traitement ont également été recueillis. La présence d'une transformation hémorragique symptomatique était définie par la présence de toute transformation hémorragique à l'imagerie de suivi (IRM à J7+/- 3jours) associée à une aggravation clinique ≥ 4 points de NIHSS. Un rendez-vous de suivi systématique à 3 +/- 1 mois était programmé pour chaque patient, au cours duquel un nouveau score NIHSS et une évaluation du handicap par l'échelle de Rankin modifiée (Annexe 2 : Echelle de Rankin modifiée (mRS)) étaient réalisés.

5. Administration de la thrombolyse

La posologie administrée était de 0,9 mg/kg d'alteplase (Actilyse®) sur 1h (dose maximale de 90 mg) avec un bolus initial de 10% de la dose totale. Le délai inférieur à 4h30 après le début des symptômes était respecté. Les neurologues prescrivant le traitement par rtPA IV n'étaient pas en aveugle des séquences usuelles d'imagerie, mais la présence ou non de MB ne devait pas impacter la décision de thrombolyse.

6. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel commercial SPSS version 18.0.0. (IBM software) Les résultats sont exprimés en moyennes, écarts types pour les variables quantitatives et en valeurs absolues et pourcentages pour les variables qualitatives. Les comparaisons ont été réalisées par un test de Chi² pour les variables qualitatives et par un test de Student pour les variables quantitatives. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

7. Données éthiques

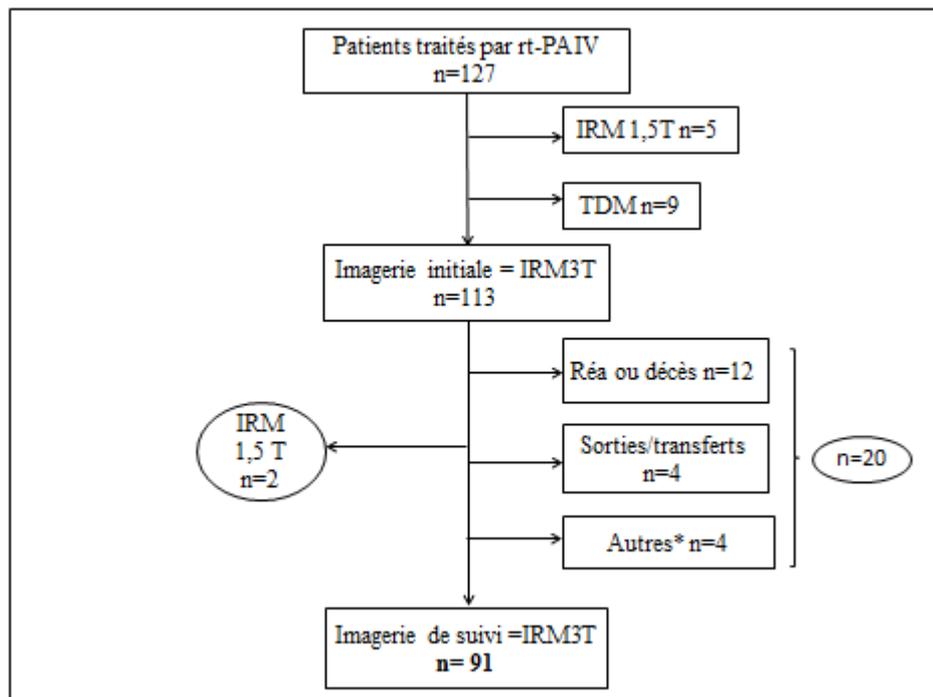
L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local dans le cadre d'une recherche en soin courant.

RESULTATS :

1. Population

Entre Juin 2012 et Juin 2013, 327 patients ont été admis dans le cadre d'une alerte thrombolyse au CHRU de Tours. 127 ont reçu un traitement par rtPA IV parmi lesquels 18 ont également été traités par thrombectomie. Le nombre de patients ayant eu une IRM 3T au moment de la thrombolyse et à J7 +/- 3 jours est de 91 (**Figure 1**).

Figure 1 : Diagramme des flux



*Autres=1 pose de PM avant contrôle, 1 administration incomplète de rt-PA (hématome sous-cutané), 2 inexplicables.

Parmi les 91 patients, 6 patients (6,6%) avaient une séquence SWI ininterprétable du fait d'artéfacts de mouvements, contre 2 (2,2%) pour la séquence EGT2. Parmi les 85 patients ayant une séquence SWI interprétable, 28 (32,9%) avaient des MB. Les caractéristiques des patients inclus et des patients avec et sans MB sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données démographiques et variables cliniques

	Total n=91*	MB (+) n=28	MB(-) n=57	p
Age (années), m+/- ET	72,5 +/- 14,3	73,3 +/- 10,4	72,3 +/-15,5	0,75
H, n(%)	55 (60,4)	19 (67,9)	33 (57,9)	0,37
Délai (mn), m+/- ET	194 +/-47	192+/-44	198+/-49	0,59
PA s pré rtPA, m+/- ET	156+/-25	158 +/-23	157+/-24	0,92
Score NIHSS, m +/- ET	11,3+/-7,2	9,7+/-6,0	11,6 +/-7,6	0,26
HTA, n(%)	61 (67)	23 (82,1)	35 (61,4)	<u>0,05</u>
Diabète, n(%)	13 (14,3)	4 (14,3)	8 (14,0)	0,97
Dyslipidémie, n(%)	33 (36,2)	14 (50,0)	18 (31,6)	<u>0,09</u>
Traitement anti-thrombotique, n(%)	42 (46,2)	16 (57,1)	23 (40,4)	0,14

*: dont 6 patients pour lesquels le statut MB n'est pas connu en séquence SWI (ininterprétable)

MB (+) ou MB (-) = patients avec présence (+) ou absence (-) de MB en séquence SWI

m+/-ET= moyenne +/- Ecart-Type ; H=Homme ; n(%)= nombre (pourcentage) ; mn=minute ; PAs= Pression Artérielle systolique ; rtPA= recombina nt tissue Plasminogen Activator ; HTA=HyperTension Artérielle

52 patients sur 90 (57,1%) avaient une transformation hémorragique, quel qu'en soit le type, visualisée sur la séquence SWI de l'IRM réalisée à 7+/- 3 jours, parmi lesquels 8 patients sur 91 (8,8%) avaient une transformation hémorragique symptomatique. Les variables clinico-biologiques des patients avec et sans transformation hémorragique, symptomatique ou non, sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients selon le statut ICH

	ICH (+) n= 52	ICH (-) n=38	OR + IC	p	sICH(+) n=8	sICH(-) n=83	OR+IC	p
Age, m+/-ET	74,3+/-11,4	70,1+/-17,6		0,18	79,8+/-11,9	71,8+/-14,4		0,14
H, n(%)	36 (69,2)	19 (50)		0,07	5 (62,5)	50 (60,2)		0,90
Délai (mn), m+/-ET	197+/-46	193+/-51		0,66	186+/-41	196 +/-48		0,58
PA s° (mmHg), m+/-ET	159+/-24	151 +/-25		0,11	166+/-27	155 +/-24		0,23
NIHSS°, m+/-ET	13,5 +/- 7,4	7,8 +/- 4,9		<0,01	11,2+/-7,1	11,9+/-8,0		0,79
HTA, n(%)	35 (67,3)	25 (65,8)		0,88	8 (100)	53 (63,9)		0,04
Diabète, n(%)	7 (13,5)	6 (15,8)		0,76	0 (0)	13 (15,7)		0,23
Dyslipidémie n(%)	17 (32,7)	15 (39,5)		0,51	3 (37,5)	30 (36,1)		0,94
Glycémie° (g/l), m+/-ET	1,35+/- 0,32	1,22 +/- 0,29		0,04	1,28+/-0,27	1,30+/-0,32		0,86
Leucoaraïose, n(%)	25 (48,1)	11 (28,9)	2,3(0,9;5,5)	0,07	5 (71,4)	16 (20,3)	5,2(1,0; 27,4)	0,03
Antithrombotique°	24 (46,2)	17 (44,7)		0,89	4(50,0)	38 (45,8)		0,82

ICH=Hémorragie intracérébrale ; (+) = présente, (-) = absente.

sICH= ICH symptomatique ; (+) = présente, (-) = absente

OR= Odd Ratio ; IC= Intervalle de confiance

° Variables à l'arrivée du patient au moment de la thrombolyse.

* Variables à 3 mois.

2. Objectif primaire

Deux patients ayant des MB visualisés en séquence SWI, soit 7,1%, ont présenté une transformation hémorragique symptomatique dans les 7+/- 3 jours suivant le traitement thrombolytique, contre 6 (10,5%) parmi ceux n'ayant pas de MB. Cette différence n'est pas significative (p= 0,61 ; OR 0,65 (0,12-3,47)).

Concernant le taux d'hémorragie symptomatique et asymptomatique visualisée sur la table 3 séquence SWI à 7+/- 3 jours post-traitement, il est de 17 sur 28 soit 63% chez les patients avec MB contre 31 sur 57 soit 54,4% chez les patients n'ayant pas de MB. Ce résultat est également non significatif (p=0,46 ; OR 1,43 (0,56-3,65)).

3. Objectifs secondaires

Les résultats portant sur l'impact de la présence de MB sur le pronostic fonctionnel à 3 mois (évalué sur le score de Rankin modifié) et sur la mortalité à 3 mois sont présentés dans le Tableau 4.

Tableau 4. Lien entre la présence de MB et le pronostic à 3 mois

	MB (+) n= 28	MB(-) n=57	p	OR+IC
mRS 3-6, n(%)	12 (44,4)	32 (57,1)	0,28	0,6 (0,24-1,51)
Mortalité, n(%)	3 (11,1)	5 (8,9)	0,75	1,28 (0,28-5,78)

MB (+) ou MB (-) = patients avec présence (+) ou absence (-) de MB en séquence SWI

OR= Odd Ratio ; **IC**= Intervalle de confiance

mRS= score de Rankin modifié

La moyenne du nombre de MB chez les patients n'ayant pas de transformation hémorragique était de 0,97 +/- 2,9 contre 0,71 +/- 1,5 chez ceux ayant une transformation hémorragique. Cette différence n'est pas significative (p=0,58). Ces taux sont respectivement de 0,90 +/- 2,3 et 0,63 +/- 1,4 pour la transformation hémorragique symptomatique. Cette différence est également non significative (p=0,74).

15 patients avaient des MB de localisation uniquement lobaire, 5 avaient des MB de localisation lobaire et profonde (dont fosse postérieure), et 7 uniquement profonde (dont fosse postérieure). Parmi ceux ayant des MB de localisation lobaire (= 20 patients), 11 ont présenté une transformation hémorragique, soit 22,9% des patients ayant une transformation hémorragique. Le lien entre MB de localisation lobaire et transformation hémorragique tout

type n'est pas significatif ($p=0,82$). Un seul patient avec MB lobaire a présenté une transformation hémorragique symptomatique (non significatif). Treize patients avaient des MB de localisation profonde ou en fosse postérieure parmi lesquels 9 ont présentés une transformation hémorragique (18,8% des patients avec transformation hémorragique). Le lien n'est pas significatif ($p=0,08$; OR 3,9 (0,8-19,4)).

La présence d'une dépendance (score de Rankin modifié entre 3 et 6) à 3 mois était constatée chez 34 patients sur 50 (68%) ayant une transformation hémorragique quel qu'en soit le type sur l'IRM à J7 \pm 3 jours, contre 12 sur 38 (31,6%) parmi ceux n'ayant pas de transformation hémorragique. Cette différence est significative ($p= 0,001$) ; OR 4,6 (1,9-11,4). Concernant la transformation hémorragique symptomatique, ces taux sont respectivement de 8 patients sur 8 (100%) contre 38/81 (46,9%) ($p=0,004$).

Des MB étaient visualisés chez 6 patients sur 89 (6,7%) en séquence EGT2 contre 28 sur 85 (32,9%) en séquence SWI. Le nombre total de MB détectés en séquence EGT2 était de 27 contre 74 en séquence SWI. La moyenne du nombre de MB détectés en séquence EGT2 est de 0,32 contre 0,87 en séquence SWI. Cette différence est significative : $p < 0,001$.

DISCUSSION

Comparabilité de notre échantillon avec la littérature existante concernant les variables démographiques.

La moyenne d'âge des patients inclus dans notre étude paraît plus importante que celle retrouvée dans la littérature (par exemple la moyenne d'âge est de 68 ans dans le registre SITS-MOST (Wahlgren et al., 2007) et de 64,9 +/-12,2 dans l'étude ECASS III (Hacke et al., 2008). Ceci est principalement expliqué par l'inclusion des patients âgés de plus de 80 ans (34% des patients de notre étude), qui étaient exclus d'une grande partie des études princeps. Bien que l'ACTILYSE® ne soit pas indiqué chez les patients de plus de 80 ans dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), de nombreux articles aujourd'hui montrent un bénéfice de la thrombolyse chez ces patients et recommandent l'utilisation de ce traitement tout en restant prudent sur le délai d'administration (Bhatnagar et al., 2011; Boulouis et al., 2012; Henriksen et al., 2013).

La prédominance masculine (60,4% des patients) et le score NIHSS moyen de notre population qui est de 11,3 +/- 7 (médiane=9) sont tous deux globalement similaires à ceux retrouvés dans la littérature. Pour exemple, dans le registre SITS-MOST 60,2% des patients étaient des hommes, et le NIHSS était de 12 (Wahlgren et al., 2007). Notre population est également comparable à celle de SITS-MOST concernant la présence d'une HTA, d'un diabète, d'une dyslipidémie, ou du taux de glycémie à l'entrée.

Prévalence et facteurs associés aux MB dans notre population.

Le taux de MB de 6,7% retrouvé dans notre population en séquence EGT2 est faible comparativement à ce qui est retrouvé dans la littérature. Mais l'analyse de la littérature concernant la prévalence des MB est rendue complexe pour plusieurs raisons : 1/ l'importance des biais méthodologiques : les critères diagnostiques utilisés sont variables (par exemple certains auteurs utilisent une taille entre 2 et 5 mm, tandis que d'autres acceptent jusqu'à 10 mm) ; les techniques d'acquisitions sont différentes en terme de champ magnétique (de 0,5 à 3 Tesla), d'épaisseur de coupes (1,2 à 5 mm) ou de séquence (EGT2, susceptibilité magnétique) ; 2/ les populations étudiées sont variées (population générale, antécédents neuro-vasculaires ischémiques ou hémorragiques, population de patient avec détérioration cognitive...).

Dans les autres études ayant une population de patient avec un infarctus cérébral à la phase aiguë en pré-thrombolyse, et avec une séquence identique, les taux étaient entre 15,1 et 18,2% (Derech et al., 2004; Fiehler et al., 2007; Kakuda et al., 2005), et jusqu'à 34 % pour une étude coréenne (Kim et al., 2006). Dans une revue de 11 études portant sur les MB, la prévalence des MB chez 1 346 patients ayant un antécédent d'infarctus cérébral est de 40% (Koennecke, 2006). Ces taux étaient moins importants chez des patients pour lesquels il s'agissait d'un premier épisode d'infarctus cérébral (Cordonnier et al., 2007), autour de 18 % (sur une EGT2 IRM 1 Tesla) avec une prédominance pour les infarctus lacunaires et thrombotiques versus cardio-emboliques (Naka et al., 2004). Ainsi le faible taux de MB en EGT2 dans notre population est possiblement lié 1/ au fait que les IRM analysées étaient réalisées à la phase aiguë de l'infarctus cérébral, les MB survenant probablement secondairement à l'infarctus ; 2/ au fait qu'il s'agissait du premier infarctus cérébral pour la majeure partie de notre population (93%) ; 3/ qu'une proportion importante des infarctus était d'origine cardioembolique et aucun d'origine lacunaire. Il est plus difficile de comparer le taux de MB en séquence SWI dans notre population car la littérature est moins fournie en séquence SWI sur cette population de patients. En séquence SWI, une étude en pré-thrombolyse intra-artérielle retrouve un taux de 12% (Kidwell, Saver, Villablanca, et al., 2002), ce qui est inférieur à celui de notre population (33%), mais dans cette étude il n'y avait pas de différence significative de détection de MB comparativement à la séquence EGT2.

Seule l'HTA est significativement associée à la présence de MB dans notre étude. Cela est concordant avec la littérature (Cordonnier et al., 2007). Cependant, d'autres facteurs comme la présence d'une leucoaraïose ou l'âge n'apparaissent pas comme ayant un impact sur la présence de MB dans notre étude, bien que cela ait été démontré par ailleurs (Poels et al., 2010). Les traitements anti-thrombotiques ne sont pas significativement associés à la présence de MB dans notre étude, ce qui est concordant avec la littérature (Cordonnier et al., 2007).

Nous avons observé cependant que sur l'IRM de contrôle d'un patient n'ayant aucun MB avant thrombolyse est apparue plus d'une trentaine de MB hors du territoire hypoperfusé. Ceci permet de suggérer la présence d'un lien de cause à effet entre le traitement thrombolytique et la présence de MB, ou du moins comme facteur précipitant leur apparition.

Prévalence et facteurs associés à la transformation hémorragique dans notre population.

Nous avons utilisé la définition de la transformation hémorragique **symptomatique** (sICH) de l'étude ECASS II, soit une détérioration neurologique de 4 points ou plus sur le score NIHSS,

ou provoquant la mort, associée à la présence d'une hémorragie intracrânienne quel qu'en soit le type (Hacke et al., 2008). Le taux de sICH ainsi défini est élevé dans notre étude (8,8%) comparativement à ce qui a pu être observé par exemple dans ECASS III (2,4%). Cela peut s'expliquer de plusieurs manières. 1/ Pour des raisons méthodologiques, lorsqu'une augmentation de 4 points de NIHSS était observée entre J0 et J1 ou J7 associée à la visualisation de sang en intracrânien sur l'IRM à J7+/- 3 jours, le sujet était systématiquement classé sICH. Cependant la séquence SWI permet de bien mieux visualiser les saignements, et des saignements de faible importance ont ainsi pu être classés symptomatiques. 2/ Notre population de patients est plus âgée car dans ECASS III l'âge supérieur à 80 ans était un critère d'exclusion. Même si certains auteurs ne considèrent pas l'âge comme un facteur de risque de transformation hémorragique (Pundik et al., 2008), de nombreuses études retrouvent un risque de transformation hémorragique augmenté avec l'âge (Cucchiara et al., 2009; Derex et al., 2005; Mazya et al., 2012), sans contrebalancer néanmoins le bénéfice de la thrombolyse. L'âge n'a pas été retrouvé comme un facteur prédisposant de manière significative au saignement post thrombolyse dans notre étude ($p=0,14$) mais cela est possiblement lié à la taille de notre échantillon.

Le taux de transformation hémorragique **quel qu'en soit le type** est également supérieur à ce qui est usuellement retrouvé dans la littérature : 57,8 % dans notre étude. Dans ECASS III ce taux est de 27% (Hacke et al., 2008). Deux raisons principales peuvent expliquer l'augmentation du taux d'hémorragies : 1/ la réalisation d'une imagerie plus sensible pour la visualisation d'un saignement (IRM 3 Tesla en séquence SWI en coupes millimétriques) ; 2/ le délai de réalisation J7+/3 jours, permettant de visualiser également les saignements ou suffusions hémorragiques survenant plus tardivement. Dans ECASS III par exemple, la transformation hémorragique était évaluée sur une imagerie réalisée 22 à 36 heures après traitement. Cette imagerie pouvait être soit un scanner soit une IRM. Si l'on prend une étude évaluant la présence de sang à 7 jours selon la même définition que celle que nous avons utilisée (Larrue et al., 2001), le taux est alors de 46,7%. Néanmoins ce taux était observé sur une imagerie cérébrale de type scanner, et pour des patients âgés de moins de 80 ans. A notre connaissance aucune étude n'a évalué de manière systématique la présence de sang après traitement thrombolytique intraveineux sur une IRM 3T en séquence de susceptibilité magnétique.

Dans notre étude les seuls facteurs apparaissant comme significativement associés à une transformation hémorragique tout type sont 1/ la gravité de l'infarctus évaluée par le score

NIHSS d'entrée et 2/ le taux de glycémie capillaire à l'arrivée du patient. Dans la sICH deux facteurs sont significatifs : 1/ l'antécédent d'hypertension artérielle, et cela indépendamment de la pression artérielle systolique à l'entrée et 2/ la leucoaraïose modérée à sévère (stade 2 à 3 de Fazekas). L'absence d'association retrouvée pour les autres facteurs reconnus de transformation hémorragique est probablement liée à un échantillon de trop petite taille, limitant la puissance de notre étude. On remarque que les facteurs associés à la transformation hémorragique dans notre étude ne sont pas les mêmes en fonction du type de transformation hémorragique : symptomatique ou non. La différence de pattern en fonction du type d'hémorragie a déjà été noté auparavant (Thomalla et al., 2007).

Lien entre MB et transformation hémorragique.

Cette étude ne met pas en évidence de lien significatif entre la présence de MB en séquence SWI et le risque de complication hémorragique après administration de rtPA IV pour infarctus cérébral dans un délai de 4h30. A notre connaissance il s'agit de la première étude prospective analysant le risque de complications hémorragiques en fonction de la présence de MB analysés *en séquence SWI* après thrombolyse intra-veineuse. Ces résultats sont concordants avec la littérature préexistante concernant les MB évalués en séquence EGT2.

Dans notre étude, l'absence de lien mis en évidence malgré une meilleure quantification des MB grâce à l'utilisation de la séquence SWI pourrait s'expliquer par un nombre insuffisant de patients. Néanmoins, les travaux antérieurs n'ont pas mis en évidence de sur-risque significatif : une méta-analyse de 5 études regroupant 790 patients ne retrouve qu'une tendance ($p=0.082$) à l'augmentation des saignements (risque relatif de 1,90 avec IC 95 % (0,92 à 3,93) (Charidimou, Kakar, et al., 2013), suggérant donc que les MB n'apparaissent pas comme un facteur de risque majeur de complication hémorragique après thrombolyse. De plus, dans notre travail, la population étudiée concerne l'ensemble des patients admis dans une UNV de taille moyenne sur une durée de 1 an, et l'on peut donc supposer que s'il existe réellement un lien, celui-ci reste faible, et l'impact clinique par conséquent modeste. L'absence de lien peut également être expliquée par le fait que le critère principal de jugement portait sur la présence ou non d'une hémorragie évaluée sur une IRM réalisée à 7 jours (+/- 3), éliminant ainsi les possibles complications hémorragiques graves, précoces, amenant au décès ou à une hospitalisation en réanimation. Il s'agit dans notre étude de 12 patients parmi lesquels seuls 3 (=25%) avaient des MB en séquence SWI (un est décédé à J1 d'un arrêt cardio-respiratoire, un dont l'étiologie de l'infarctus cérébral retrouvée a posteriori était une

endocardite infectieuse et un avait également été traité par thrombectomie et pour lequel le scanner de contrôle à 24 heures montrait une hémorragie sous-arachnoïdienne sur une brèche vasculaire). Enfin parmi les patients n'ayant pas eu de contrôle IRM 3T, seul 1 avait des MB sur l'IRM initiale. Pour ce patient l'IRM de contrôle n'a pas été réalisée du fait d'une sortie à J3 témoignant d'un bon pronostic clinique.

Lien entre MB et devenir fonctionnel à 3 mois.

Il n'y a pas de lien mis en évidence entre la présence de **MB** visualisés en séquence SWI sur l'IRM pré-thrombolyse et le **devenir fonctionnel** à 3 mois évalué soit sur le degré de dépendance (mRS 0 à 2 versus 3 à 6) soit sur la mortalité. A notre connaissance ce lien n'a jamais été recherché auparavant. Certains auteurs ont retrouvé un lien entre la présence de MB *après* thrombolyse et le devenir fonctionnel à 3 mois, qui apparaissait meilleur chez les patients avec MB, et ont émis l'hypothèse qu'ils étaient le reflet d'une recanalisation (Bai et al., 2013). Néanmoins la présence de ces microsaignements *avant* thrombolyse, témoin d'une micro-angiopathie, pourrait être le marqueur d'un moins bon pronostic, soit par le biais de cette micro-angiopathie, soit du fait du risque hémorragique post-thrombolyse plus tardif ou du risque hémorragique lié à l'instauration d'un traitement anti-thrombotique. En effet sur cette dernière hypothèse, une étude réalisée à Hong Kong a montré un lien entre les saignements cérébraux liés aux traitements thrombotiques et la présence ou le nombre de MB (Soo et al., 2008). L'absence de lien retrouvé dans notre étude peut être liée à une réévaluation trop précoce (3 mois) pour mettre en évidence un tel lien.

Impact du nombre et de la localisation des MB sur la transformation hémorragique.

Le **nombre de MB** n'apparaît pas corrélé au **risque hémorragique** post-thrombolyse dans notre étude. Afin de rechercher la présence d'un tel lien nous avons utilisé un test statistique permettant une comparaison de moyenne (la moyenne de MB parmi ceux ayant une ICH ou sICH versus la moyenne de MB parmi ceux n'ayant pas d'ICH symptomatique ou non). Cependant il n'était comptabilisé qu'un seul MB chez près de deux tiers de nos patients avec MB. Ainsi le nombre de patients avec au moins 2 MB était assez faible (10/28 soit 35,7%). Seuls 4 patients avaient au moins 5 MB, et deux plus de 10, seuil considéré comme à risque hémorragique dans la littérature (Shoamanesh et al., 2012). Parmi ces deux patients avec plus de 10 MB, l'un (12 MB) n'a pas présenté de saignement sur l'imagerie de suivi, et l'autre (13 MB) a présenté un saignement minime de type HI 1 (Annexe 3 - Transformation hémorragique: définitions.). Un patient avec 5 MB n'a pas été inclus dans l'analyse finale car

l'imagerie de suivi avait été incomplète, néanmoins une séquence T2EG avait été réalisée 8 jours après le traitement thrombolytique et ne montrait pas de saignement intracrânien.

Concernant la **localisation des MB**, nos résultats ne mettent pas en évidence de lien entre la localisation des MB et le risque de transformation hémorragique symptomatique ou non. Néanmoins la tendance serait plutôt en faveur d'un sur-risque lié à la présence de MB de localisation profonde ($p=0,08$ contre 0,8 en localisation lobaire). Il a également été recherché si l'une des localisations (lobaire, profonde ou les deux) était plus à risque que l'autre mais cela n'a pas non plus été mis en évidence. Ainsi la présence de MB lobaire ne semble pas plus à risque de transformation hémorragique dans un contexte d'infarctus cérébral selon les résultats de notre étude, bien que cela ait pu être évoqué par ailleurs (McCarron and Nicoll, 2004). Cette hypothèse tient en partie sur le fait que l'angiopathie amyloïde, pathologie dans laquelle la présence de localisation de MB lobaire est évocatrice du diagnostic, est à risque hémorragique (McCarron and Nicoll, 2004). Néanmoins ce diagnostic n'a pas été évoqué parmi nos patients ayant des MB de localisation lobaire, en revanche la tendance hémorragique retrouvée en cas de MB de localisation profonde peut être liée à la microangiopathie hypertensive, et constituer un facteur de confusion avec l'antécédent d'HTA ou la présence de leucoaraïose, tous deux significativement associés au sur-risque de transformation hémorragique symptomatique. Il pourrait être intéressant de vérifier cette tendance sur une population plus importante de patients avec une analyse multivariée ajustée sur ces facteurs confondants. De tels résultats sont importants car il existe peu de données sur le risque hémorragique des MB en fonction de leur localisation dans la littérature, ce que soulignent d'ailleurs Charidimou et al. dans leur lettre à l'éditeur (Charidimou, Fox, et al., 2013).

Lien entre la transformation hémorragique et le devenir fonctionnel à 3 mois.

Notre critère de jugement principal étant la présence d'une transformation hémorragique quel qu'en soit le type sur l'IRM réalisée à J7, il nous paraissait important de vérifier si celle-ci avait un impact clinique dans notre population. Nous n'avions pas de prérequis sur ces données, la plupart des études utilisant principalement le critère symptomatique pour les hémorragies. Sur notre population on observe que non seulement la transformation hémorragique symptomatique est significativement associée à un pronostic défavorable à 3 mois (défini par un score de Rankin entre 3 et 6) avec un OR non calculable car aucun des 8 patients ayant eu une sICH n'a présenté de pronostic favorable à 3 mois ; mais que le

pronostic fonctionnel est également impacté par une transformation hémorragique quel qu'en soit le type avec un OR à 4,6. Autant l'aspect délétère de la transformation hémorragique symptomatique est bien connu (Khatri et al., 2007), autant les études évaluant l'impact clinique de la transformation hémorragique de tout type sont bien moins nombreuses. Certains auteurs suggéraient que la présence de sang sans conséquence clinique sur l'imagerie de suivi serait plutôt un marqueur de bon pronostic, mais cette hypothèse n'a pas été vérifiée (Dzialowski et al., 2006). D'autres n'ont pas retrouvé de lien entre la présence d'une hémorragie asymptomatique et le devenir à 3 mois (Kent, 2004). Park et al. dans un article publié dans *Neurology* en 2012 montrent que le risque de mauvaise évolution est quasiment multiplié par deux entre les patients ayant une transformation hémorragique asymptomatique comparativement à ceux qui n'en ont pas (Park et al., 2012). Dans notre étude nous avons comparé hémorragies tout type versus absence d'hémorragies, ainsi un biais lié à l'inclusion dans cette analyse des patients ayant eu une sICH est possible. Néanmoins ceux-ci ne comptent que pour 15,4% des patients ayant une hémorragie à l'imagerie de contrôle.

L'apport de la séquence SWI sur la détection des MB.

Notre hypothèse principale reposait sur le fait que la séquence de susceptibilité magnétique était plus à même de détecter les MB, permettant ainsi d'éviter un éventuel biais de classification en limitant le nombre de « faux négatifs », c'est à dire de patients ayant réellement des MB non visualisés sur une séquence EGT2. Les études sont généralement en faveur de cette hypothèse dans d'autres populations de patients, comme par exemple chez ceux ayant un diagnostic d'angiopathie amyloïde (Goos et al., 2011). Mais certains auteurs, comme Kidwell et al. dans l'infarctus cérébral aigu, ne retrouvent pas plus de MB en séquence SWI qu'en séquence EGT2 (Kidwell, Saver, Villablanca, et al., 2002). Il nous paraissait donc nécessaire de valider cette hypothèse dans notre population. Nous avons pu observer que la séquence SWI détecte plus de MB que la séquence EGT2, nous avons également observé que la séquence SWI permettait de détecter de nouveaux patients avec MB et pas seulement plus de MB chez les patients qui en ont, puisque des MB ont été retrouvés chez 6 patients ayant des MB en EGT2 contre 28 en SWI.

CONCLUSION

Malgré une méthodologie plus rigoureuse du fait d'une étude prospective et de l'utilisation d'une imagerie protocolisée identique pour chaque patient, malgré l'utilisation d'une séquence permettant une meilleure détection des MB et des saignements post-thrombolytiques, notre étude ne met pas en évidence de lien entre la présence de MB et un risque augmenté de transformation hémorragique symptomatique ou non, comme cela était pressenti par les méta-analyses existant sur le sujet. Ces dernières, parues après la mise en route de notre étude, recommandaient des études multicentriques afin d'augmenter la puissance statistique par l'augmentation du nombre de sujets. En attendant la mise en place d'une telle étude, ces résultats obtenus sur une population de patients pris en charge dans une UNV française sur une durée de 1 an, peuvent être extrapolés aux patients reçus en routine clinique dans nos UNV, dont le délai thérapeutique est aujourd'hui dans la fenêtre des 4h30.

Notre étude permet également de mettre un bémol quant au caractère souvent considéré comme inoffensif des saignements intracérébraux post-thrombolytiques non symptomatiques, qui apparaissent retentir de manière significativement défavorable sur le devenir fonctionnel à 3 mois.

REFERENCES

- Bai Q, Zhao Z, Sui H, Xie X, Chen J, Yang J, et al. Susceptibility-weighted imaging for cerebral microbleed detection in super-acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Neurol. Res.* 2013; 35: 586–593.
- Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, Guyler P, O'Brien A. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: a systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 712–717.
- Boulouis G, Dumont F, Cordonnier C, Bodenant M, Leys D, Hénon H. Intravenous thrombolysis for acute cerebral ischaemia in old stroke patients ≥ 80 years of age. *J. Neurol.* 2012; 259: 1461–1467.
- Chan S, Kartha K, Yoon SS, Desmond DW, Hilal SK. Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17: 1821–1827.
- Charidimou A, Fox Z, Werring DJ. Do cerebral microbleeds increase the risk of intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute ischemic stroke? *Int. J. Stroke* 2013; 8: E1–E2.
- Charidimou A, Jäger HR, Werring DJ. Cerebral microbleed detection and mapping: Principles, methodological aspects and rationale in vascular dementia. *Exp. Gerontol.* 2012; 47: 843–852.
- Charidimou A, Kakar P, Fox Z, Werring DJ. Cerebral microbleeds and the risk of intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2013; 84: 277–280.
- Cheng A-L, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, et al. Susceptibility-Weighted Imaging is More Reliable Than T2*-Weighted Gradient-Recalled Echo MRI for Detecting Microbleeds. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013; 44: 2782–2786.
- 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* 2008; 40: 94–99.
- Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007; 130: 1988–2003.
- Cordonnier C. Brain microbleeds. *Pract. Neurol.* 2010; 10: 94–100.
- Cordonnier C. Brain microbleeds: more evidence, but still a clinical dilemma. *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24: 69–74.
- Cucchiara B, Kasner S, Tanne D, Levine S, Demchuk A, Messe S, et al. Validation assessment of risk scores to predict postthrombolysis intracerebral haemorrhage. *Int. J. Stroke* 2011; 6: 109–111.
- Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, Levine SR, Demchuk A, Messe SR, et al. Factors Associated With Intracerebral Hemorrhage After Thrombolytic Therapy for Ischemic Stroke

Pooled Analysis of Placebo Data From the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke* 2009; 40: 3067–3072.

Derex L, Hermier M, Adeleine P, Pialat J-B, Wiart M, Berthezène Y, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005; 76: 70–75.

Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, Adeleine P, Philippeau F, Honnorat J, et al. Thrombolysis for Ischemic Stroke in Patients with Old Microbleeds on Pretreatment MRI. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 17: 238–241.

Dzialowski I, Pexman JHW, Barber PA, Demchuk AM, Buchan AM, Hill MD, et al. Asymptomatic Hemorrhage After Thrombolysis May Not Be Benign: Prognosis by Hemorrhage Type in the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Registry. *Stroke* 2006; 38: 75–79.

Fan YH, Zhang L, Lam WW, Mok VC, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2459–2462.

Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am. J. Roentgenol.* 1987; 149: 351–356.

Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *Am. J. Neuroradiol.* 1999; 20: 637–642.

Fiehler J, Albers GW, Boulanger J-M, Derex L, Gass A, Hjort N, et al. Bleeding Risk Analysis in Stroke Imaging Before Thrombolysis (BRASIL): Pooled Analysis of T2*-Weighted Magnetic Resonance Imaging Data From 570 Patients. *Stroke* 2007; 38: 2738–2744.

Goos JDC, van der Flier WM, Knol DL, Pouwels PJW, Scheltens P, Barkhof F, et al. Clinical Relevance of Improved Microbleed Detection by Susceptibility-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Stroke* 2011; 42: 1894–1900.

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

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: 165–174.

Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1317–1329.

Haddar D, Haacke E, Sehgal V, Delproposto Z, Salamon G, Seror O, et al. [Susceptibility weighted imaging. Theory and applications]. *J. Radiol.* 2004; 85: 1901–1908.

Henriksen EH, Ljøstad U, Tveiten A, Naess H, Thomassen L, Mygland A. TPA for ischemic stroke in patients ≥ 80 years. *Acta Neurol. Scand.* 2013; 127: 309–315.

Hjort N, Butcher K, Davis SM, Kidwell CS, on behalf of the UCLA Thrombolysis Investigators, Koroshetz WJ, et al. Magnetic Resonance Imaging Criteria for Thrombolysis in Acute Cerebral Infarct. *Stroke* 2004; 36: 388–397.

Hodel J, Rodallec M, Gerber S, Blanc R, Maraval A, Caron S, et al. Séquences IRM « SWAN, SWI et VenobOLD » exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique : principes techniques et applications cliniques. *J. Neuroradiol.* 2012; 39: 71–86.

Hommet C, Mondon K, Constans T, Beaufils E, Desmidt T, Camus V, et al. Review of Cerebral Microangiopathy and Alzheimer's Disease: Relation between White Matter Hyperintensities and Microbleeds. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2011; 32: 367–378.

Huang P, Chen C-H, Lin W-C, Lin R-T, Khor G-T, Liu C-K. Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke. *J. Neurol.* 2011; 259: 1426–1432.

Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, Bammer R, Wechsler L, Kemp S, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology* 2005; 65: 1175–1178.

Kapeller P. Visual Rating of Age-Related White Matter Changes on Magnetic Resonance Imaging: Scale Comparison, Interrater Agreement, and Correlations With Quantitative Measurements. *Stroke* 2003; 34: 441–445.

Kent DM. In Acute Ischemic Stroke, Are Asymptomatic Intracranial Hemorrhages Clinically Innocuous? *Stroke* 2004; 35: 1141–1146.

Khatri P, Wechsler LR, Broderick JP. Intracranial Hemorrhage Associated With Revascularization Therapies. *Stroke* 2007; 38: 431–440.

Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of Hemorrhagic Transformation in Patients Receiving Intra-Arterial Thrombolysis * Editorial Comment. *Stroke* 2002; 33: 717–724.

Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic Resonance Imaging Detection of Microbleeds Before Thrombolysis: An Emerging Application. *Stroke* 2002; 33: 95–98.

Kim HS, Lee DH, Ryu CW, Lee JH, Choi CG, Kim SJ, et al. Multiple Cerebral Microbleeds in Hyperacute Ischemic Stroke: Impact on Prevalence and Severity of Early Hemorrhagic Transformation After Thrombolytic Treatment. *Am. J. Roentgenol.* 2006; 186: 1443–1449.

Kleinig TJ. Associations and implications of cerebral microbleeds. *J. Clin. Neurosci.* 2013; 20: 919–927.

Koennecke H-C. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 2006; 66: 165–171.

Lansberg MG, Thijs VN, Bammer R, Kemp S, Wijman CAC, Marks MP, et al. Risk Factors of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After tPA Therapy for Acute Stroke. *Stroke* 2007; 38: 2275–2278.

- Larrue V, Kummer R von, Müller A, Bluhmki E. Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke* 2001; 32: 438–441.
- Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology* 2008; 71: 1417–1423.
- Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CLM, The Edinburgh Stroke Study Group, et al. Antithrombotic Drug Use, Cerebral Microbleeds, and Intracerebral Hemorrhage: A Systematic Review of Published and Unpublished Studies. *Stroke* 2010; 41: 1222–1228.
- Mazya M, Egido JA, Ford GA, Lees KR, Mikulik R, Toni D, et al. Predicting the Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage in Ischemic Stroke Treated With Intravenous Alteplase: Safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) Symptomatic Intracerebral Hemorrhage Risk Score. *Stroke* 2012; 43: 1524–1531.
- McCarron MO, Nicoll JAR. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 484–492.
- Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25: 714–719.
- Neumann-Haefelin T. Leukoaraiosis Is a Risk Factor for Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis for Acute Stroke. *Stroke* 2006; 37: 2463–2466.
- Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Koch M, Fazekas G, Kapeller P. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *Am. J. Neuroradiol.* 1996; 17: 573–578.
- Park JH, Ko Y, Kim W-J, Jang MS, Yang MH, Han M-K, et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? *Neurology* 2012; 78: 421–426.
- Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Microbleeds: An Update of the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2010; 41: S103–S106.
- Pundik S, McWilliams-Dunnigan L, Blackham KL, Kirchner HL, Sundararajan S, Sunshine JL, et al. Older age does not increase risk of hemorrhagic complications after intravenous and/or intra-arterial thrombolysis for acute stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2008; 17: 266–272.
- Santhosh K, Kesavadas C, Thomas B, Gupta AK, Thamburaj K, Kapilamoorthy TR. Susceptibility weighted imaging: a new tool in magnetic resonance imaging of stroke. *Clin. Radiol.* 2009; 64: 74–83.
- Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O. Cerebral Microbleeds: Histopathological Correlation of Neuroimaging. *Cerebrovasc. Dis.* 2011; 32: 528–534.

Shoamanesh A, Kwok CS, Lim PA, Benavente OR. Postthrombolysis intracranial hemorrhage risk of cerebral microbleeds in acute stroke patients: a systematic review and meta-analysis [Internet]. *Int. J. Stroke* 2012[cited 2013 Mar 25] Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1747-4949.2012.00869.x/full>

Singer OC, Kurre W, Humpich MC, Lorenz MW, Kastrup A, Liebeskind DS, et al. Risk Assessment of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis Using DWI-ASPECTS. *Stroke* 2009; 40: 2743–2748.

Soo YOY, Yang SR, Lam WWM, Wong A, Fan YH, Leung HHW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J. Neurol.* 2008; 255: 1679–1686.

Sung S-F, Chen SC-C, Lin H-J, Chen Y-W, Tseng M-C, Chen C-H. Comparison of risk-scoring systems in predicting symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Stroke J. Cereb. Circ.* 2013; 44: 1561–1566.

Takahashi W, Moriya Y, Mizuma A, Uesugi T, Ohnuki Y, Takizawa S. Cerebral microbleeds on T2*-weighted images and hemorrhagic transformation after antithrombotic therapies for ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2013; 22: e528–532.

Thomalla G, Sobesky J, Kohrmann M, Fiebach JB, Fiehler J, Zaro Weber O, et al. Two Tales: Hemorrhagic Transformation but Not Parenchymal Hemorrhage After Thrombolysis Is Related to Severity and Duration of Ischemia: MRI Study of Acute Stroke Patients Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator Within 6 Hours. *Stroke* 2007; 38: 313–318.

Vernooij MW. Cerebral microbleeds: do they really predict macrobleeding? *Int. J. Stroke* 2012; 7: 565–566.

Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *The Lancet* 2007; 369: 275–282.

Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2012; 379: 2364–2372.

Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies. *Stroke* 2012; 43: 2904–2909.

Yamada S, Saiki M, Satow T, Fukuda A, Ito M, Minami S, et al. Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age: Cerebral microbleeds & leukoaraiosis. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19: 98–104.

Yates PA. Cerebral microbleeds: a review of clinical, genetic, and neuroimaging associations. *Front. Stroke* 2014; 4: 205.

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

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de classification des MB (BOMBs : Brain Observer MicroBleed scale)

Les MB sont classés selon :

- Leur localisation :
- Droite ou Gauche
 - Cortex, jonction cortico-sous corticale, substance blanche sous-corticale, noyaux caudé et lenticulaire, capsule interne et externe (Figure 2) tronc cérébral et cervelet

Leur taille : <5mm ou 5 à 10 mm

Leur caractère certain ou non

Brain Observer Micro Bleed Scale (BOMBS)

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

Are there any BMBs* ?

No → Stop

Yes ↓

Are there 1-2 BMBs?

Yes → **Beware common BMB rating problems:**

No ↓

Uncertain about any BMBs?

Yes → **Beware common BMB rating problems:**

No → Rate

Beware common BMB rating problems:

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

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

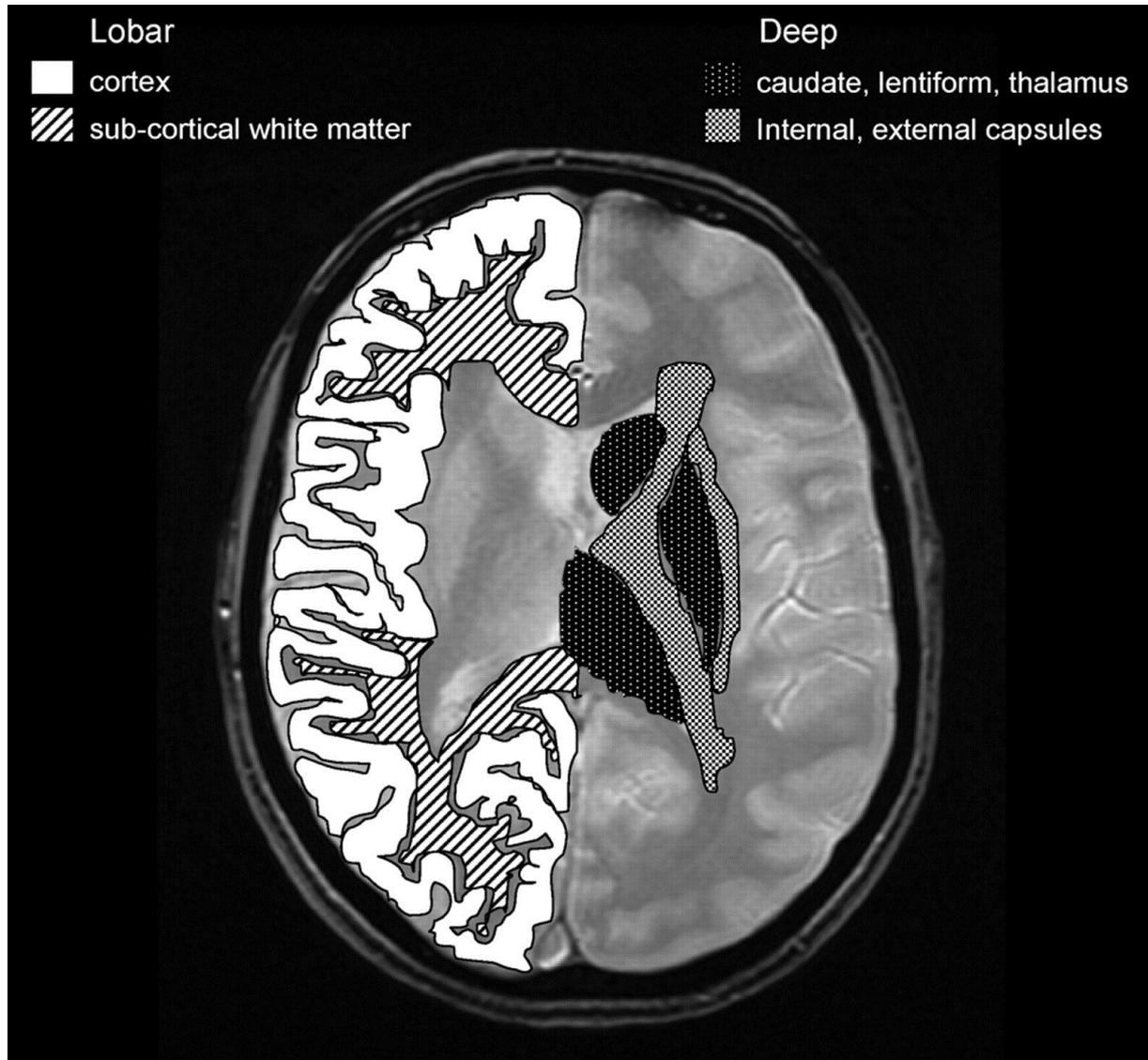
* Lésion arrondie, de petite taille, de faible intensité en séquence EGT2 de moins de 10 M de diamètre. Les hyposignaux en EGT2 au sein d'un infarctus ou d'un hématome ne sont pas comptés comme des MB.

¹ Inclus les MB sous-corticaux qui touchent la jonction substance grise-substance blanche

² Inclus la substance blanche périventriculaire et les parties profondes du centre semi-oval

³ Noyau caudé et noyau lenticulaire

Figure 2. Diagramme illustrant les localisations lobaires et profondes des MB sur une IRM en séquence EGT2 d'un cerveau normal.



Cordonnier C et al. Stroke. 2009;40:94-99

Localisation lobaire : en blanc : le cortex lobaire ; en rayé noir et blanc : la substance blanche sous-corticale.

Localisation profonde : en noir avec des points blancs : les noyaux caudés, lenticulaires et thalamiques ; en blanc avec des points gris : les capsules internes et externes.

Annexe 2 : Echelle de Rankin modifiée (mRS)

<i>Score</i>	<i>Description</i>
0	Aucun symptôme.
1	Pas de handicap significatif malgré la présence de symptômes; est capable de réaliser l'ensemble de ses activités quotidiennes.
2	Handicap léger: ne peut réaliser l'ensemble de ses activités antérieures mais autonome.
3	Handicap modéré; aide nécessaire mais la marche reste possible sans assistance.
4	Handicap modérément sévère; incapable de marcher sans aide, aide nécessaire dans la vie quotidienne.
5	Handicap sévère: confiné au lit, incontinent, et nécessitant un soin infirmier ou une attention permanente.
6	Décédé.

Traduit de: Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin scale: recovery of motor function after stroke. Stroke 1988;19:1497-500.

Annexe 3 - Transformation hémorragique: définitions.

Classification des transformations hémorragiques selon ECASS II

HI : « Infarctus hémorragique » : Pétéchies hémorragiques au sein de l'infarctus sans effet de masse

HI1 : de petites tailles

HI2 : confluentes

PH : Hématome intra-parenchymateux avec effet de masse

PH1 : $\leq 30\%$ de la zone infarctée avec effet de masse modéré

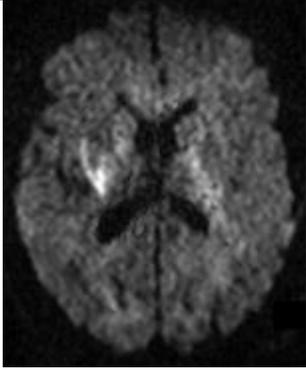
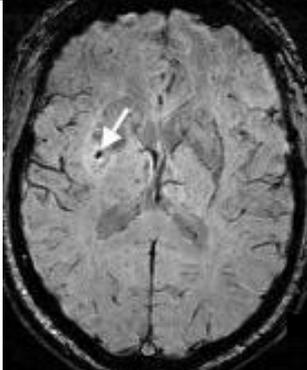
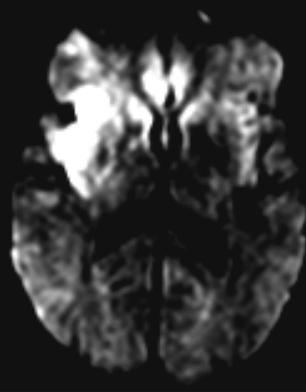
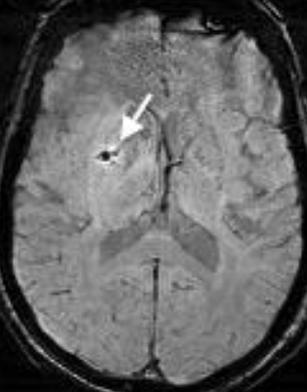
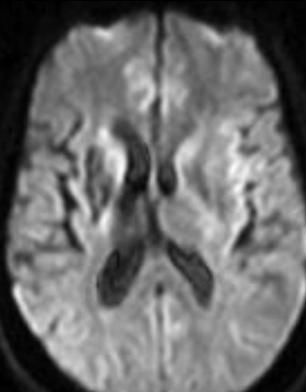
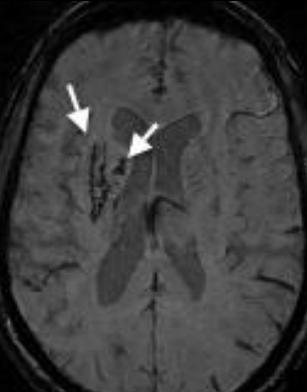
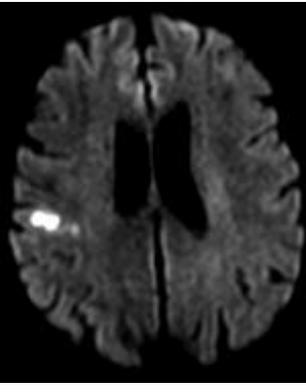
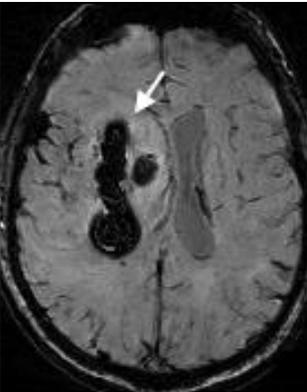
PH2 : $> 30\%$ de la zone infarctée avec effet de masse significatif

Illustration des différents types d'hémorragie : Figure 3

Une hémorragie intracrânienne était définie comme symptomatique (**sICH**) si le patient présentait une aggravation neurologique se traduisant par une augmentation du score NIHSS (National Institutes for Health Stroke Scale) de ≥ 4 points.

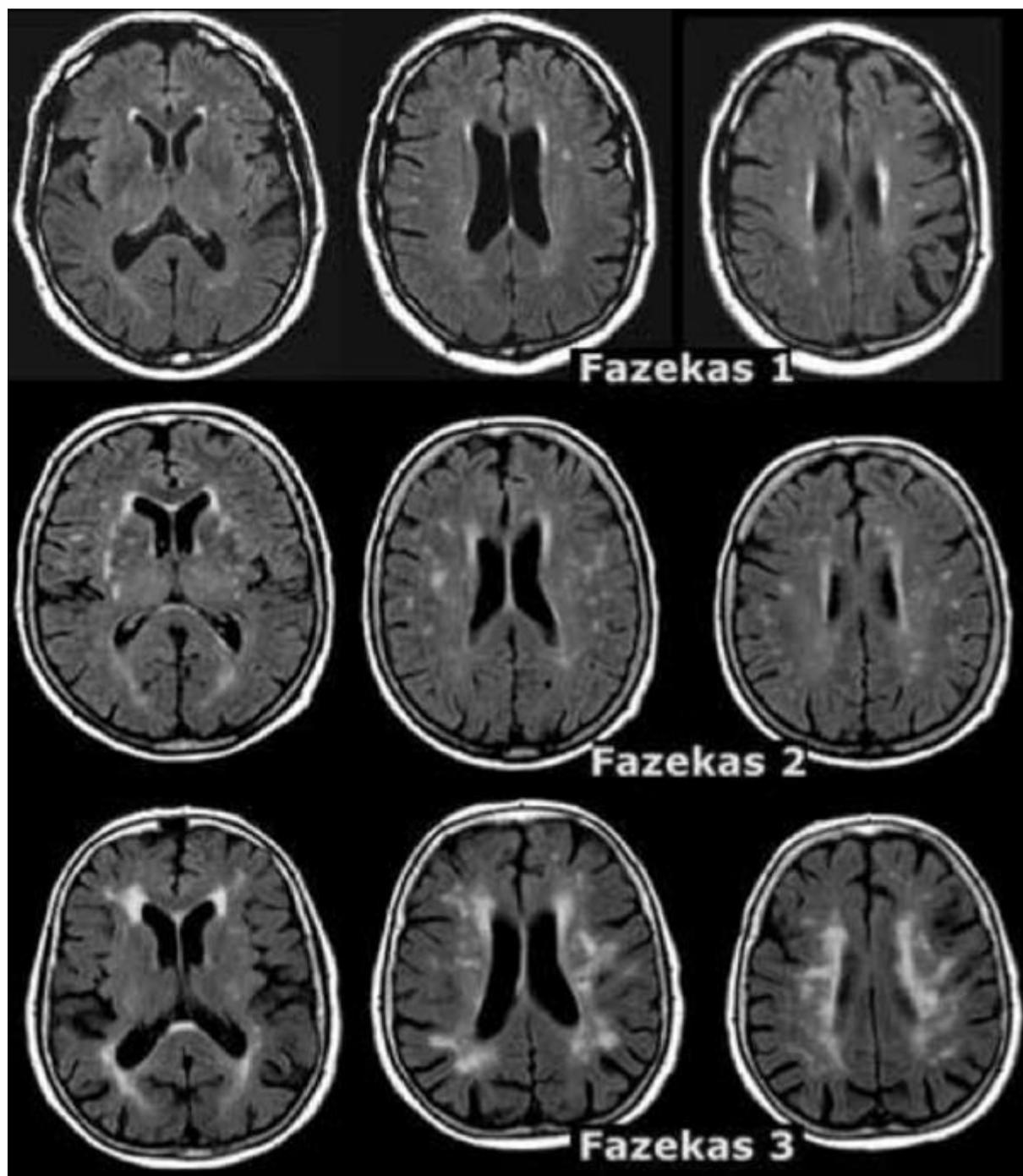
Traduit de Larrue et al., Hemorrhagic Transformation After rtPA, Stroke 2001

Figure 3 : Exemple d'hémorragies selon la classification ECASS

<p>HI1</p>		
<p>HI2</p>		
<p>PH1</p>		
<p>PH2</p>		

Séquence de diffusion en coupe axiale de l'IRM initiale à gauche. Séquence SWI en coupe axiale de l'IRM de contrôle à droite : les remaniements hémorragiques (flèches) sont en franc hyposignal.

Figure 4 : Score de Fazekas



IRM en séquences FLAIR : sévérité de la leucoaraïose selon la classification de Fazekas.

Annexe 4 : Score NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)

1a Niveau de conscience	0: vigilance normale, réponses aisées 1: non vigilant, mais peut être éveillé par des stimulations mineures (questions, ordres) 2: non vigilant, requiert des stimulations répétées pour maintenir son attention; ou bien est obnubilé et requiert des stimulations intenses ou douloureuses pour effectuer des mouvements non automatiques 3: répond de façon réflexe ou totalement aréactif
1b Questions: le patient est questionné sur le mois et son âge	0: réponses correctes aux deux questions 1: réponse correcte à une question 2: aucune réponse correcte
1c Commandes: Ouvrir et fermer les yeux, serrer et relâcher la main non parétique	0: exécute les deux tâches correctement 1: exécute une tâche correctement 2: n'exécute aucune tâche
2 Oculomotricité: seuls les mouvements horizontaux sont évalués	0: normale 1: paralysie partielle ou déviation réductible du regard 2: déviation forcée du regard ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques
3 Vision	0: aucun trouble du champ visuel 1: hémianopsie partielle 2: hémianopsie totale 3: double hémianopsie - cécité corticale
4 Paralysie faciale	0: mouvement normal et symétrique 1: paralysie mineure (affaissement du sillon nasogénien; sourire asymétrique) 2: paralysie partielle: paralysie totale ou presque de l'hémiface inférieure 3: paralysie complète d'un ou des deux cotés
5a Motricité MSG: bras tendu à 90° en position assise, à 45° en décubitus durant 10 secondes	0: pas de chute 1: chute vers le bas avant 10 secondes sans heurter le lit 2: effort contre pesanteur possible mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit 3: aucun effort contre pesanteur, le bras tombe 4: aucun mouvement
5b Motricité MSD: bras tendu à 90° en position assise, à 45° en décubitus durant 10 secondes	0: pas de chute 1: chute vers le bas avant 10 secondes sans heurter le lit 2: effort contre pesanteur possible mais le bras ne peut atteindre ou maintenir la position et tombe sur le lit 3: aucun effort contre pesanteur, le bras tombe 4: aucun mouvement
6a Motricité MIG: jambes tendues à 30° pendant 5 secondes	0: pas de chute 1: chute avant 5 secondes, les jambes ne heurtant pas le lit 2: effort contre pesanteur mais la jambe chute sur le lit 3: pas d'effort contre pesanteur 4: aucun mouvement

<p>6b Motricité MID: jambes tendues à 30° pendant 5 secondes</p>	<p>0: pas de chute 1: chute avant 5 secondes, les jambes ne heurtant pas le lit 2: effort contre pesanteur mais la jambe chute sur le lit 3: pas d'effort contre pesanteur 4: aucun mouvement</p>
<p>7 Ataxie : N'est testée que si elle est hors de proportion avec un déficit moteur</p>	<p>0: absente 1: présente sur un membre 2: présente sur deux membres</p>
<p>8 Sensibilité: sensibilité à la piqûre ou réaction de retrait après stimulation nociceptive</p>	<p>0: normale, pas de déficit sensitif 1: hypoesthésie modérée: le patient sent que la piqûre est atténuée ou abolie mais a conscience d'être touché 2: anesthésie: le patient n'a pas conscience d'être touché</p>
<p>9 Langage</p>	<p>0: normal 1: aphasie modérée: perte de fluence verbale, difficulté de compréhension sans limitation des idées exprimées ou de la forme de l'expression 2: aphasie sévère: expression fragmentaire, dénomination des objets impossibles; les échanges sont limités, l'examineur supporte le poids de la conversation 3: aphasie globale: mutisme; pas de langage utile ou de compréhension du langage oral</p>
<p>10 Dysarthrie</p>	<p>0: normal 1: modérée: le patient bute sur certains mots, compréhensible 2: sévère: le discours est incompréhensible, ou bien le patient est mutique</p>
<p>11 Extinction et négligence</p>	<p>0: pas d'anomalie 1: négligence ou extinction dans une seule modalité (visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle) aux stimulations bilatérales simultanées 2: héminégligence sévère ou extinction dans plusieurs modalités sensorielles</p>

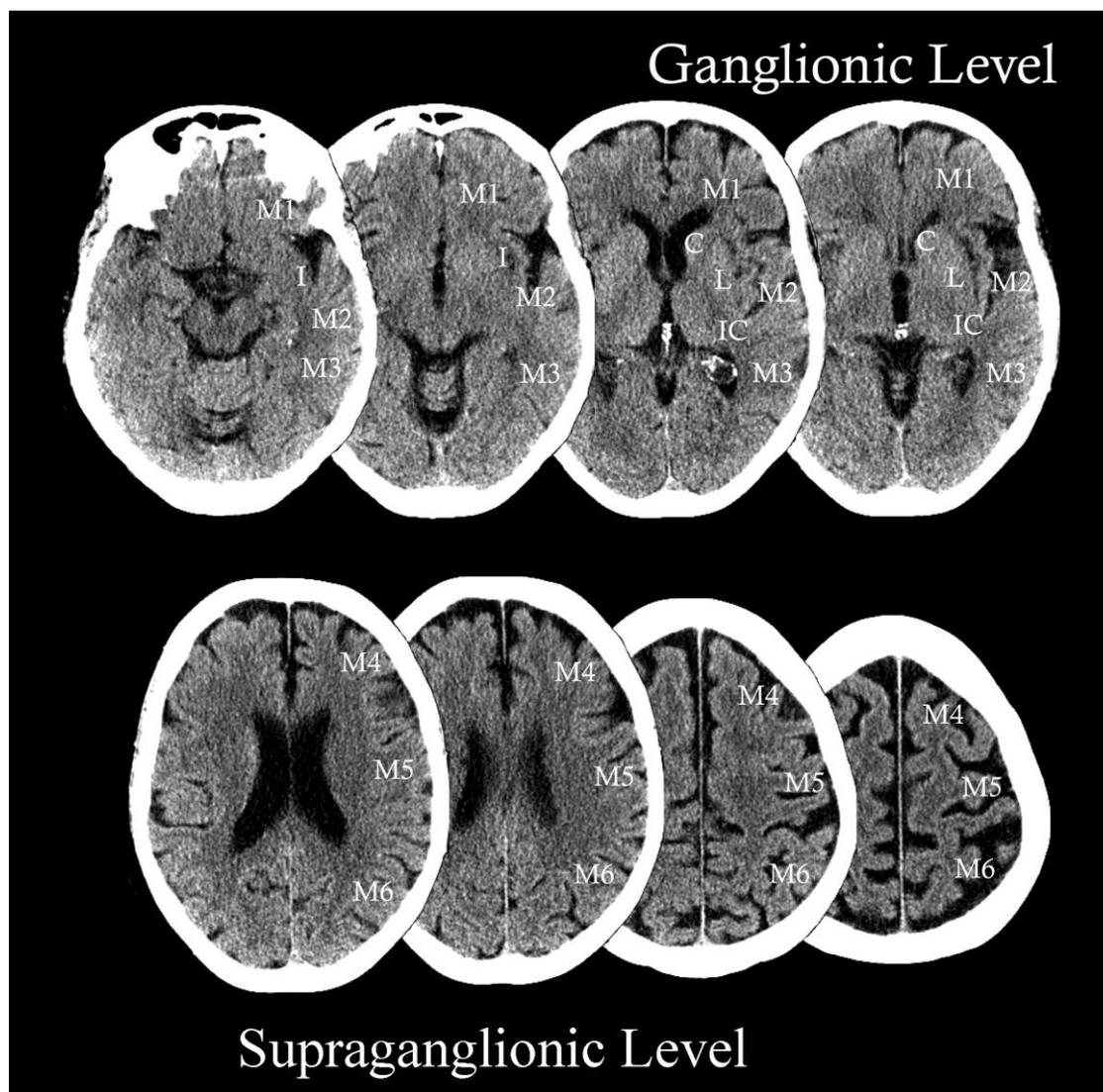
Annexe 5 : Le score ASPECT (Alberta Stroke Programme Early Computed Tomography Score)

Le score ASPECT est déterminé à partir de l'évaluation de deux régions standardisées du territoire de l'artère cérébrale moyenne:

- Le niveau des ganglions de la base (= ganglionic level (Figure 5)) ; où le thalamus, le noyau caudé et le noyau lenticulaire sont visualisés.
- Le niveau supra-ganglionnaire (= supraganglionic level (Figure 5)), qui inclut la corona radiata et le centre semi-ovale.

Toutes les coupes où les structures citées ci-dessous sont visibles sont nécessaires pour déterminer si une région est atteinte. L'anomalie doit être visualisée sur au moins 2 coupes consécutives pour être affirmée (et éliminer ainsi un effet de volume partiel).

Figure 5 : TDM en coupes axiales montrant les différentes régions du territoire de l'ACM telles que définies dans le score ASPECT.



Calcul du score ASPECT : 1 point est soustrait à partir de 10 pour tout signe ischémique mis en évidence dans chacune des régions définies.

Un TDM normal a donc un score de 10.

Une atteinte de la totalité du territoire de l'ACM obtient un score de 0.

C- Noyau Caudé

I- Ruban Insulaire

IC- Capsule Interne

L- Noyau Lenticulaire

M1- Cortex antérieur de l'ACM

M2- Cortex du territoire de l'ACM latéral au ruban insulaire

M3- Cortex postérieur de l'ACM

M4, M5, M6 sont les cortex antérieur, latéral et postérieur de l'ACM immédiatement au-dessus de M1, M2 et M3, au-dessus des ganglions de la base.

Il y a donc 3 points alloués aux structures sous corticales (C, L et IC) et 7 points aux structures corticales (M1 à M6).



<http://www.aspectsinstroke.com/aspects/what-is-aspects/>

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours**

Académie d'Orléans – Tours
Université François-Rabelais
Faculté de Médecine de TOURS

ANNAN Mariam épouse COHEN

Thèse n°

55 pages – 4 tableaux – 5 figures

Résumé :

Le bénéfice de la thrombolyse intraveineuse, traitement de référence des infarctus cérébral à la phase aiguë, est contrebalancé par sa principale complication : l'hémorragie intracérébrale. L'utilisation plus systématique de l'IRM cérébrale en pré-thérapeutique a permis de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier de ce traitement, mais a également permis la mise en évidence de microsaignements ou microbleeds (MB) dont la valeur pronostic est mal connue. Ces derniers sont particulièrement bien visualisés sur les séquences de susceptibilité magnétique (SWI).

Nous avons étudié le lien entre la présence de MB visualisés sur cette nouvelle séquence d'imagerie et la survenue d'une transformation hémorragique dans les sept jours suivant le traitement par thrombolyse intraveineuse pour infarctus cérébral de moins de 4h30. Notre étude a été menée prospectivement entre juin 2012 et juin 2013 au CHRU de Tours.

Au total, 91 patients thrombolysés ont eu une IRM 3 Tesla avec séquence SWI au moment de la thrombolyse et à 7+/- 3 jours. Des MB étaient visualisés chez 28 patients, parmi lesquels 17 (63%) ont présenté une transformation hémorragique dont 2 (7%) étaient symptomatiques. Ces taux étaient respectivement de 53 et 10% chez les patients sans MB. Il n'a pas été mis en évidence de lien significatif entre la présence de MB visualisés en séquence SWI et le risque de transformation hémorragique, symptomatique ou non sur l'IRM de suivi à 7 jours.

Notre étude est la première dans la littérature utilisant la séquence SWI pour évaluer de manière prospective la valeur prédictive des MB dans la transformation hémorragique post-thrombolyse.

Mots clés : Thrombolyse Infarctus cérébral Microbleeds
SWI Transformation hémorragique

Jury :

Président : Monsieur le Professeur Bertrand DE TOFFOL
Membres : Monsieur le Professeur Philippe CORCIA
Monsieur le Professeur Jean-Philippe COTTIER
Monsieur le Professeur Mathieu ZUBER
Madame le Docteur Séverine DEBIAIS
Monsieur le Docteur Xavier CAZALS

Date de la soutenance : Mercredi 26 Mars 2014