



Faculté de médecine

Année 2022/2023

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État
par

Hugo TARTARIN

Né le 24 juin 1995 à Poitiers (86)

**CAUSES INHABITUELLES D'HEMORRAGIE
INTRACEREBRALE NON TRAUMATIQUE**

Présentée et soutenue publiquement le **25 octobre 2023** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres :

Professeur Laurent BRUNEREAU, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Marco PASI, Neurologie, PH, CHRU de Tours

Docteur Marie GAUDRON-ASSOR, Neurologie, PH, CHRU de Tours

Directeur de thèse :

Docteur Grégoire BOULOUIS, Radiologie et imagerie médicale, PH, CHRU de Tours

RESUME

Objectifs :

L'hémorragie intracérébrale (HIC) est la 2ème cause d'accident vasculaire cérébral. Son étiologie est dominée par l'hypertension artérielle et l'angiopathie amyloïde. Il n'existe pas à ce jour de revue exhaustive des causes moins fréquentes, dont le pronostic peut être amélioré si elles sont détectées précocement. L'objectif de cette thèse-article est de dresser, par une revue narrative de la littérature, un panorama détaillé des causes inhabituelles d'HIC, et de fournir un canevas d'orientation.

Méthodes :

Une revue de la littérature, guidée par des cadres nosologiques, a permis de recenser les différentes étiologies. Les sections du document ont été rédigées en collaboration étroite avec des experts internationaux dans chaque domaine. Cette revue a été illustrée à l'aide de cas cliniques, issus de la base de données du Centre Hospitalier Universitaire de Tours.

Résultats :

Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique sont fondamentaux dans le diagnostic de première ligne. La nécessité de réaliser une artériographie est évaluée au cas par cas. Intégrée au contexte clinique, biologique, aux antécédents et à l'éventuelle recherche de mutations génétiques, l'imagerie parenchymateuse cérébrale pourra mettre sur la piste de causes tumorales, infectieuses, inflammatoires ou génétiques.

L'évaluation vasculaire est centrale, axée sur la détection de malformations structurelles congénitales ou acquises à risque de récurrence hémorragique, qui pourraient bénéficier de traitements endovasculaires ou chirurgicaux.

Les causes hématologiques ne montrent pas de spécificité radiologique et doivent être suspectées en présence d'éléments cliniques ou biologiques évocateurs. Enfin, l'HIC peut être imputée à des causes exogènes tels des traitements médicaux, des interventions chirurgicales ou l'utilisation de substances toxiques présentant parfois des caractéristiques radiologiques distinctives.

Conclusion :

Ce travail présente les causes inhabituelles d'hémorragie cérébrale non traumatique, et éclaire les prises de décisions dans le bilan étiologique initial en présence des éléments clinico-biologiques ou d'imagerie.

Mots-clés :

Radiologie, Neurologie, Hémorragie, Intracérébrale, Hématome, AVC, Diagnostic, Etiologies, Causes inhabituelles, Rares, Imagerie par résonance magnétique, Scanner, Angiographie

UNCOMMON CAUSES OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

ABSTRACT

Background:

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the second leading cause of stroke. Hypertension and cerebral amyloid angiopathy constitute its main etiologies. To date, there is no comprehensive review of uncommon causes whose prognosis can be improved if detected early. The objective of this thesis is to provide a detailed overview of uncommon causes of ICH through a topical review and to propose a guiding framework.

Methods:

A literature review, guided by nosological frameworks, allowed us to compile the various etiologies. The sections of the document were written in close collaboration with international experts in each field. This review was illustrated using clinical cases from the database of the University Hospital of Tours.

Results:

Computed tomography scan and magnetic resonance imaging are fundamental in the initial diagnosis. The need for arteriography is evaluated on a case-by-case basis. Integrated with the clinical context, laboratory results, medical history, and potential genetic mutation screening, cerebral parenchymal imaging can lead to the identification of tumorous, infectious, inflammatory, or genetic causes.

Vascular assessment is crucial, focusing on the detection of congenital or acquired structural malformations at risk of recurrent hemorrhage, which could benefit from endovascular or surgical treatments.

Hematologic causes do not exhibit specific radiological features and should be suspected in the presence of suggestive clinical or laboratory findings. Finally, ICH can be attributed to exogenous causes such as medical treatments, surgical procedures, or the use of toxic substances, sometimes presenting distinctive radiological characteristics.

Conclusion:

This work presents the uncommon causes of non-traumatic cerebral hemorrhage and provides insights into decision-making in the initial etiological assessment based on clinical, laboratory, or imaging findings.

Key words:

Radiology, Neurology, Hemorrhage, Intracerebral, Hematoma, Stroke, Diagnosis, Etiologies, Uncommon causes, Rare, Magnetic Resonance Imaging, CT scan, Angiography

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES
P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Eric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORNA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLIOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) 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(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

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

REMERCIEMENTS

J'ADRESSE MES SINCERES REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur Jean-Philippe COTTIER,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos riches enseignements, en garde comme en vacation, pour votre disponibilité et votre accompagnement tout au long de l'internat. Merci de m'avoir transmis votre passion pour la neuroradiologie.

Au Professeur Laurent BRUNEREAU,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de faire partie de mon jury. Merci de votre encadrement lors de mon passage dans votre service, de vos précieux conseils et de votre présence rassurante tout au long de mon internat.

Au Docteur Grégoire BOULOUIS,

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet passionnant. Merci de ta confiance, ta disponibilité et ton pragmatisme. Merci pour ta bienveillance, ta sympathie et ton soutien moral lors des moments de doute. C'est un réel plaisir de travailler avec quelqu'un d'aussi inspirant.

Au Docteur Marie GAUDRON-ASSOR,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour le regard clinique et pratique que vous porterez sur ce travail. C'est un plaisir de travailler en collaboration avec vous au quotidien.

Au Docteur Marco PASI,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et de participer à ce travail. Vos remarques constructives et votre regard expert ont été précieux dans l'élaboration de ce projet. Merci pour ces échanges toujours instructifs au scanner et à l'IRM.

À mes maîtres, confrères et collègues :

Au Docteur **Axel MASSON**, tu étais un modèle lorsque nous étions co-internes et l'es resté maintenant que tu es mon chef, tant pour tes connaissances que pour tes amortis coup droit. En revanche, je ne te remercie pas pour les roustes que tu m'infliges au squash.

Au Docteur **Nabil EL GANI**, pour tout ce que tu m'as appris. Tu es un exemple professionnellement comme humainement, merci pour ta grande gentillesse et ta bienveillance.

Au Docteur **Antoine BRAULT** et au Docteur **Arthur PEARSON**, pour ces moments de complicité en vacations, c'est un bonheur de travailler avec vous.

Au Docteur **Julien PUCHEUX**, pour tes précieux enseignements, pour ta curiosité intellectuelle et pour ces moments de rigolade.

Aux Docteur **Amélie GEANNY**, Docteur **Floriane L'HOSTIS** et Docteur **Corentin HELLEC**, pour votre patience et votre grande pédagogie lors de mon stage de sénologie.

Au Docteur **Maxime HOUDEBERT**, pour ta générosité et ton dynamisme.
Au Docteur **Romain CAILLOCE**, pour ton ouverture d'esprit et pour ton désir de transmettre.
Au Docteur **Charlotte PHILIBERT**, pour tes conseils et ta bienveillance.
Au Docteur **François PASQUALIN**, pour tes analyses radiologiques, toujours pertinentes.
Au Docteur **Aurore BLEUZEN**, pour votre dévouement et votre humanité.
Au Docteur **Martine MERGY-LAURENT**, de m'avoir fait découvrir le monde de la radiologie et d'avoir fait germer en moi l'amour de notre métier.

À tous ceux qui ont contribué à la rédaction de cet article : le Professeur Docteur Sophie **SUSEN**, le Professeur **Charlotte CORDONNIER**, le Professeur **Eric JOUVENT**, le Docteur **Ellis S. VAN ETTEN**, le Docteur **Moran HAUSMAN-KEDEM**, le Docteur **Andreas CHARIDIMOU**, le Docteur **Andrea MOROTTI**, le Docteur **Marco PASI** et le Docteur **Grégoire BOULOUIS**.
Thank you very much for your involvement and expertise.

À toute l'équipe médicale de neuroradiologie de l'Hôpital BRETONNEAU, et plus particulièrement au Docteur **Alexandra ACIU**, au Docteur **Nadine NASSAR**, au Docteur **Héloïse IFERGAN**, au Docteur **Kevin JANOT**, au Docteur **Fouzi BALA**, au Docteur **Florence DOMENGIE**, au Docteur **Liliana DOMINTE**, au Docteur **Richard BIBI**. C'est un plaisir de travailler à vos côtés, plaisir que je suis heureux de pouvoir prolonger de 6 mois pour ma première partie de « Docteur Junior ».

À toute l'équipe médicale du service d'échographie et à celle du GIM, en particulier au Docteur **Anne VILDE**, au Docteur **Bénédicte ROULOT**, au Docteur **Jérôme ROUMY**.

À toute l'équipe médicale de Radiologie de l'Hôpital TROUSSEAU, et plus particulièrement au Docteur **Loïc METAIRY**, au Docteur **Nicolas CAZENEUVE**, au Docteur **Marion MOREL**, au Docteur **Loïc BOUILLEAU**, au Docteur **Marie BESSON**, au Docteur **Juliette BURASCHI**, au Docteur **Anne DELHOMMAIS**, au Docteur **Maxence SERRU** et au Docteur **Léo RIBIER**. Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces deux semestres.

À tous les médecins avec lesquels j'ai eu la chance de travailler lors de mes 2 semestres au CHR d'Orléans, avec une pensée particulière pour le Docteur **Véronique ADVENIER**, le Docteur **Isabelle TAFANI-MELOUX**, le Docteur **Bertrand NICOLAS-LAURENT**, le Docteur **Bruno MAILLARD**, le Docteur **Ramanan RAJASINGHAM**, le Docteur **Christophe MAGNI**, le Docteur **Thibaut LEMOINE**, le Docteur **Julie LAYLY**, le Docteur **Noëlle CAZENEUVE**, le Docteur **Martine ABIMELECH**, le Docteur **Xiao Jin YANG** et tous les autres.

À toute l'équipe du service de Radiologie au Centre Hospitalier de CHARTRES, en particulier à ceux qui m'ont initié à la radiologie : le Docteur **Anne TASSIN**, le Docteur **Dominique PLATEL** et le Docteur **Eric URVOAS**.

Merci à l'ensemble des manipulatrices et manipulateurs avec lesquels j'ai eu la chance de travailler et de progresser durant ces années d'internat, avec une pensée particulière pour certains que j'ai pu retrouver au fil des différents semestres comme **Gaby, Faris, Gallou, Chacha, Lauriane, Joseph, Océane, Fred, Arnault, Laurent, Nicolas, Marine, Antonin, Yoann, Céline, Alexandre, Lise, Mélanie, Vivien, Micka, Noémie, Mélina, Morgane, Loïc, Aude, Cathy, Benjamin, Lilian, Seb, Karim, Hervé** et tous les autres.

Je remercie tout particulièrement **Valérie, Agnès et Morgane**, pour leur travail et leur gentillesse au quotidien lors de mon année orléanaise.

Merci à l'ensemble des secrétaires de ces différents services pour leur travail dont l'importance mérite d'être soulignée.

À ma famille

À **mes parents Japy et Thérèse**, inconditionnellement aimants et soutenant. Merci pour les appels, les petits plats, les aller-retours et pour tout le reste ! Cette thèse est aussi votre accomplissement.

À **Elisa**, merci d'être à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments, merci de ton soutien sans faille. Je suis impatient de vivre de nouvelles aventures avec toi. Tu rends ma vie plus belle chaque jour, je t'aime.

À **Yann**, tu as toujours su me témoigner ton affection depuis que je suis tout petit. Merci d'être le formidable grand frère que tu es.

À **Sofia et Ayem**, votre simple présence me donne le sourire.

À **mamie Maïté**, merci pour tout l'amour que tu me portes. Vous êtes, et resterez toujours, avec papy, mon modèle de générosité et de sagesse.

À mon cousin et plus vieil ami, **Germain**. Merci d'être mon mentor dans ces longues études.

À **Catherine et Paul**, merci pour votre soutien, je vous dois beaucoup.

À **Manuella et Jean Marc**, ma famille Deux-Sévrier-Pyrénéenne, merci de m'avoir accueilli à bras ouvert. Merci à **Flo, Amina, Clément et Carine** et merci à tous les Gué-Pa-Da.

À mes amis poitevins

À **Paul**, mon premier rival, notre amitié, vieille de plus de 22 ans, m'est très chère.

À **Théo, Chloé et Maxime**, merci pour cette complicité depuis tant d'années, la période collège-lycée est bien loin, mais le plaisir de vous retrouver est intact.

À mes « sœurs » depuis le lycée **Marion et Céline**, merci d'avoir embelli ces longues études.

À mes acolytes **Bastien, Antoine, Victor et Cook**, merci pour votre amitié, pour tous les bons moments passés et tous ceux à venir.

À **Eva et Ivan**, merci pour votre regard sur le monde qui nous entoure, ne changez pas.

À mes avocats préférés, **Mathilde** (merci d'être Robin) et **Daghan**.

À **Anne, Maelys, Soraya, Alexis, Andréa, Asma, Camille, Elise** et tous les autres.

À tous ceux rencontrés durant ces années d'études supérieures :

À **Valentin**, je t'estime beaucoup ; « avec des amis comme ça... » et bien, j'ai beaucoup de chance !

Aux Hanneçons : **Romain, Anne, Diane, Adrien, Mélissa, Doudou et Rozenn**.

À **Manu et Natacha**, l'internat aurait été tout autre sans de tels amis.

À toute ma promotion de radiologie « ECN 2019 » : au chef **Alex**, merci pour ta générosité, au Higeot **Baptiste**, à **Victor**.

À **Olivier**, l'élève qui avait déjà dépassé ses maitres après 2 semaines d'internat.

À **Timothée**, merci pour ta générosité et ta bonne humeur.

À mes co-internes qui rendent notre spécialité encore plus belle : **Stanislas** le détenteur du mug de puissance, **Valère, Maxime, David, Sindy, Camille M&M', Camille C, Mathieu, Sébastien, Tanguy, Corentin, Carla, Aurel, Quentin, Benjamin, Nour, Cyrille, Doriane, Sandra, Adrien, Clément, Angèle, Antoine, Simon, Alexia**, à tous les membres du méritant Manchester « CT », à tous les autres.

À **Thibaut**, mon meilleur « cointerne-radiologue en couleur » !

À **Laurie, Laurène, Alizée et Nicolas**, mes radiothérapeutes préférés.

A **Nicodème**, merci pour ces 5 mois de collocation magiques ayant donné naissance à une amitié solide ! Tu m'étonneras toujours !

À **Yaya et Claire, Alice**, la colloc' Verdi et tous « les Chartrains », merci d'avoir été mes rayons de soleil lors de cet étrange semestre de pandémie.

À la veine du bibi ; à **Valérian, Tony, Mélyne, Axel** et aux deux chats, **Anne-Louise et Jennifer**, vivement nos prochaines retrouvailles, « faites place au gâteau ! »

Aux amis poitevins exilés à Tours : **Paupau** (merci pour ton hospitalité rhétaise), **Aimery et Solène, Nina et Micka**.

Aux formidables personnes rencontrées lors de ces premières années de médecine, collègues de soirées puis devenus confrères et consoeurs : **Mathilde, Quentin, Clotilde, Laura, Pauline, Océane, Amélie, Clémentine, Justine, Mohamed, Théo, Youb, Quentin, Marc, Coline, Thomas, Jérôme, Jean, Sewann, Paco, Alice, Mélina, Victor, Nathan, Ophélie, Denis** et tous les autres...

À **Mathilde, Romain** et surtout... à « mes super copines » **Camille et Romy** !

À **Paul et Noémie** pour ces week-ends que l'on espère pouvoir organiser plus souvent à l'avenir.

Aux amis « badistes du dimanche » : **Antoine, Irina, Estelle et Quentin**.

À **Areti** pour nos futurs matchs de tennis sur le court Suzanne Lenglen.

Au Saint Benoît TT pour ces 15 belles années qui m'auront forgé le mental.

À tous ceux que j'ai oubliés, j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur...

À papy Gérard,
À mamie Jeannine,

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	2
Abstract	3
Remerciements	10
Listes des abréviations utilisées	16
Introduction.....	18
Définitions.....	18
Epidémiologie	18
Pronostic.....	19
Enjeux du bilan étiologique et présentation des grands cadres étiologiques	20
Aide au diagnostic.....	22
Bilan clinique et biologique initial.....	22
Outils d'aide au diagnostic de MPV	22
Outils d'aide au diagnostic de cause macro-vasculaire structurelle	24
Systèmes de classifications diagnostiques	24
Rationnel de notre travail.....	26
Uncommon Causes Of Intracerebral Hemorrhage	28
Introduction	28
Etiological work-up for intracerebral hemorrhage	28
General principles and rationale.....	28
Suspecting an uncommon cause of ICH.....	29
Uncommon presentations of conditions commonly causing ICH	29
Practical work-up of uncommon causes of ICH.....	30
Lesions identified on parenchymal imaging	30
Focus on vascular imaging	39
ICH with an infrequent but probable cause	46
Hematologic disease	46
Toxic related and attributable to clinical context.....	46
Specificities in childhood	49
Conclusion	50
Figures et tableaux.....	53
Références.....	54

LISTES DES ABREVIATIONS UTILISEES

List of abbreviations

AAC	Angiopathie Amyloïde Cérébrale
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
HIC	Hémorragie Intracrânienne
HTA	Hypertension Artérielle
MPV	Maladie des Petits Vaisseaux
AHA/ASA	American Heart Association/American Stroke Association
ABRA	Amyloid-Beta - Related Angiitis
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADEM	Acute Disseminated Encephalomyelitis
AHLE	Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies
ANE	Acute Necrotizing Encephalitis
ARIA	Amyloid-Related Imaging Abnormalities
ASCOD	<i>A: atherosclerosis; S: small-vessel disease; C: cardiac pathology; O: other causes; D: dissection</i>
AVF	Arteriovenous Fistula
AVM	Arteriovenous Malformation
CAA	Cerebral amyloid angiopathy
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CARASAL	Cathepsin-A-related Arteriopathy with Strokes And Leukoencephalopathy
CARASIL	Cerebral Autosomal-Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy
CAS	Carotid Artery Stenting
CCM	Cerebral Cavernous Malformation
CEA	Carotid Endarterectomy
CHARTS	<i>Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument</i>
CLAS-ICH	<i>CLASsification system for ICH Subtypes</i>
CM-AVM	Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation
CMB	Cerebral Microbleed
CNS	Central Nervous System
COVID	<i>Coronavirus Disease</i>
CAA-ri	CAA-Related Inflammation
CSF	Cerebro Spinal Fluid
cSS	Cortical Superficial Siderosis
CSVD	Cerebral Small Vessel Disease
CT	Computed Tomography

CTA	Computed Tomography Angiography
CVT	Cerebral Venous Thrombosis
DAVF	Dural Arteriovenous fistula
DIAGRAM	<i>Diagnostic AngioGRAPHy to find vascular Malformations</i>
DSA	Digital Subtraction Angiography
DVA	Developmental Venous Anomalies
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
H-ATOMIC	<i>Arterial hypertension (H), cerebral amyloid angiopathy (A), tumor (T), oral anticoagulants (O), arterio-venous malformations and cavernoma (M), infrequent causes (I), and cryptogenic (C)</i>
HHT	Hereditary hemorrhagic Telangiectasia
HSA	Hemorrhagic Stroke Areas
HSV	Herpes Simplex Virus
HTN	Hypertension
ICH	Intracerebral Hemorrhage
IPH	Intraparenchymal Hemorrhage
ITH	Intra Tumoral Hemorrhage
IVH	Intraventricular hemorrhage
MDMA	3,4-Methylenedioxymethamphetamine
MRA	Magnetic Resonance Angiography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PACNS	Primary Angiitis of the Central Nervous System
PCNSL	Primary Central Nervous System Lymphoma
PET	Positron Emission Tomography
PPV	Positive Predictive Value
PRES	Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome
RCH	Remote cerebellar hemorrhage
RCVS	Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome
SAH	Subarachnoid Hemorrhage
SICH	Secondary Intracerebral Hemorrhage Score
SMASH-U	<i>Structural vascular lesions (S), medication (M), amyloid angiopathy (A), systemic disease (S), hypertension (H), or undetermined (U)</i>
STRIVE	<i>STandards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging</i>
SVD	Small Vessel Disease
SWI	Susceptibility Weighted Imaging
VZV	Varicella Zoster Virus
WI	Weighted imaging
WMH	White Matter Hyperintensities

INTRODUCTION

Définitions

En 1970, l'Organisation mondiale de la santé a établi une définition clinique de l'accident vasculaire cérébral comme « ensemble des signes cliniques de perturbation focale ou globale de la fonction cérébrale se développant rapidement, d'une durée de plus de 24 heures ou entraînant la mort, sans cause apparente autre qu'une origine vasculaire ».

En 2013, l'American Heart Association/American Stroke Association a mis à jour cette définition clinique traditionnelle, en y ajoutant les infarctus silencieux (cérébraux, médullaires et rétiniens) ainsi que les hémorragies silencieuses. Ce changement avait pour objectif d'établir une démonstration radiologique de l'infarctus ou de l'hémorragie fondée sur l'imagerie des tissus^[1].

On distingue ainsi les événements cérébro-vasculaires ischémiques et hémorragiques.

A la différence de l'AVC ischémique - défini par une diminution de l'apport sanguin cérébral responsable d'un infarctus en l'absence de traitement - l'hémorragie intracérébrale (HIC), ou hémorragie intra parenchymateuse, non traumatique, résulte de la rupture d'un vaisseau sanguin dans le parenchyme encéphalique ou dans le système ventriculaire.

Cette définition exclut les autres hémorragies intracrâniennes (sous-arachnoïdienne, sous durale et extra-durale).

Les données cliniques et l'anamnèse ne permettent pas de différencier un AVC ischémique d'un AVC hémorragique. Des céphalées initiales, une hypertension artérielle sévère, une majoration rapide des symptômes et un état de conscience altéré constituent des éléments d'orientation vers la forme hémorragique. Ils ne sont cependant pas spécifiques, les occlusions artérielles proximales pouvant présenter un tableau similaire^[2].

En somme, seule la réalisation d'une imagerie permettra de différencier avec fiabilité ces deux formes.

Par volonté de simplification, nous utiliserons désormais l'acronyme « HIC » pour désigner l'hémorragie intracérébrale non traumatique.

Epidémiologie

L'épidémiologie de cette maladie est marquée par d'importantes disparités à toutes les échelles.

En 2019, selon la « Global Burden Disease Study »^[3], le taux d'incidence mondiale de l'HIC était d'environ 3,5 millions de cas (42 cas pour 100 000 personnes-années). Après l'AVC

ischémique, elle constitue le deuxième sous-type d'accident vasculaire cérébral, représentant 27,9% de l'ensemble des AVC incidents sur l'année, soit 3,41 millions.

La proportion d'HIC est près de deux fois plus élevée dans les pays ou régions à faible revenu que dans ceux à revenu plus élevé (29,5% contre 15,8% de tous les cas d'AVC en 2019).

En Europe de l'Ouest (et notamment, en France), comme aux Etats-Unis, la part d'HIC parmi l'ensemble des événements cérébrovasculaires est faible (autour de 10 à 15%), avec une incidence annuelle < 15/100 000. (*Voir Figure 1, page 20*)

La prévalence et la mortalité plus élevées de l'HIC dans les régions ou pays à revenu faible et intermédiaire pourraient s'expliquer par un manque de sensibilisation du public aux mesures préventives (telles que le dépistage et le traitement de l'hypertension artérielle) et un accès limité aux soins de santé.

Des facteurs ethniques entrent également en compte : le taux incidence de l'HIC chez les individus d'origine asiatique est environ deux fois plus élevé que chez les personnes noires ou blanches. Ainsi, cette incidence est plus marquée dans certaines régions de l'Océanie et de l'Asie du Sud-Est, y compris dans certains pays à revenu élevé comme le Japon ou la Corée du Sud. Aux Etats-Unis d'Amérique, l'HIC apparaît 10 ans plus tôt dans les populations hispaniques^[3].

Le taux d'incidence de l'HIC augmente drastiquement avec **l'âge**. Le taux d'HIC attendu est donc considérable à mesure que la population vieillit et ce, malgré les progrès en matière de contrôle des facteurs de risque.

A titre d'exemple, le taux d'incidence annuel de l'HIC varie de 2 à 5 cas pour 100 000 individus chez les personnes de moins de 50 ans. Après 55 ans cette incidence est multipliée par 20^[4].

Le taux d'incidence est supérieur chez l'homme, et ce, même dans les populations de moins de 50 ans.

Pronostic

Le taux de létalité présente également d'importantes disparités géographiques ; il est nettement plus élevé en Océanie, en Asie centrale, en Asie du Sud-Est et dans certaines parties de l'Afrique subsaharienne^[3].

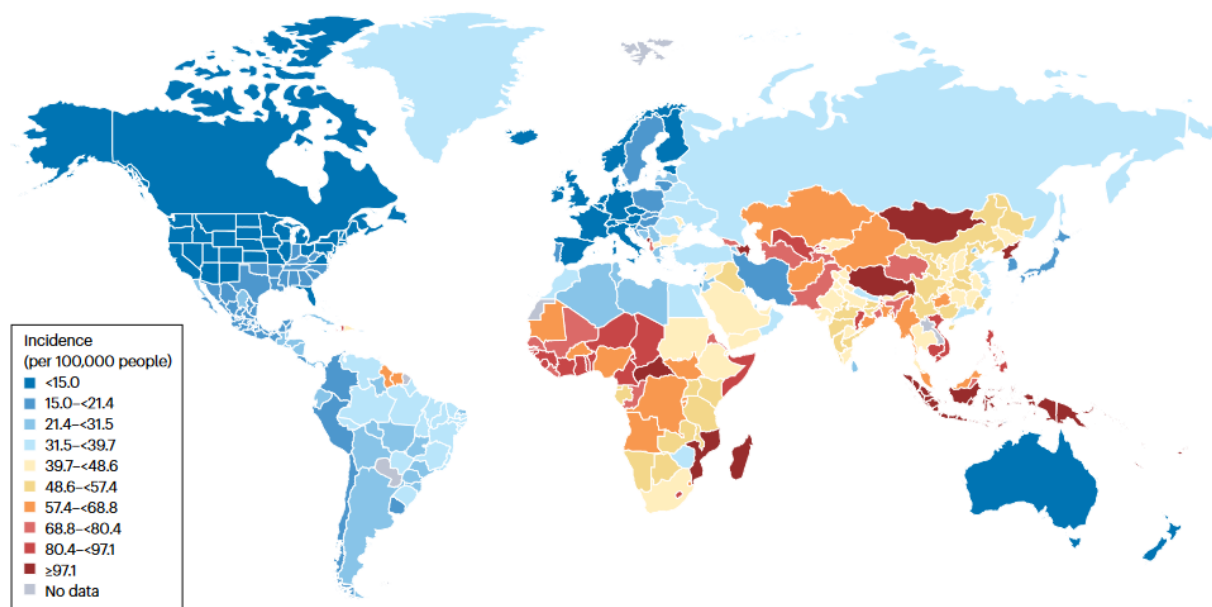
Entre 1990 et 2019, l'HIC est passée de la neuvième à la quatrième cause de décès prématuré, avec environ 3 millions de décès estimés en 2019.

Avec une mortalité précoce d'environ 30% à 40%, l'HIC est la forme la plus mortelle d'AVC aigu, sans aucune tendance significative à l'amélioration au cours des périodes plus récentes.

La survie à un an de l'HIC n'est que de 50% et les séquelles affectant lourdement la qualité de vie sont fréquentes.

En 2019, le taux d'incidence de l'HIC était deux fois inférieur à celui de l'AVC ischémique, pourtant, le cumul « d'années sans incapacité » perdues imputable à l'HIC était supérieur à celui imputable à l'AVC ischémique.

Figure 1: Distribution mondiale du taux d'incidence des hémorragies intracérébrales standardisé par âge pour 100 000 personnes.



(Adaptation de Puy et al. ^[2], d'après la figure de Feigin et al. ^[3])

Enjeux du bilan étiologique et présentation des grands cadres étiologiques

Les HIC non traumatiques constituent une affection hétérogène, avec de nombreuses causes potentielles dont la prise en charge initiale et le pronostic diffèrent grandement.

Par conséquent l'identification des marqueurs des étiologies d'HIC est primordiale, comme le rappellent les recommandations parues en 2022 de l'American Heart Association et de l'American (AHA)/American Stroke Association (ASA) pour la prise en charge des patients atteints d'hémorragie intracérébrale spontanée.

De l'efficacité du diagnostic étiologique découlera la prise en charge aiguë puis l'organisation de la prévention secondaire^[5].

Le terme d'HIC « primaire » est utilisé de façon consensuelle pour désigner les hémorragies sans anomalie structurale démontrée ni cause traumatique liées aux maladies des petits vaisseaux^[5]. Ce terme peut être nuancé, ces hémorragies n'étant pas réellement « primaires »

mais bien la conséquence de pathologies vasculaires sous-jacentes définies et souvent co-existantes.

Deux de ces maladies sporadiques des petits vaisseaux, l'artériolosclérose et l'angiopathie amyloïde cérébrale, seraient à elles seules impliquées dans près de 80% de l'ensemble des étiologies d'HIC^[2,6].

L'artériolosclérose ou lipohyalinose ou encore « artériopathie perforante profonde » est définie par un épaississement pariétal concentrique hyalinisé intéressant les artérioles perforantes des ganglions de la base, des thalami, du tronc cérébral ou des noyaux gris.

Elle constitue la première cause d'HIC. Les principaux facteurs de risque de l'artériolosclérose sont l'hypertension artérielle (HTA), le diabète et l'âge. L'HIC caractéristiquement liée à cette affection est un hématome profond ou sous-tentorial et survient dans un contexte d'hypertension artérielle aiguë ou ancienne traitée.

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est causée par un dépôt de peptides A β amyloïdes dans la paroi des petites artères. Deux tiers des hématomes spontanés survenant après 70 ans lui seraient attribuables^[2,7]. Ses principaux facteurs de risque sont l'âge, et les génotypes de l'apolipoprotéine E contenant les allèles ϵ 2 or ϵ 4. Les saignements sont classiquement de topographie lobaire. Comme les autres maladies des petits vaisseaux, elle peut se manifester par des petits infarctus, des troubles cognitifs allant de troubles légers jusqu'à la démence, des syndromes dépressifs, des troubles sphinctériens, posturaux et une perte d'autonomie. L'AAC peut rester longtemps asymptomatique.

L'AAC semble exposer à un risque considérablement plus élevé de récurrence hémorragique que l'artériolosclérose (taux de récurrence d'HIC de 7,39% par an après une HIC liée à l'AAC contre 1,11% par an après une HIC non liée à cette affection)^[5].

Les causes « secondaires » (en opposition aux MPV) peuvent souvent bénéficier d'une thérapie en urgence et doivent être écartées en premier lieu.

Après les MPV, les causes macro-vasculaires structurelles - référant aux anomalies vasculaires architecturales ou fonctionnelles, congénitales ou acquises, directement visualisées en imagerie - constituent le groupe d'affections le plus communément retrouvées, avec près de 20% des causes d'HIC chez les patients de moins de 70 ans^[8]. La probabilité de trouver une cause macrovasculaire sous-jacente diminue avec l'âge.

Elles sont majoritairement représentées par les malformations artérioveineuses et les cavernomes sporadiques. L'identification de ces anomalies à haut risque de récurrence représente un enjeu majeur car elles peuvent souvent relever d'un traitement neuroradiologique interventionnel ou chirurgical, jugulant le risque de récurrence hémorragique.

Les causes secondaires peuvent être subdivisées de plusieurs façons. On prendra pour exemple la classification de Raposo et al.^[9], séparant les causes en : macrovasculaires structurelles, thromboses veineuses cérébrales, tumeurs, troubles de l'hémostase (congénitaux ou acquis/induits), remaniements hémorragiques d'infarctus, vasculopathies (dont vascularites) ou prise de toxiques.

Aide au diagnostic

Pour faire face à cette myriade de causes et dans un souci d'harmonisation du bilan diagnostique, de multiples outils d'aide au diagnostic ont été élaborés.

Bilan clinique et biologique initial

Les recommandations de l'AHA/ASA de 2022 fournissent la liste des éléments cliniques (signes fonctionnels, anamnèse, antécédents, facteurs de risques, traitements, signes physiques) et biologiques à recueillir lors du bilan initial. Associés aux données de l'imagerie, ces éléments serviront de socle au raisonnement étiologique. (Voir Tableau 1, page 23)

Outils d'aide au diagnostic de MPV

La topographie du saignement constituant un élément d'orientation majeur, le « **CHARTS instrument** »^[10] publié en 2017 définit la manière de localiser les hématomes selon leur épicode. On différenciera ainsi les hématomes lobaires, profonds et sous tentoriels ou de topographie incertaine.

La classification STAndards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE)^[11] parue en 2013 a permis d'uniformiser les termes et définitions utilisés en imagerie pour caractériser les anomalies visibles en IRM retrouvées dans les maladies des petits vaisseaux (MPV). Elle suggérait également des normes minimales pour l'acquisition et l'analyse des images et convenait de normes pour la présentation scientifique des changements liés aux MPV.

Les critères de Boston 2.0^[12] proposés en 2022 ont permis d'accroître la sensibilité du diagnostic d'AAC chez les patients de plus de 50 ans, tout en gardant une excellente sensibilité (95% pour les formes probables). Ils intègrent des données d'imagerie (localisation lobaire et présence d'au moins 2 manifestations hémorragiques parmi HIC, microsaignement, sidérose corticale superficielle et hémorragie sous-arachnoïdienne, et marqueurs de microangiopathie) et la présentation clinique (accident ischémique transitoire, troubles cognitifs ou démence). Une des études de validation a montré la meilleure performance de ces critères chez les patients symptomatiques.

Tableau 1: Bilan initial chez les patients atteints d'une hémorragie intracérébrale

Table 3. Initial History, Physical Examination and Laboratory Workup in Patients With ICH

Assessment type	Comments
History	
Time of symptom onset (or time patient was last normal)	
Symptoms	Headache Thunderclap: Aneurysm, RCVS, some instances of CVST Slower onset: Mass lesion, some instances of CVST, ischemic stroke with hemorrhagic transformation Focal neurologic deficits Seizures Decreased level of consciousness
Vascular risk factors	Ischemic stroke Prior ICH Hypertension (Section 9.1.2) Hyperlipidemia Diabetes Metabolic syndrome Imaging biomarkers (eg, cerebral microbleeds; Section 9.1.1)
Medications	Antithrombotics: Anticoagulants (Section 5.2.1), thrombolytics, antiplatelet agents (Section 5.2.2), NSAIDs (9.1.4), dose and time of last ingestion Vasoconstrictive agents (associated with RCVS): Triptans, SSRIs (Section 8.2), decongestants, stimulants, phentermine, sympathomimetic drugs Antihypertensives (as a marker of chronic hypertension) Estrogen-containing oral contraceptives (hemorrhage attributable to CVST)
Cognitive impairment or dementia	Associated with (but not specific for) amyloid angiopathy
Substance use (Section 9.1.5)	Smoking Alcohol use Marijuana (associated with RCVS) Sympathomimetic drugs (amphetamines, methamphetamines, cocaine)
Liver disease, uremia, malignancy, and hematologic disorders	May be associated with coagulopathy
Physical examination	
Vital signs	Including assessment of airway, breathing, circulation
A general physical examination focusing on the head, heart, lungs, abdomen, and extremities	
A focused neurological examination	A structured examination (such as the NIHSS) can be completed in minutes and provides a quantification that allows easy communication of the severity of the event to other caregivers. GCS is relevant to patients with impaired level of consciousness.
Serum and urine tests	
Complete blood count, blood urea nitrogen and creatinine, liver function tests, glucose, inflammatory markers (ESR and/or CRP)	Anemia is associated with poor outcomes and hemorrhagic expansion. ^{73,74} Thrombocytopenia is associated with increased mortality. ⁷⁵ Acute kidney injury and hyperglycemia are associated with worse outcomes and mortality. ^{68-71,76-81} Inflammatory markers are associated with infective endocarditis. ⁸² GFR influences clearance of DOACs. ⁸³
Prothrombin time (with INR) and an activated partial thromboplastin time, specific tests for DOACs when appropriate	Anticoagulant-related hemorrhages are associated with an increased hematoma volume, greater volume and time interval of expansion, and increased morbidity and mortality. ⁸⁴⁻⁸⁶ Specific tests for DOACs (including dilute thrombin time, anti-Xa activity) may be useful for considering reanticoagulation. ⁸⁷
Cardiac-specific troponin and ECG	Elevated troponin levels are associated with increased mortality. Signs of left ventricular hypertrophy and other abnormalities on ECG can identify chronic hypertension, myocardial ischemia, or prior cardiac injury.
Urine toxicology screen	Cocaine and other sympathomimetic drugs are associated with ICH.
Pregnancy test in a woman of childbearing age	Peripartum angiopathy, eclampsia, HELLP syndrome, and sinus venous thrombosis can cause ICH in pregnant women.

CRP indicates C-reactive protein; CVST, cerebral venous sinus thrombosis; DOAC, direct oral anticoagulant; ECG, electrocardiogram; ESR, erythrocyte sedimentation rate; GCS, Glasgow Coma Scale; GFR, glomerular filtration rate; HELLP, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; ICH, intracerebral hemorrhage; INR, international normalized ratio; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RCVS, reversible cerebral vasoconstriction syndrome; and SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

Éléments issus de l'interrogatoire, de l'examen physique et du bilan biologique, nécessaires dans un contexte d'hémorragie intracérébrale (d'après Greenberg et al.^[5])

Outils d'aide au diagnostic de cause macro-vasculaire structurale

Une étude multicentrique prospective menée aux Pays-Bas entre 2008 et 2014 par Van Asch et al. dans une population présélectionnée (les moins de 70 ans) a permis d'établir le rendement des différents examens pour la détection d'une cause macro-vasculaire à l'HIC. Ce travail a contribué à hiérarchiser et rationaliser les explorations vasculaires. L'angiographie par tomodensitométrie identifiait près des trois-quarts des causes macro-vasculaires et semblait être une investigation initiale appropriée de par son accessibilité, sa rapidité de réalisation et son très faible risque de complication. L'angiographie par IRM présentait une performance très discrètement supérieure, mais permettait toutefois une nettement meilleure identification des cavernomes ou des autres causes secondaires (ex. tumorale). L'angiographie par soustraction numérique était capable de détecter avec une grande précision (chez 23% des patients) de petites causes macrovasculaires non détectées par l'angioscanner (17%).

Des scores ont été élaborés, ayant pour objectif d'établir la probabilité d'une cause macro-vasculaire sous-jacente et ainsi de guider l'exploration vasculaire.

Le score SICH^[13] (« Secondary Intracerebral Hemorrhage Score ») paru en 2010, est basé sur le scanner sans injection et les données cliniques de base du patient. Un score élevé motive la réalisation d'une angiographie par cathéter ou a minima d'un angioscanner (non systématiquement réalisé en phase aiguë dans certains centres). Un score intermédiaire ou un résultat incertain de l'angioscanner motivent la réalisation de l'angiographie par cathéter.

Les scores DIAGRAM^[14] publiés en 2017, sont présentés sous la forme de tableau de prédiction. Ils combinent l'âge du patient, la localisation de l'hématome, la présence de signes de microangiopathie et les données de l'angioscanner lorsque ce dernier est réalisé.

Systèmes de classifications diagnostiques

La classification SMASH-U^[15], parue en 2012, par une revue rétrospective de 1013 cas d'HIC subdivise grâce à des critères prédéfinis, les étiologies en cause vasculaire structurale, cause médicamenteuse, angiopathie amyloïde, maladie systémique, artériosclérose et cause « indéterminée ».

Elle propose une démarche par élimination sous la forme d'un algorithme simple et aisément reproductible. L'analyse de la survie de chaque sous-groupe révélait un pronostic relativement favorable des HIC liées aux lésions macro-vasculaires structurales. À l'inverse, la survie liée aux causes médicamenteuses était la plus faible.

La classification H-ATOMIC^[16] de 2015, comporte 7 familles d'étiologies : l'HTA, l'AAC, les tumeurs, les anticoagulants, les malformations vasculaires et les causes « cryptogéniques et peu fréquentes » (cette dernière famille incluant une longue liste de causes).

Cette classification introduit la notion de « degré de probabilité » (séparant étiologies « certaine », « probable » et « possible ») et considère l'éventuelle association de plusieurs causes. Une étiologie « certaine » unique n'était retrouvée que dans 40% des cas.

L'HTA était responsable, isolément ou en association avec d'autres causes, de l'HIC dans 80,5% des cas (de façon « certaine », « probable » ou « possible »). De par sa facilité d'identification, l'hématome d'origine hypertensive représentait 70,5% des causes « certaines ».

A l'inverse, le diagnostic d'AAC « certaine » est rarement obtenu, nécessitant une confirmation histopathologique (selon les critères de Boston). Ceci explique que l'AAC n'ait été attribuée de façon « certaine » qu'à 0,5% des HIC. Une AAC « possible » ou « probable » était imputée à 31% des HIC.

Cette étude démontre qu'il est difficile d'attribuer l'HIC à une seule cause. Certaines associations fréquentes ont été soulignées, comme celles entre hypertension et anticoagulants ou celle entre HTA ou d'une AAC.

La classification H-ATOMIC est relativement complexe et d'appropriation difficile, nécessitant une familiarisation avec les définitions de chaque catégorie étiologique, son coefficient de concordance inter-observateur est donc moins bon que pour SMASH-U (0,76 contre 0,89)^[17].

La classification CLAS-ICH^[17] plus récente (2023) intègre comme H-ATOMIC un degré de probabilité, autorisant l'association de plusieurs étiologies. Elle suit un raisonnement analogue à celui de la classification ASCOD de l'AVC ischémique et se base sur des marqueurs validés et actualisés de neuroimagerie (STRIVE, critères de Boston 2.0...).

Elle met l'accent sur les MPV et subdivise les causes en athérosclérose, AAC, « microangiopathie mixte », « autre microangiopathie » et « causes secondaires ».

Elle supprime le sous-type « cryptogénique » qui laisse supposer qu'aucune cause ne sous-tend l'hémorragie. Elle supprime également les anticoagulants des causes d'HIC, les considérant comme un facteur de risque.

Cette classification a pour avantage une utilisation facile et rapide et un bon coefficient inter-observateur. Toutefois, elle pêche par son manque d'éléments d'orientation vers les multiples causes secondaires.

Rationnel de notre travail

L'ensemble des classifications citées ci-dessus se recoupent et mettent l'accent sur les causes primaires d'HIC et sur les causes secondaires les plus fréquentes. Les causes rares sont généralement simplement évoquées et leur méconnaissance risque de conduire à un raisonnement simplificateur voire, dans le pire des cas, à un diagnostic erroné.

A l'opposé de ces travaux, la majorité des publications scientifiques (qu'il s'agisse de présentations de cas ou de revues de la littérature) n'offrent qu'une vision parcellaire de l'ensemble des causes, en se focalisant sur l'une d'entre elles. Pour être utilisables par le praticien, sans risquer d'entraîner un « raisonnement tunnelier » avec négligence des causes alternatives, il est nécessaire que les données de ces publications à focalisation étroite puissent être remises en perspective dans le schéma d'ensemble des causes.

De la même manière, une recherche bibliographique influencée par l'expérience clinique de l'investigateur risque d'induire un biais de confirmation.

En pratique clinique, il n'est pas rare que les causes fréquentes soient éliminées ou que les éléments en faveur de ces étiologies ne soient pas assez probants. Il est alors important d'envisager l'ensemble des causes secondaires, or, il n'existe pas à ce jour de revue exhaustive des causes inhabituelles d'HIC.

C'est suite à ce constat que nous avons soumis en mai 2023 une proposition de revue narrative de la littérature « Causes inhabituelles d'hémorragie intracérébrale non traumatique » au journal STROKE (*Voir Figure 2, page 27*).

Une première étape de recherche bibliographique nous a permis de classer les étiologies puis de définir un plan. Nous avons ensuite contacté des experts internationaux avec lesquels nous avons collaboré à la rédaction des différentes parties du présent document.

L'objectif de notre travail était de dresser un panorama des causes inhabituelles d'HIC sous l'angle d'une démarche diagnostique pratique, sans négliger les présentations atypiques éventuelles des causes les plus fréquentes.

Nous espérons améliorer l'efficacité de la phase diagnostique initiale et ainsi le pronostic grâce à une prise en charge plus rapidement adaptée.

Figure 2: Invitation à rédiger une revue narrative pour le journal Stroke suite à notre sollicitation

MS No.: STROKE/2023/043917

Title: Uncommon causes of non-traumatic intracerebral hemorrhage

Dear Dr. Boulouis,

We would like to invite you to prepare a Topical Review for Stroke on "Uncommon causes of non-traumatic intracerebral hemorrhage."

You may modify the title as needed and may change the corresponding author and author order as you see fit.

Please provide a key figure that summarizes the take home message in a visual way.

Please note that the journal will waive the page charges for 6,000-8,000 words (inclusive of the title page, unstructured abstract, text, references, tables and figure legends--about 8 printed pages) and 1 color figure. The authors will be responsible for any page charges--including the over word fee--for text that is over the 8,000-word limit and any additional color figure charges. We can be flexible about the word count; please contact the editorial office before submitting the paper if you are significantly over the limit.

Please inform us if you have recently submitted, or plan to submit to other journals, review articles with similar or overlapping content. We will make every effort to ensure a prompt and fair evaluation of your paper. Our policy is that all articles in Stroke undergo review, and we are, therefore, unable to guarantee publication of your manuscript. We thank you in advance for your important and timely contribution to Stroke. Please review the instructions for authors prior to submitting your manuscript, particularly with regard to the requirements for title page information, disclosure statement, and reference formatting.

Please submit your invited manuscript with tracking number STROKE/2023/043917 by October 1, 2023. If you are unable to submit the manuscript on schedule, please contact the editorial office. We will be happy to arrange a new due date.

Sincerely,

Pamela Lepkowski

UNCOMMON CAUSES OF INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

Introduction

Non-traumatic intracerebral hemorrhage (ICH) is an important health issue representing around 25% of incident strokes^[3]. It is responsible for considerable morbi-mortality.^[18] ICH primarily affects elderly individuals, in whom the etiology is dominated by arteriolosclerosis, which is mostly attributable to hypertension (HTN), and sporadic cerebral amyloid angiopathy (CAA). Amongst means for improving outcome in patients with ICH, the swift identification and treatment of secondary causes can play an important role. The etiological work up is indeed of direct clinical relevance to help guide effective clinical management, influence prognostic information, and refine secondary bleeding prevention strategies.

Several etiologic classification approaches have been proposed. For example, the SMASH-U^[15] scheme proposes a diagnostic algorithm based on successive elimination, while the H-ATOMIC^[16] or, more recently, CLAS-ICH^[9] studies consider the potential association of several etiologies with probability rates. These systems mainly serve the purpose of comparing patient groups across diverse studies and creating a research standard. As such, they often don't assist in clinical decision-making or in classifying the more infrequent causes.

In certain situations, the frequent causes for non-traumatic ICH are either not evident or have been ruled out by an adequate work-up, raising suspicion for a rarer underlying causative disease.^[9] Similarly a rare etiology of ICH can be suspected in patients with atypical presentation, past medical history, or imaging findings.

In this review, we provide an overview of rarer causes of ICH, atypical presentations of frequent causes, and a practical framework for their identification and work-up.

Etiological work-up for intracerebral hemorrhage

General principles and rationale

ICH can result from various etiologies including most notably hypertension related deep perforator arteriopathy, CAA, vascular malformations, tumors, coagulopathy, and certain medications.

The ICH work-up is a systematic sequential process that integrates clinical evaluations, laboratory testing, and neuroimaging data.^[19] The preliminary evaluation should encompass a thorough history and physical examination, emphasizing risk factors like hypertension, antithrombotic therapies, substance misuse, and clinical manifestations. Standard laboratory tests often include complete blood counts, coagulation profiles, inflammatory markers, and,

when necessary, urine assays. Neuroimaging with CT and/or MRI allows to localize the hemorrhage, gauge its extent, and identify potential underlying structural abnormalities.^[19] In younger patients, or those without a past history of high blood pressure and non-revealing initial scans, a catheter angiogram might be pursued to exclude macrovascular etiologies. The decision to undertake further etiological tests is tailored to the patient's specific presentation and context.

Suspecting an uncommon cause of ICH

Patients' medical histories and clinical presentations can unveil key indicators for the swift identification of ICH's atypical causes. One prominent, albeit evident, clue is a younger age. Etiologies in younger individuals differ significantly from older patients, predominantly showing reduced rates of arteriolosclerosis and amyloid angiopathy.

While many report headaches during ICH's acute phase irrespective of the root cause, a 'thunderclap' headache should act as a clinical red flag. It is suggestive of a reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) diagnosis, particularly if patients report multiple headache episodes.^[20] A sudden, intense headache can also hint at an aneurysmal rupture or mark the debut of clinical expression of a cerebral venous thrombosis (CVT). Persistent headaches, spanning months, or preceding cognitive decline and focal neurological deficits, may indicate CNS angiitis, or malignancy.^[21]

Fever is another major red flag that might precede or coexist with acute ICH in the setting of CNS infections, systemic angiitis with CNS involvement and infective endocarditis.

A medical history of active malignancy in patients with ICH should also prompt further investigations. (See Table 2, p 51)

Uncommon presentations of conditions commonly causing ICH

Atypical presentations of ICH, originating primarily from sporadic small vessel diseases, can sometimes challenge the diagnostic prowess of clinicians. These presentations often demand a nuanced approach, diverging from the straightforward identification process generally adopted in the right clinical contexts. A prevalent pattern-recognition approach, based largely on brain MRI results, can sometimes lead to oversimplification and, on rare occasions, misdiagnosis, particularly when small vessel pathology exhibits unusual manifestations.

For instance, the sporadic CAA-related ICH in the elderly, typically identified by lobar patterns and the presence of CMBs in expected brain regions, allows for a quick "spot diagnosis" following the Boston criteria. However, CAA can, on occasions, manifest unusually - being highly asymmetric, affecting a single hemisphere or lobe,^[22] or presenting with multiple synchronous lobar ICH that might resemble metastatic lesions^[23].

Diagnosis becomes particularly challenging in elderly patients showcasing a combination of both lobar and deep hemorrhages, making the identification of the primary small vessel pathology complex. Utilizing additional small vessel disease markers in these cases can guide clinicians to decipher the predominant SVD ^[11,12]. Moreover, an in-depth understanding of the Boston criteria and the entire spectrum of SVD markers proves beneficial. Furthermore, employing amyloid PET and/or CSF neurodegeneration markers, particularly in suspected CAA cases, is advised, preferably in consultation with specialized high volume CAA centers. In cases of significant diagnostic uncertainty, a brain biopsy, although invasive, remains the gold standard, offering direct histopathological evidence and potentially influencing clinical management and outcomes significantly.

Practical work-up of uncommon causes of ICH

Lesions identified on parenchymal imaging

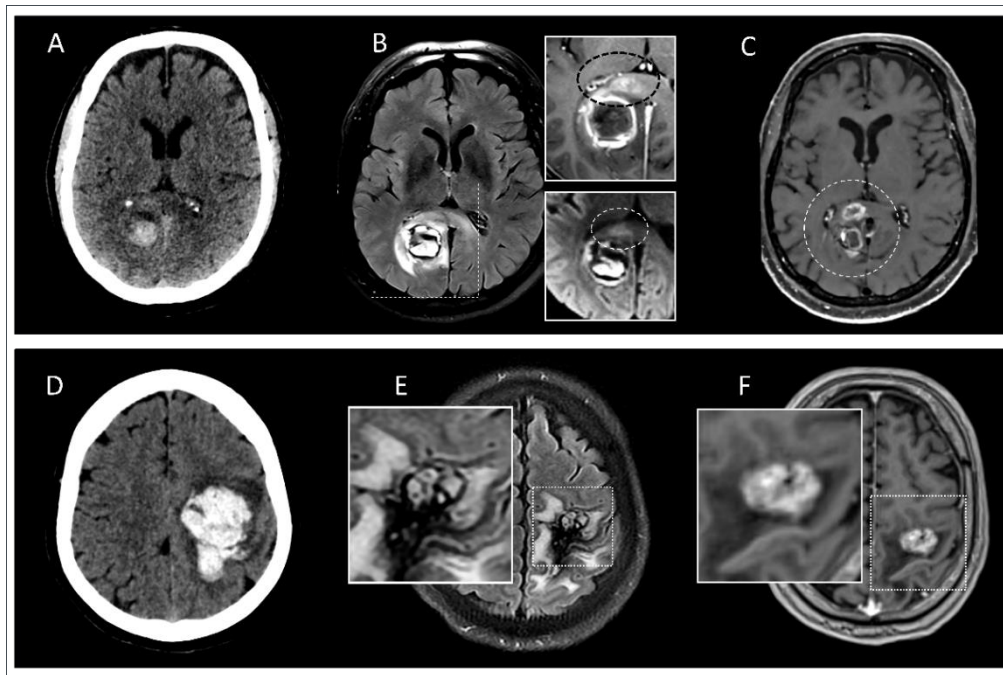
Malignancy

Fast growing and highly vascularized neoplasms with fragile vascular architecture are prone to ICH ^[24], and constitute approximately 3% of ICH. ^[25] Only a small proportion of ITH are inaugural to the diagnosis of malignancy making the diagnosis more challenging in such cases. On initial imaging, vasogenic edema ^[26] that is out of proportion is a suspect feature of underlying malignancy, especially if it is present in the first hours following onset (suggesting that it was present before ICH occurrence). Practically, vasogenic edema-to-mean-hematoma diameter ratios greater than 100% presents a PPV of 71% for a malignancy (and a ratio greater than 150% a PPV of 100%) ^[26]. Contrast enhanced imaging on CT or MRI can identify tumoral focal enhancement.

Metastases account for the majority of intraparenchymal solid tumors, with intratumoral hemorrhage within these metastases frequently reported ^[27], notably in cases of melanoma, renal cell, and breast and lung cancers. While prostate cancer rarely metastasizes to the brain, it makes up for a significant portion of cancer-related ICH ^[28]. Less common malignancies, such as thyroid cancer, hepatocellular carcinoma, and choriocarcinoma, are infrequent sources of brain metastases but exhibit an elevated propensity for bleeding when present in the brain.

Among primary tumors, glioblastoma multiforme is the most associated with ICH regarding its incidence but also its neo angiogenesis and highly invasive and destructive behavior. (See Figure 3, page 31). Low grade anaplastic oligodendroglioma, less frequent, contains highly hemorrhagic fragile retiform capillaries causing ITH. ITH causing ICH has been reported anecdotally in extra-axial tumors such as meningioma.

Figure 3: Malignancy



Legend: 61-year-old male presenting with a deep occipital hematoma (A). An axial MRI slice taken 10 days after the onset demonstrates atypical edema extending to the corpus callosum's splenium, crossing the midline (B), with focal enhancement (dotted black circle) and restricted diffusion (dotted white circle). An MRI conducted at 3 months shows an enhancing multispot lesion (C). Stereotactic biopsy revealed a Glioblastoma.

62-year-old male presenting with a fronto-parietal superficial intraparenchymal hematoma (D). Axial slice MRI performed three months later identified an underlying tumor with vasogenic edema (E) and intense gadolinium uptake (F), which turned out to be a renal carcinoma metastasis.

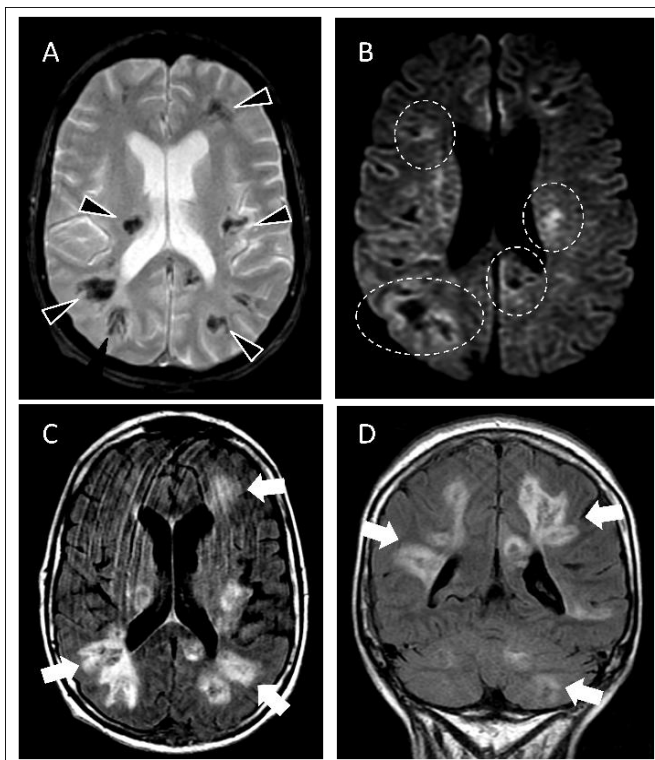


Figure 4: Disseminated intravascular lymphoma

Legend: A 62-year-old female presenting with mild, progressively worsening headache, altered consciousness, and behavior changes. MRI shows multiple areas of hemorrhagic necrosis with susceptibility artifacts (A), as well as multifocal cytotoxic edema (indicated by dotted white circles) on diffusion-weighted imaging (B), corresponding to scattered tumefactive FLAIR hyperintensities (C and D). While Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis was initially suspected, a biopsy revealed diffuse B-cell lymphoma.

A few cases of primary central nervous system lymphoma (PCNSL) presenting with intratumoral ICH were reported but also hemorrhagic disseminated intravascular lymphoma^[29,30] (See Figure 4, page 31). Hematological malignancies can also lead to ICH through coagulopathy or leucostasis.^[28] In these scenarios, ICH are typically multiple and overt anomalies are present on initial blood samples.

Infectious causes

Infectious diseases share common mechanisms that can cause neurovascular complications (both ischemic and hemorrhagic)^[31]. The occurrence of ICH accompanied by sepsis signs should alert to a possible infectious etiology and prompt further investigation for indicative biological and imaging signs.

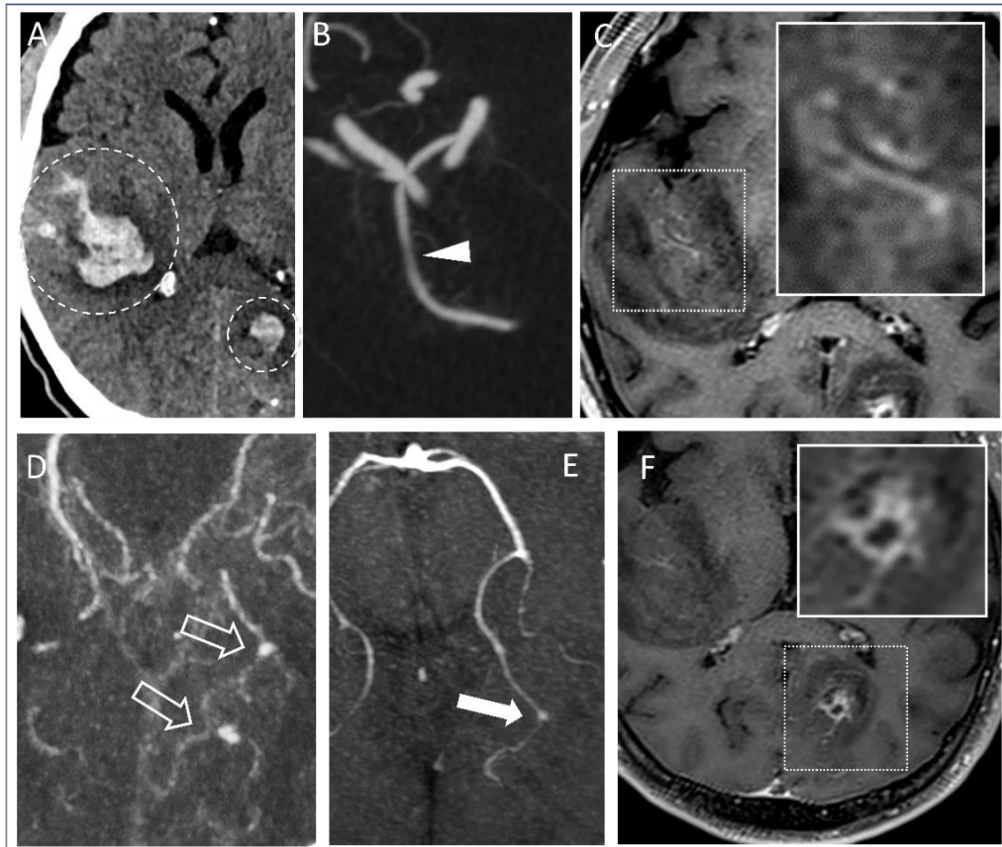
On imaging, there can be hints of an underlying infectious cause that are specific to the etiology and should be searched based upon clinical-biological suspicion.

In bacterial endocarditis, neurological involvement represents the most frequent extra-cardiac complication, with ICH being the second most common neurological complications after ischemia^[32]. If a brain hematoma is discovered, the presence of general condition alteration, new heart murmur, or unexplained fever should raise suspicion of endocarditis and prompt a comprehensive clinical, imaging and biological examination. Parenchymal imaging may reveal suggestive signs: mainly acute or subacute ischemia in FLAIR and diffusion, microbleeds on blood sensitive sequences, hemorrhagic stroke areas (HSA) defined by expansive lesions with central restriction, as well as brain abscesses. Vascular irregularities and parietal enhancement can be found, suggestive of vasculitis. Time-of-flight and contrast-enhanced T1 MRI or CT angiography show equivalent sensitivity in detecting mycotic aneurysms (See Figure 5, page 33).

Some fungal (e.g, aspergillosis) or parasitic (e.g, toxoplasmosis), occasionally multifocal, can manifest as macrohemorrhagic changes^[33] (See Figure 6, page 33).

Bacterial meningitis is typically linked to ischemic complications, but has been linked to ICH in 1,9% of cases in a cohort of 2306 patients^[34]. Lobar location of the hematoma is the most prevalent and two or more hematomas are found in half of the patients^[34]. Imaging can reveal meningeal thickening and enhancement, and sometimes ventriculitis visible on T1 and FLAIR sequences after gadolinium injection. Vascular irregularities suggesting an underlying vasculitis can be found in a few patients^[34] but in autopsy series, most hemorrhages were found in non vasculitic areas. Massive clotting hypothetically may result in the local depletion of coagulation factors, which together with microvascular damage, vasculitis and cerebral infarction, might induce cerebral hemorrhages.^[31] Finally, parenchymal aggression through viral encephalitis can also cause ICH. Herpes Simplex Virus (HSV1 primarily and HSV2) accounts for 50 to 70% of the identified pathogens among cases of acute viral encephalitis^[35].

Figure 5: Infectious endocarditis



Legend: A 53-year-old patient with fever and fatigue, leading to the discovery of infectious endocarditis. Frontoparietal intracerebral hemorrhage with substantial subarachnoid hemorrhage and coexisting acute occipital hematoma (A). Stenosis (white arrowhead) of the M2 segment of the middle cerebral artery (B), exhibiting wall enhancement (C), passing through the hematoma. CT Angiography (D) and MR Angiography (E) showing arterial irregularities with mycotic aneurysms (arrows). Mycotic aneurysm also presents parietal enhancement (F), within the smaller occipital hematoma.

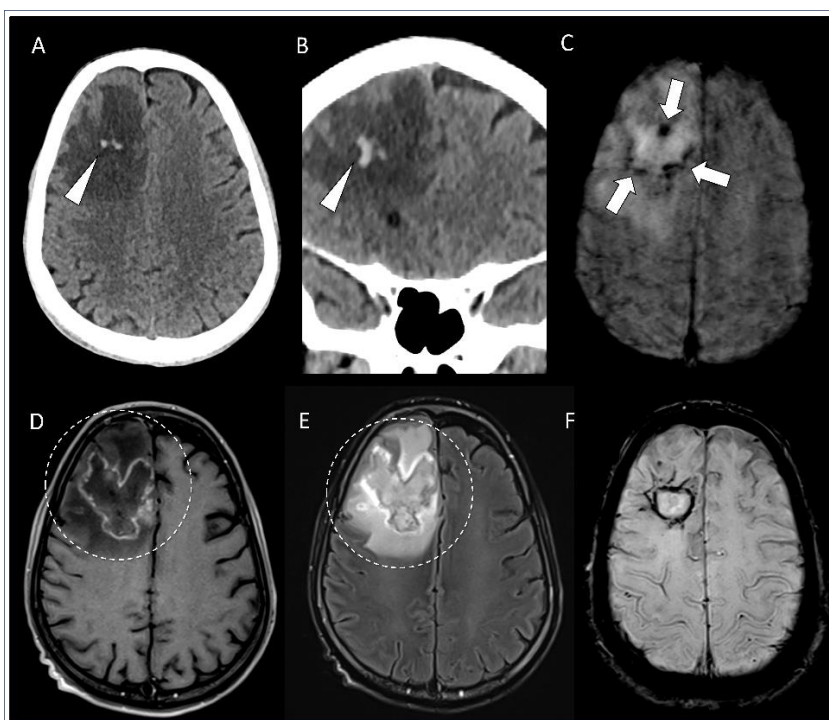
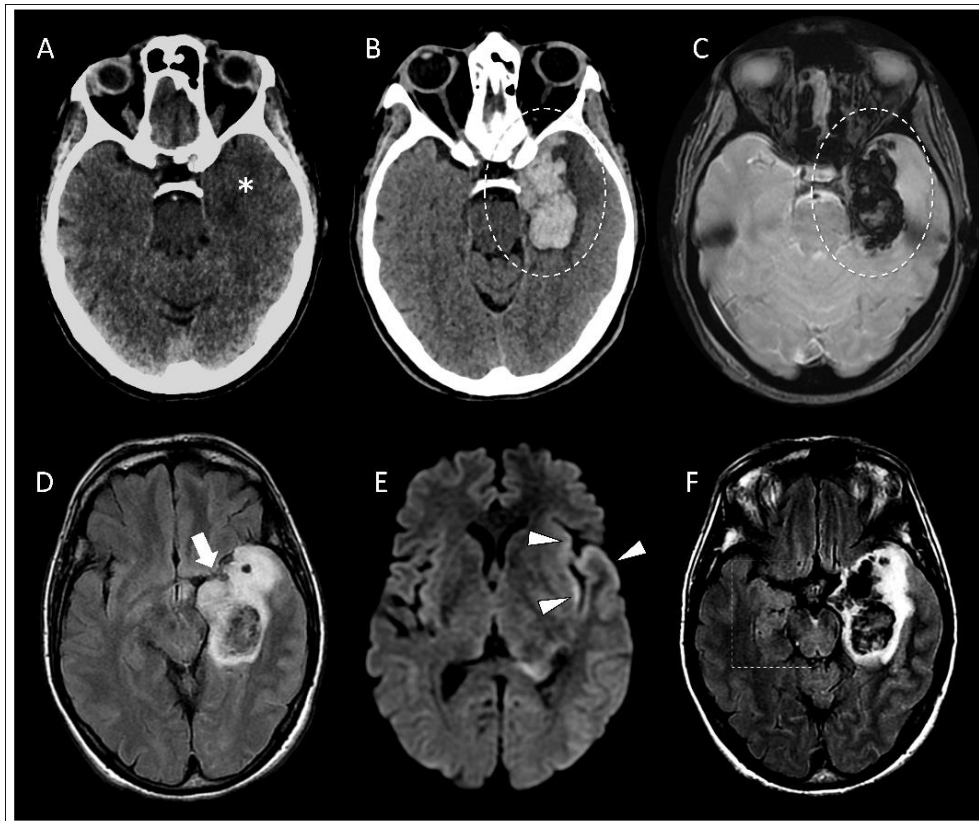


Figure 6: Aspergillus abscess

Legend: A 60-year-old immuno-compromised patient hospitalized for pulmonary aspergillosis, presenting with fever and headaches for several days. The CT scan shows a tiny right frontal intracerebral hemorrhage associated with significant vasogenic edema (A in axial section, B in coronal section). An MRI performed 2 days later reveals, on the susceptibility-weighted sequence (C), an expansive lesion surrounded by hemorrhagic changes (white arrows) with thickened (D) and enhanced (E) walls. A follow-up MRI performed 7 days later confirms the presence of an abscess (F).

Exceptionally (2.7% according to Modi et al.)^[36], it may progress to a hemorrhagic form (See *Figure 7, page 34*), which usually occurs after hospital admission and is often manifested only by a lack of clinical improvement. The imaging typically reveals cytotoxic edema asymmetrically involving one or both temporal lobes in FLAIR and diffusion sequences, with possible parenchymal enhancement.

Figure 7: Herpes simplex virus



Legend: A 62-year-old female presenting subacute-onset aphasia, febrile confusion and left side paresis. Initial head CT (A) showed temporal lobe edematous hypodensity (). A repeat CT after 2 days reveals a large intraparenchymal hematoma (B). Additional MRI depicts the hematoma on axial slice susceptibility imaging (C), associated with significant surrounding edema (white arrow, D) involving context and diffusion imaging (white arrowheads, E). Controlateral internal temporal subtle tumefactive involvement (dotted square, F).*

Acute inflammatory processes

CNS Vasculitides

In the evaluation of rare causes of intracerebral hemorrhage (ICH), CNS vasculitides stand as a critical category of inflammatory disorders. These conditions are characterized by the inflammation of vessel walls leading to various destructive changes that can cause blood to extravasate. Diagnosing "CNS vasculitis" often relies on parenchymal imaging data, as well as vessel wall imaging. In smaller vessel insults, patients bear clinical and radiological profiles

resembling nonspecific meningoencephalitis, that can showcase elements that include ICH and white matter abnormalities, often without identifiable signs of vascular wall inflammation on imaging.

Varicella-zoster virus (VZV) vasculitis is the most common viral vasculitis, and a major cause for ischemic stroke in children. It has been reported to be associated with ICH in very rare instances^[37]. Invasive fungal infections (e.g., aspergillus, mucor) can cause CNS vasculitis due to their antiinvasive nature^[38], that can lead to massive subarachnoid hemorrhage, and occasionally ICH.

Medium and large vessel vasculitides have been associated with ICH in rare instances, typically through aneurysm development. ANCA-associated vasculitides, display limited CNS involvement, with ischemic strokes being more common than ICH.

Variable vessel vasculitis with CNS involvement is dominated by Behcet's disease ^[39]. Cerebral venous sinus thrombosis (CVST) is present in 12-20% of cases, causing lobar hemorrhage and is by far the most frequent risk factor for ICH in these patients.

Primary Angiitis of the Central Nervous System

PACNS is a transmural vasculitis mostly of medium-sized and small arteries of the neuraxis. Imaging can reveal parenchymal non-specific abnormalities which combine ischemic events (in half of patients), subcortical white matter hyperintensities, cerebral microbleeds (CMBs), and possibly parenchymal enhancement. Hemorrhagic manifestations can sometimes be the initial symptoms (*See Figure 8, page 36*) and are found in 63.6% of cases, with 84% of them being intracerebral hemorrhages (ICH)^[40]. If the clinical and radiological features of PACNS often allow differentiation from RCVS upon patient admission and MRI, the presence of ICH makes the distinction more challenging, raising questions about the presence of an atypical or severe form of RCVS associated with parenchymal abnormalities and a possible overlap with PRES.

CAA related inflammation and Amyloid- β -related angiitis (ABRA)

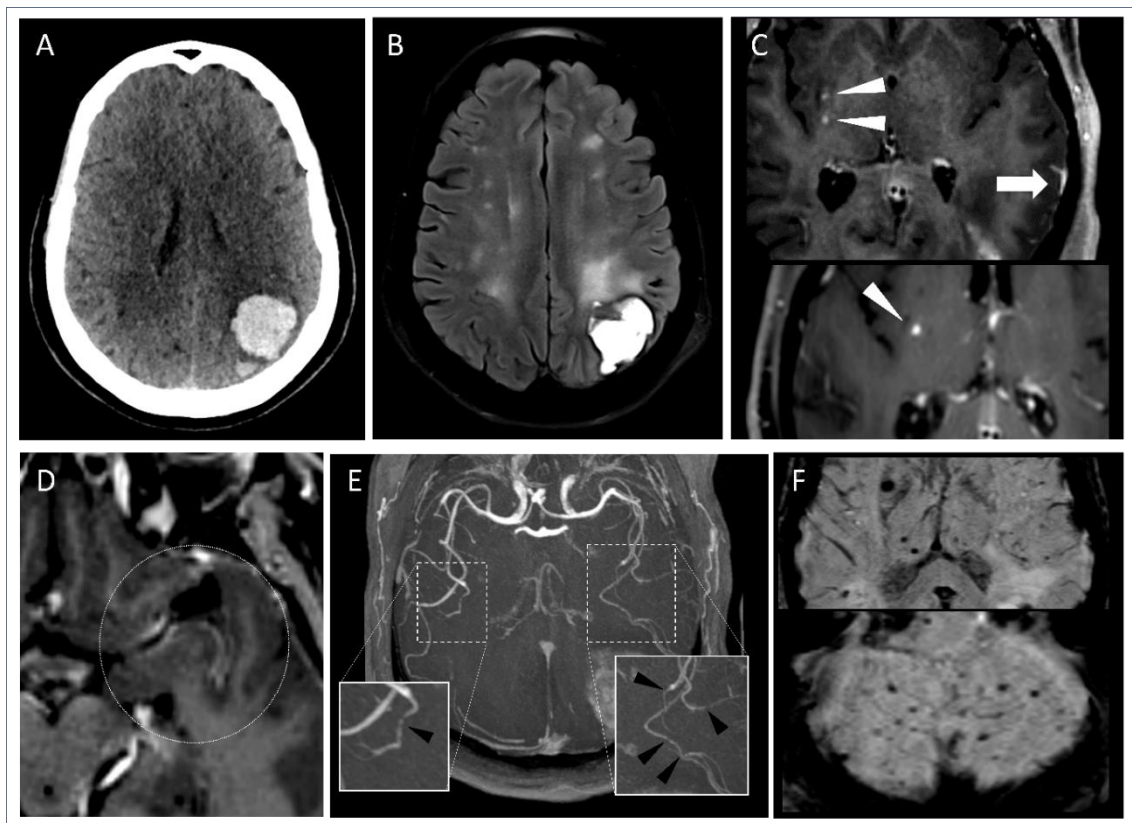
CAA-related inflammation (CAA-ri), characterized by perivascularitis without vasculitis. In CAA-ri cerebral angiogram shows no abnormalities. On MRI are CMBs, cSS and occasionally ICH. CAA-ri differs from CAA by the prominence of asymmetric vasogenic edema within the white matter that is absent in CAA. Meningeal enhancement is common, but there is typically no parenchymal enhancement^[41]. Amyloid- β -related angiitis (ABRA) is characterized by an inflammatory infiltrate towards amyloid- β deposits in the vessel walls and has a more acute onset than CAA. In a patient treated for Alzheimer's disease with amyloid-modifying therapies (e.g., Aducanumab), radiological abnormalities similar to CAA-ri may appear and are referred to as amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).

Demyelinating diseases

Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis (AHLE) and Acute Necrotizing Encephalitis (ANE) are rare acutely demyelinating conditions. AHLE is an acute post-infectious inflammatory brain disease considered a severe form of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)^[42]. Unlike ADEM which touches mostly a pediatric population, AHLE mostly occurs in young adults with a male predominance^[43]. In AHLE, patients initially present with mild neurologic deficits followed by a fulminant neurologic deterioration that often leads to coma/death in about one week from the time of onset^[43]. ANE, a post-infectious inflammatory condition that occurs a few days after a viral infection (primarily influenza and parainfluenza^[43]) is characterized by symmetric micro-hemorrhagic necrosis centered on the thalami, without macroscopic hematoma.

During COVID-19 pandemic several cases have been reported presenting with more hemorrhagic forms of AHLE in comparison with the typical forms of the pre-COVID era. ^[44]

Figure 8: Primary Angiitis of the Central Nervous System

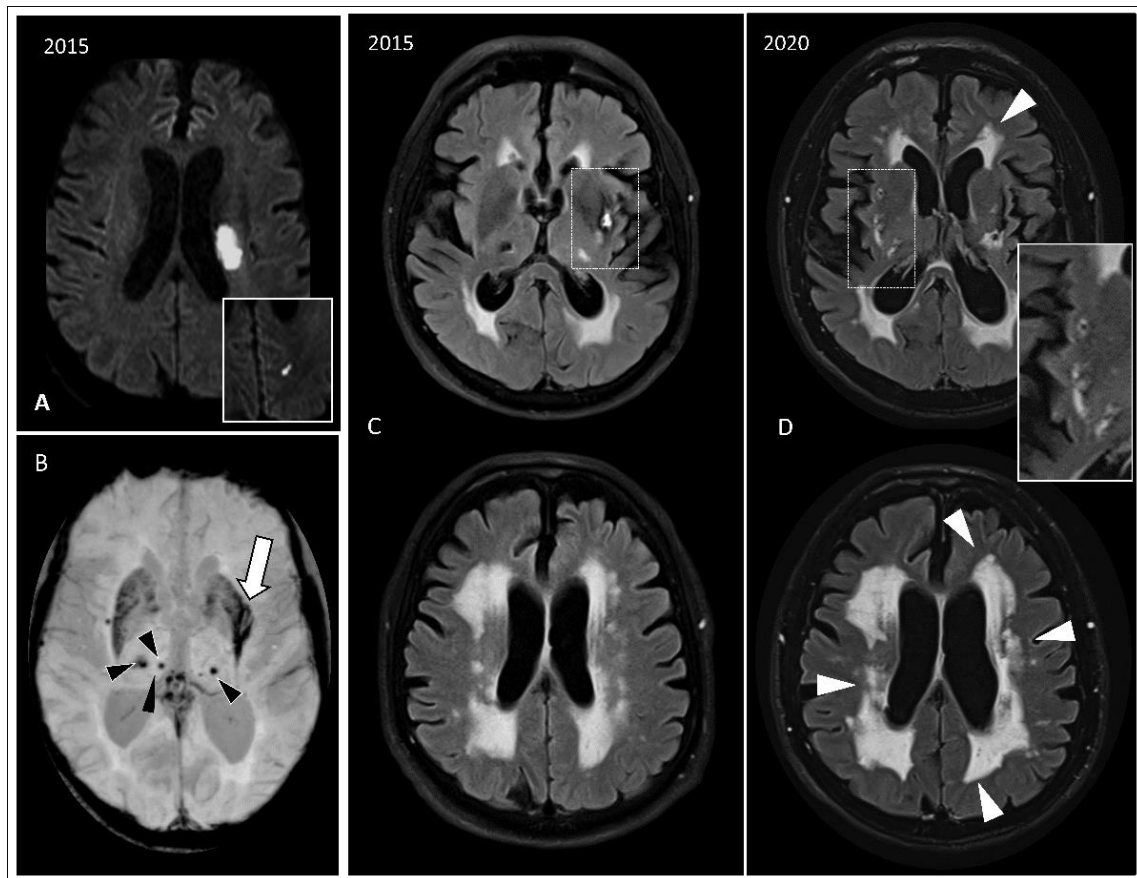


Legend: A 57-year-old female presenting diffuse mild headache and blurry vision. Axial slice CT shows a lobar parietal hematoma (A). Axial slice of MRI demonstrates diffuse bilateral white matter hyperintensities (B), multifocal punctate parenchymal (white arrowheads) and leptomeningeal enhancements (C, white arrow). MRI shows parietal arterial enhancement (D) and multiple distal narrowings on MR Angiography (E, black arrowheads). Susceptibility imaging presents supra and infra tentorial cerebral microbleeds. The whole radiologic pattern was indicative of vasculitis. The final diagnosis was that of Primary angiitis. Symptoms partially recovered after initiation of corticosteroids.

Genetic causes

Non-traumatic ICH has been reported in all monogenic neurovascular disorders. CSVD is the most common. In CSVD, stroke is exceptionally the first manifestation, so an undiagnosed genetic CSVD is unlikely in adult patients with ICH, especially in the absence of at least moderate white matter abnormalities or lacunes. CADASIL is the most common monogenic form and may be responsible for ICH mainly in Asian patients^[45] It is characterized clinically by early-onset dementia, major mood disorders and migraines with aura. WMHs of the temporal lobes and superior frontal gyri are often seen^[46], but none are specific (See Figure 9, page 37). The MRI pattern of WMH in the exceptional CARASIL phenotype appears similar to CADASIL, and clinical features such as early alopecia or spondylosis can help in orienting the diagnosis. The profile of the more frequent heterozygous HTRA1 mutations more closely resembles sporadic forms in the elderly, with a presumably high frequency of numerous dilated perivascular spaces in the basal ganglia “état criblé”.

Figure 9: CADASIL



Legend: A 50-year-old male with a personal history of migraines, mild cognitive impairment, and a stroke in his 42-year-old brother. Axial slice MRI reveals bifocal acute ischemia on diffusion WI (A) with coexisting deep microbleeds (B, black arrowheads) on SWI and a subacute macrohemorrhage in the right putamen (white arrow on B, dotted square on C). FLAIR-WI study shows severe diffuse subcortical white matter hyperintensities (C), rapidly progressing (white arrowheads) after 5 years, with external capsule involvement (D) and diffuse cortical and subcortical enlargement. Genetic testing revealed a mutation in the NOTCH3 gene, consistent with CADASIL

The presence of a porencephalic cavity close to the lateral ventricles is a clue to COL4A1/A2 mutations, as well as the coexistence of intracranial aneurysms or dolichoectasia^[47]. In these patients, WMH pattern is less specific. The presence of calcifications and cysts should prompt a search for SNORD118 mutations^[48]. New phenotypes, such as CARASAL or LAMB1 disorders, have been identified too recently to highlight specific patterns. The association of CSVD and large vessel alterations should prompt a search for GLA mutations (Fabry disease), especially in patients with suggestive clinical (acroparesthesia, hypoacusia, gastrointestinal disorders or cornea verticillata...) or imaging (Pulvinar sign on T1w sequences) signs. Finally, in the presence of Moya-Moya type manifestations, exceptional Mandelkern forms may be suspected in the presence of severe syndromic manifestations^[49]. As a general rule, the specificity of brain imaging aspects for the diagnosis of monogenic neurovascular disorders is increasingly considered to be low and likely more so in the context of ICH, so that generic approaches, such as paneling rather than targeting, should be preferred in the presence of suggestive signs.

Familial forms of CAA

There are several rare genetic mutations that cause familial CAA, mostly but not exclusively located in the APP gene. These often-autosomal dominant forms of CAA have a similar clinical and radiological manifestation compared with sporadic CAA, except they generally present at an earlier age and follow an accelerated disease course. The phenotype is quite heterogeneous even in individuals with the same mutation, therefore the age of onset can differ considerably.^[50] Radiological features cannot sufficiently differentiate between sporadic and familial forms of CAA. Genetic testing should be considered in all ICH patients who have a family history of hemorrhage or dementia, especially when they are below the age of 50. When patients however lack such a family history and fulfill the Boston criteria 2.0, standard genetic testing is not recommended as these highly-penetrant mutations are very unlikely to be found in patients with sporadic CAA.^[51]

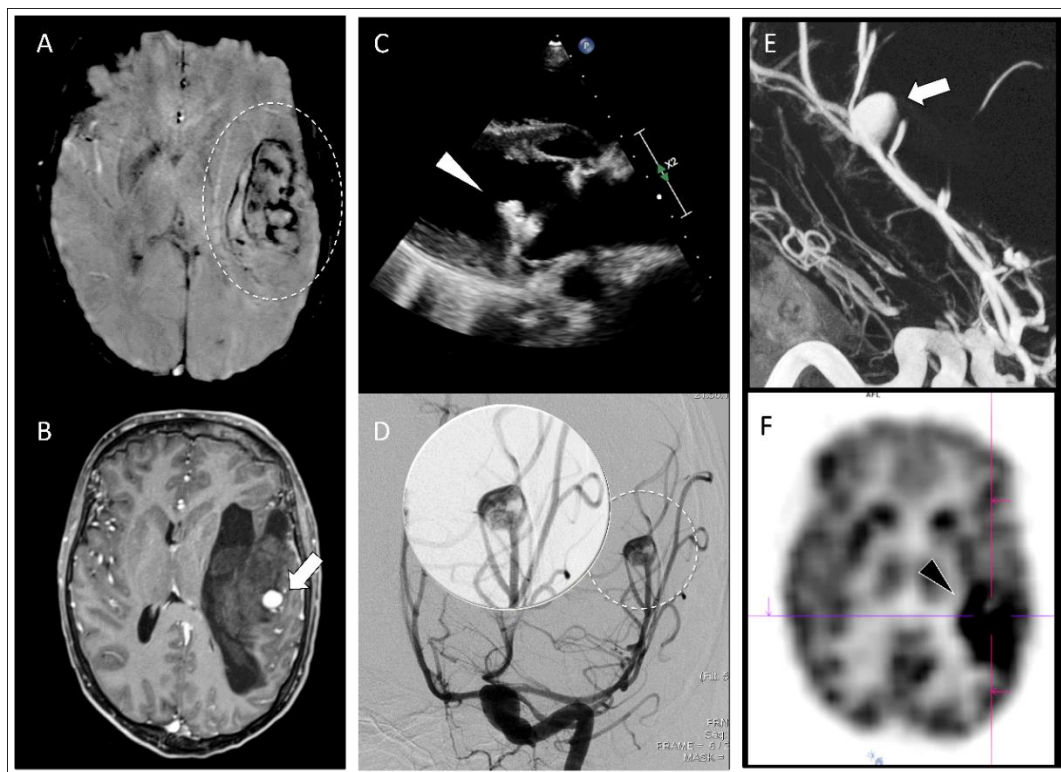
Focus on vascular imaging

Vascular imaging is at the cornerstone of ICH work up.^[19] About 20% of young patients with non-traumatic intracerebral hemorrhage (ICH) have a macrovascular origin^[14], due to common conditions that include arteriovenous shunts (AVM) and cavernoma. Apart from the frequently hemorrhagic cavernoma, other slow flow vascular anomalies represented by brain capillary telangiectasia and developmental venous anomalies (DVA) can (exceptionally) be responsible for bleeding. MRI enhances the diagnostic sensitivity in slow flow malformations, and for the detection of high-flow arteriovenous shunts using dynamic sequences with exogenous (gadolinium-based) or endogenous (arterial spin labeling) contrast agents ^[52].

Side wall and fusiform aneurysms

While aneurysms often result in subarachnoid hemorrhage, they can also cause ICH. Distal aneurysm locations and larger sizes are correlated with ICH occurrences^[53,54].

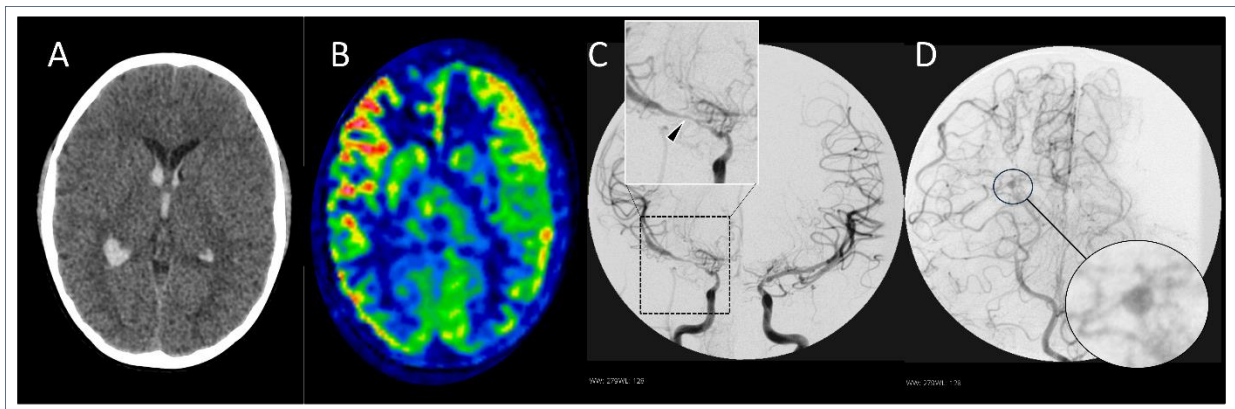
Figure 10: Mycotic aneurysm in bacterial Endocarditis



Legend: A 22-year-old female, hospitalized with fatigue and fever 2 months after mitral valve replacement, presenting with right hemiplegia. Axial slice MRI in susceptibility-weighted imaging (A) demonstrates a large intracerebral hemorrhage centered on a round enhancing formation in the center of the hematoma (B, arrow). Cardiac ultrasound depicts a valvular vegetation (C, white arrowhead). The round formation turned out to be a large side-wall mycotic aneurysm, as confirmed on Catheter Angiography (D) and MR Angiography (E, white arrow). PET-CT performed a few days before the intracerebral hemorrhage, showed increased metabolism in the same area, consistent with a bacterial graft (F, black arrowhead).

Beyond genetic susceptibilities in typically proximal bifurcation aneurysms that cause subarachnoid hemorrhage, rarer causes for aneurysms that can cause ICH include high-flow related aneurysms from arteriovenous malformation (AVM), mycotic aneurysms due to bacterial wall invasion (See *Figure 10*, page 39), drug-induced and (possibly delayed) post-traumatic causes. Moya-Moya disease, and Moya Moya syndrome are also risk factors for ICH, especially in adults, which are most often due to the development of intracranial aneurysms on basal or pial collaterals (See *Figure 11*, page 40). Sickle cell disease can also result in an aneurysm prone vasculopathy.

Figure 11: Unilateral Moya Moya Syndrome



Legend: A 12-year-old male with deep hemorrhage and intraventricular bleeding (A). Perfusion imaging shows asymmetric perfusion with increased flow in right frontal lobe (B) due to arterial collateralization, downstream from a tight middle cerebral artery stenosis (C, black arrowhead). Incidental distal aneurysm (D) developed on a collateral artery.

Dural arterio-venous fistula and arteriovenous malformation

Hemorrhagic intracranial arteriovenous high flow shunts are represented by arteriovenous malformation and dural arteriovenous fistula (DAVF)^[55].

Dural arteriovenous fistula can present with ICH, with a predominance in males in the 6th decade^[56]. DAVF is distinguished from AVM by the absence of nidus and a direct shunt located within the dural wall, typically near its layers' reflexion constituting a venous sinus.

Pulsatile tinnitus related to increased venous drainage within the transverse sinus and exophthalmos are classical but unfrequent symptoms of DAVF.

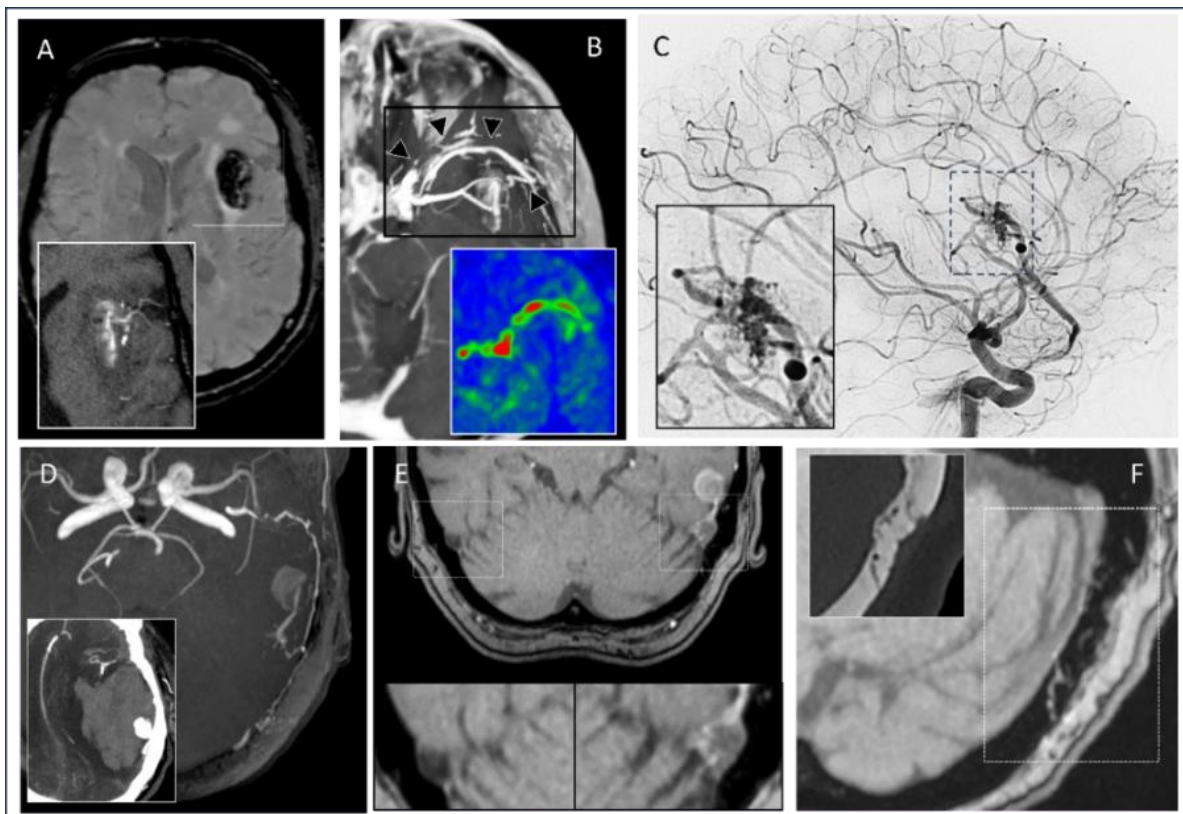
In the context of ICH, certain imaging signs might suggest the presence of a DAVF. These are characterized by asymmetric or dilated dural arteries, multiple enlarged cortical veins, and distinct sinus-related indicators. Notably, a "shaggy" appearance of a dural venous sinus or the tentorium cerebelli, uneven attenuation of the venous sinuses, the possibility of dural sinus thrombosis, and the presence of transcalvarial channels can be indicative. (See *Figure 12*, page 41).

AVMs are visible as tangled ectatic vessels forming a compact or more diffuse nidus with direct communication between afferent arteries and efferent veins. Hemorrhagic complications commonly occur in individuals between 20 and 40 years of age, with an annual risk of rupture ranging between 2 to 4%.

Some microcalcifications (phleboliths) may help identify the nidus on non-contrast acquisitions. Spetzler-Martin classification based on nidus size and location study helps guiding therapeutic decisions^[57].

A particular form of AVM is cerebral proliferative angiopathy^[58] demonstrating as a diffuse network of densely enhancing vascular spaces with intermingled normal parenchyma. It distinguishes itself from other AVMs by its large size nidus, a diffuse angiogenesis and the small size of the proliferative vessels. Hemorrhagic complications are exceptional.

Figure 12: Arteriovenous malformation versus dural arteriovenous malformation



Legend: A 28-year-old female presenting with a small fronto-insular intracerebral hemorrhage, centered on small tangled vessels seen on MR Angiography (A). The sphenoparietal vein depicts increased flow on arterial spin labelling imaging (B). Catheter arteriography demonstrates an AVM with a small nidus (C).

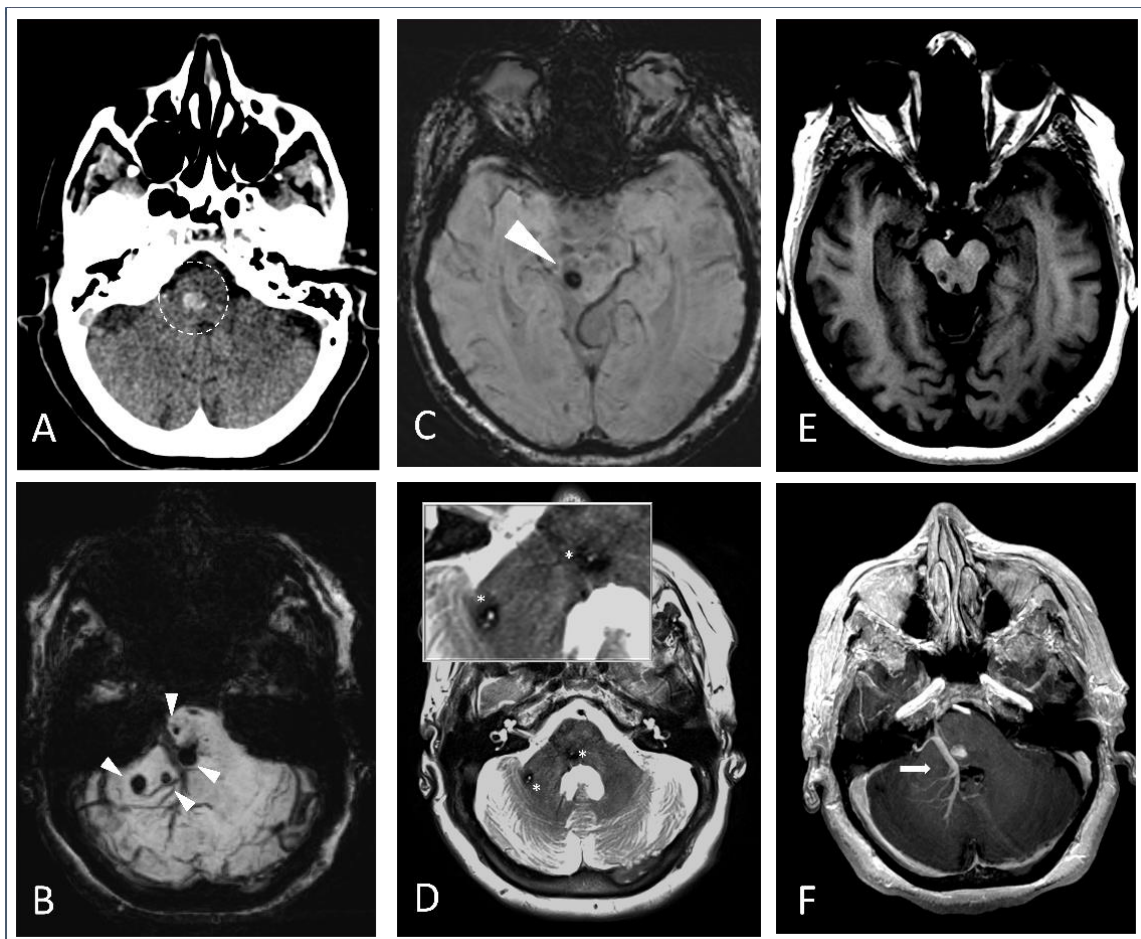
A 73-year-old male presenting a massive lobar intracerebral hemorrhage with nodular contrast uptake on AngioCT, connected to middle meningeal and occipital arteries (D). TOF MR Angiography shows asymmetric signal in lateral venous sinuses (E) and transcalvarial channels (well visualized on the CT scan) draining into the left lateral sinus, suggestive of a dural arteriovenous fistula.

Familial cerebral cavernous malformation

Among low-flow vascular structural anomalies, cerebral cavernous malformation (CCM) is the most common malformation after DVA. Its prevalence ranges between 0.1% and 0.8%, and familial forms (FCCM) represent slightly over 20%. FCCM is an autosomal dominant condition due to a mutation in one of these three genes. ^[59,60] : KRIT1 (CCM1 locus), CCM2, and PDCD10 (CCM3 locus). Higher hemorrhagic risk was observed in the latter^[61].

The diagnosis is mainly based on T2*-weighted magnetic susceptibility imaging^[61]. The characteristic signal anomalies of cavernous malformations are related to the recentness or absence of central bleeding, possible thromboses of different ages surrounded by glial tissue, and peripheral hemosiderin deposition. The classic appearance is "berry-like" (type 2) with often an associated DVA. (See Figure 13, page 42).

Figure 13: Familial cerebral cavernomatosis



Legend: A 50-year-old female presenting with a small hematoma in the pons (A). One month follow-up axial slice MRI reveals a tiny cavernous malformation in the mesencephalon (B, C, white arrowhead) with T1-weighted hypointensity. Susceptibility imaging (B, D) displays several cavernous malformations (), with a berry-like appearance on T2 weighted imaging (E). Enhancement of a typical venous developmental anomaly adjacent to the causative cavernous malformation (F, white arrow).*

The discovery of at least 5 cavernous malformations on imaging^[62] or the presence of CCMs in at least two family members should prompt the search for genetic mutations. The presence of adrenal calcification, unusual in the general population, is associated with FCCM^[63].

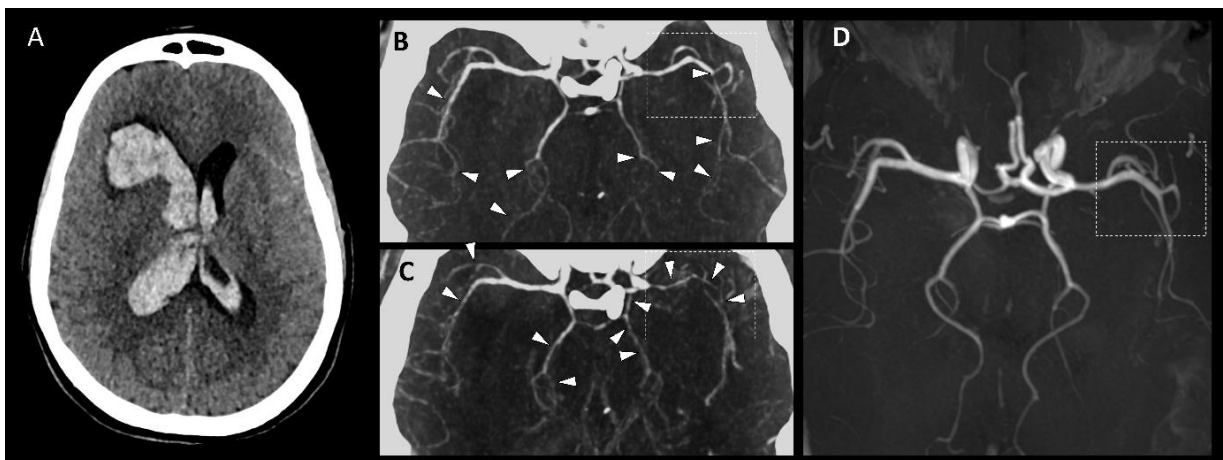
Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome (RCVS) and Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) exhibit overlapping pathophysiological, clinical, and neuroradiological characteristics, stemming from shared mechanisms like blood-brain barrier breakdown and endothelial dysfunction^[64,65] that can lead to ICH. In both instances, clinical context, as well as associated imaging markers can facilitate the diagnosis.

RCVS, primarily afflicts women aged 20-50 and is often triggered by factors like recreational drug use or postpartum periods. Hemorrhagic RCVS constitutes a third of all cases, manifesting usually as localized subarachnoid hemorrhage (SAH) and, in one-tenth of cases, intracerebral hemorrhage (ICH) ^[65].

Clinically, the syndrome is marked by repeated thunderclap severe headaches. Imaging often reveals characteristic arterial vasoconstriction patterns (See Figure 14, page 43).

Figure 14: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome



Legend: A 39-year-old female presenting with repeated thunderclap headaches and altered level of consciousness 3 days after giving birth. Axial CT scan demonstrates deep frontal hemorrhage with intraventricular extension (A). Serial CT Angiography show diffuse arterial narrowing (B, white arrowheads) that worsens in a centripetal manner after 9 days (C) and had completely resolved on MR Angiography after 3 months (D).

Importantly, hemorrhagic forms can sometimes show initial normal imaging but later develop SAH or ICH. Notably, RCVS might present with PRES-like forms, and hemorrhagic RCVS often showcases this phenomenon.

When present, ICH is usually superficial and associated with SAH^[66]. Infarctions are less frequent than hemorrhages. On MR- or catheter- angiography, the classic presentation

associates arterial vasoconstriction, more often diffuse, asymmetrical and bilateral, but sometimes focal as well. Early angiograms can also appear normal ; the initially distal involvement and the "string of beads" aspect are better seen on digital subtraction angiography (DSA)^[20,65].

PRES is a multifaceted condition, not strictly restricted to but predominant in the posterior brain region. It's associated with situations that induce endothelial dysfunction, such as pre-eclampsia, organ transplantation and substance use. The hallmark of PRES is the hypodense vasogenic edema on CT, hyperintense on T2 (better seen on FLAIR-WI), and with hyperintensity on DWI and more frequently augmented diffusion on ADC on MRI^[67].

Hemorrhagic forms are more prevalent in transplantation scenarios. Symptoms might manifest acutely or subacutely, with encephalopathy and seizures being most common.

Hemorrhagic PRES usually presents with headaches and, at times, the combination of PRES and RCVS can cause sudden severe headaches. Imaging typically reveals vasogenic edema patterns, On MRI, ICH is the most frequent hemorrhagic manifestation and is isolated in most cases without concomitant sulcal SAH (unlike SVCR). The hematoma is often small and formed by petechiae. Microbleeds are present in the majority of cases on susceptibility-weighted imaging (65%)^[68].

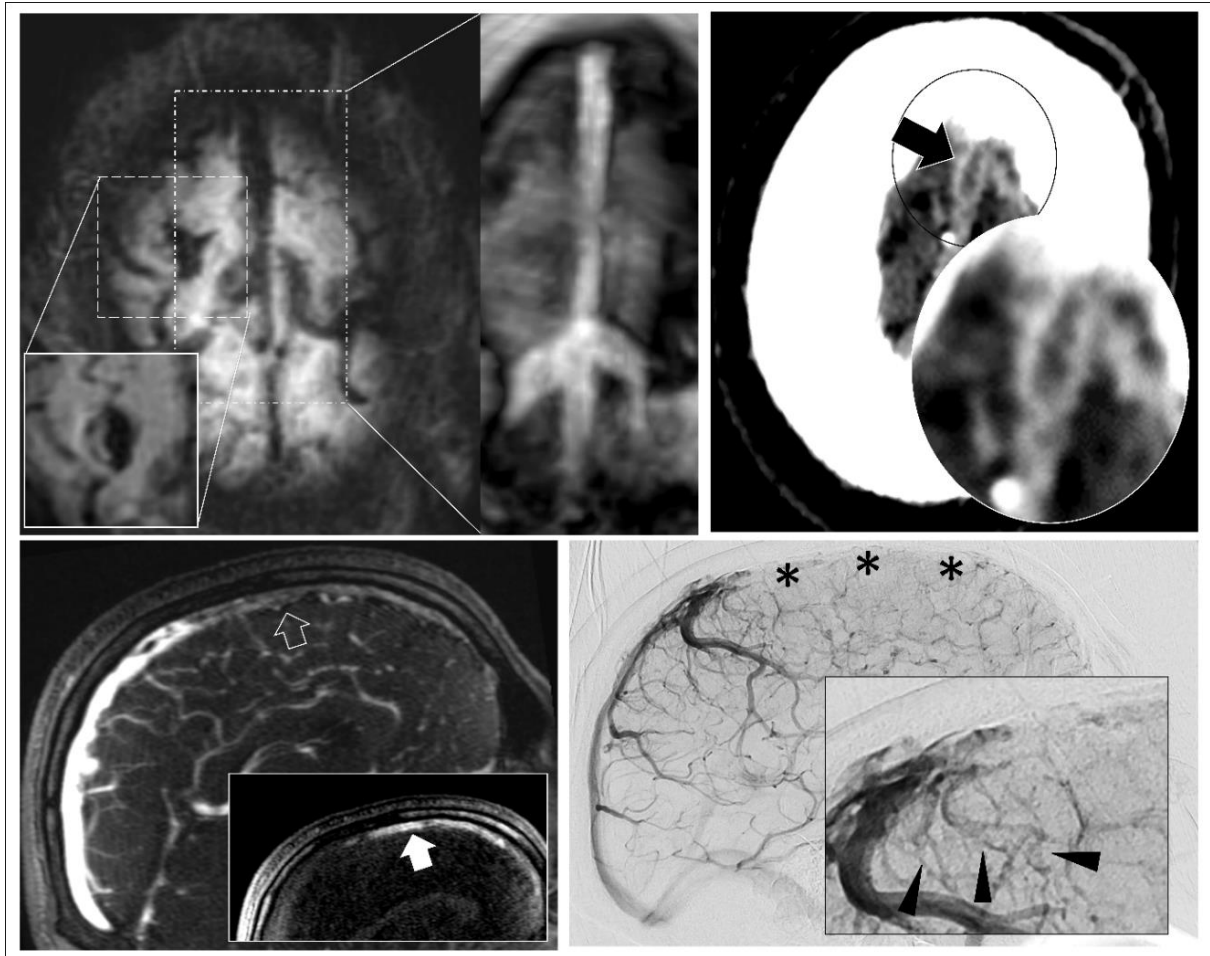
Cerebral venous thrombosis

CVT represents approximately 0.5% of all cerebrovascular disorders. It is complicated by bleeding in 40% of cases^[69]. In young patients with ICH, CVT is approximated to be the cause of bleeding in 5% of cases^[70].

Predisposing factors for CVT are both local, represented by infections and tumors, traumas (fractures radiating to a dural sinus or jugular bulb), and systemic, dominated by prothrombotic conditions such as cancer, the use of oral contraceptives, and peripartum. Prodromal headaches, which are unusual in other causes of ICH, should raise suspicion of CVT. The diagnosis can be challenging, but the presence of a lobar hematoma centered on the cortex and extending subcortically, should always prompt consideration of thrombosis given its severe course in the absence of adequate treatment. In the acute context, many centers prioritize CT with contrast due to its accessibility, good sensitivity (95%) and specificity (90%). The examination should focus on finding the classic intraluminal hyperdensity, a less sensitive sign that is only found in 25% to 56% of cases within the first two weeks. Venous CT angiography allows visualization of the filling defect (empty delta sign when involving the superior sagittal sinus), but it may be less effective in the acute setting due to the spontaneously hyperattenuating clot and in the chronic phase due to recanalization channels (See Figure 15, page 45)

Deep venous thrombosis, less frequent, often presents with bithalamic edematous congestion with hemorrhagic transformation in 19% of cases.

Figure 15: Superior sagittal sinus CVT



Legend: A 41-year-old male presenting with left leg paresis and progressive headache. Small lobar intracerebral hemorrhage next to an abnormally decreased signal of superior sagittal sinus and bilateral pial veins on susceptibility weighted imaging (A) resulting in spontaneous T1 hyperintensity (B) and a filling defect on venous CT angiography (C). Sagittal slice of Venous MR Angiography confirms the filling defect in the anterior part of the superior sagittal sinus (empty arrow) resulting in a hyperintense thrombus (white arrow) (D). Catheter angiography displays the defect () and reveals subtle tortuous collateral draining veins (black arrowheads) (E).*

It should prompt consideration of differential diagnoses such as toxic or metabolic infectious involvement, a tumor, or ischemia due to distal basilar trunk. Unlike arterial transformation, venous hemorrhagic transformation occurs in a centripetal manner. Profound edema should raise suspicion of an atypical form of PRES syndrome^[69].

Advances in CT and MRI have reduced a lot the role of DSA in the diagnosis of CVT but can still be performed in case of strong suspicion without proof.

ICH with an infrequent but probable cause

Hematologic disease

ICH is the most serious bleeding event in patients with haemophilia and inherited rare coagulation such as severe deficiencies of fibrinogen, factor (F) II, FV, FVII and FXIII, leading to disability and death. ICH occurs among all ages but is more frequent in newborns and in adults, describing a U-shaped curve over lifetime^[71]. ICH may occur in all patients with all severities of haemophilia treated on-demand or receiving prophylaxis and in adults with comorbidities but the severity of haemophilia is the most relevant risk factor. A recent systematic review and metanalysis^[71] concluded that ICH is an important problem in hemophilia requiring adequate preventive strategies. They observed that spontaneous hemorrhages were relatively common but also probably associated with trivial head trauma without a clear impact. Although new prophylactic treatments options of bleeding disorders and in particular haemophilia reduce other bleeds such as muscular and joint bleeds, we don't know yet their efficacy on reducing the frequency of ICH and their influence on outcome.

Sneddon's Syndrome, a rare non-inflammatory thrombotic arteriopathy, primarily affects small to medium-sized arteries^[72,73] affecting 4 per million annually. Hemorrhagic strokes, although less frequent, are significant, accounting for around 7% of all strokes in this condition ^[74]. Cortical watershed microbleeds associated with the syndrome, originally noted in familial cases, are found in sporadic cases as well, sparing the basal ganglia and brainstem.

Toxic related and attributable to clinical context

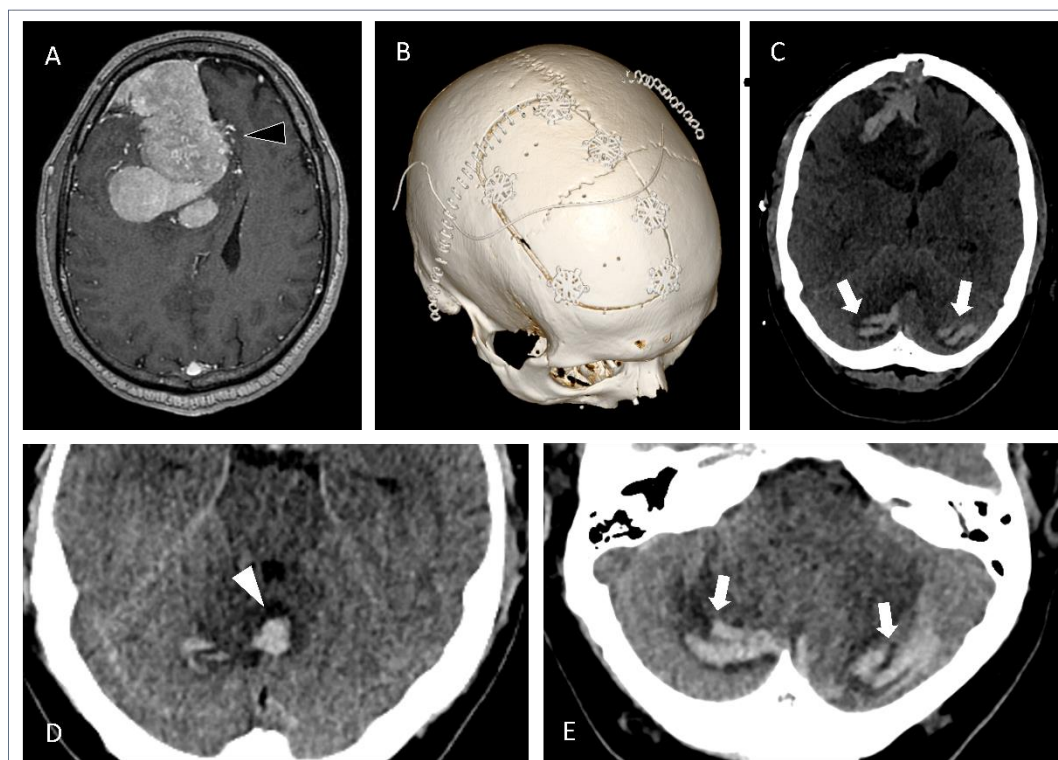
Remote cerebellar hemorrhage (post-surgical)

A less common etiology of intraparenchymal bleeding is remote cerebellar hemorrhage, where bleeding occurs at a location distant from the surgical site. This complication is seen following supratentorial craniotomies (0.08 to 0.6% of interventions of all types, especially in cases involving the opening of cisterns or the ventricular system), and less frequently after spinal surgeries^[75]. (See Figure 16, page 47)

The hemorrhage primarily affects the superior aspect of the cerebellum. An intraparenchymal hematoma is found in more than half of the cases, oftentimes accompanied or not by bilateral subarachnoid hemorrhage (74%), creating the highly suggestive "zebra sign," which appears as streaky curvilinear hyperattenuating areas in the sulci and folia^[76]. In conclusion, it is crucial not to mistake remote cerebellar hemorrhage for more serious conditions such as hemorrhagic infarction or Duret hemorrhage. The latter occurs in the floor of the fourth ventricle and results from transtentorial herniation, leading to damage to perforating arteries arising from the basilar

artery. The involvement of the activating reticular formation explains the dreadful prognosis of Duret hemorrhage.

Figure 16: Remote Cerebellar Hemorrhage



Legend: A 58-year-old male, who had undergone surgical removal of a frontal tumor (A, black arrowhead) through a large craniectomy (B), experienced delayed awakening in the hours following surgery. The CT scan revealed bleeding at the supratentorial surgical site, as well as bleeding in the posterior fossa (C), including a vermal hematoma (D, white arrowhead) and hemorrhagic suffusion along the cerebellar folia, manifesting the « zebra sign ». (C, E, white arrows).

Post revascularization hemorrhage

In the days following arterial revascularization, an ICH can occur in the downstream territory. This exceptional complication occurs in 0.4% after carotid endarterectomy and 0.85% after carotid artery stenting^[77,78]. ICH in a post revascularization context can be favored by a perfusion breakthrough syndrome, perioperative ischemia, or the use of anticoagulants^[79]. CHS is multifactorial, probably caused by an impaired blood pressure autoregulation, resulting in the disruption of capillary endothelial cells, breakdown of the blood-brain barrier, which explains the synchrony of white matter edema formation ^[78,79]

Remote hemorrhage after intravenous thrombolysis is defined as a single or multiple hemorrhages occurring in a region without visible ischemia. It complicates 1.3% to 3.7% of patients within 24 to 36 hours following thrombolysis^[80]. (See Figure 17, page 48).

It appears to be related to pre-existing occult parenchymal or vascular lesions that induce vascular fragility^[81]. It can have a lobar (more associated with CAA) or deep (associated with a hypertensive episode) topography^[80].

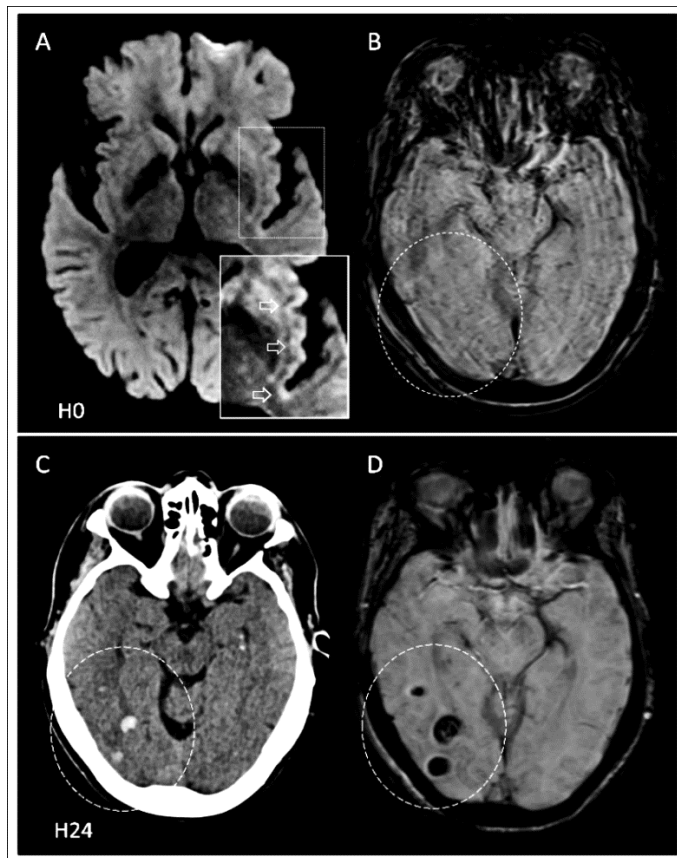


Figure 17: Post thrombolysis remote hemorrhage

Legend: A 65-year-old male admitted for thrombolysis alert. The initial diffusion WI reveals hyperacute superficial ischemia involving insula (A), (empty arrows). The SWI sequence (B) shows neither microbleeds nor hematoma. Thrombolysis was performed. The 24-hour follow-up CT scan reveals 3 small right temporo-occipital hematomas, distant from the ischemia (C), confirmed by axial slice MRI (D), with no radiologically visible underlying cause.

Methanol intoxication

ICH is a classic complication of methanol intoxication, a substance found in many commercial products (e.g., gasoline anti-freeze, organic solvents, perfumes), but also in adulterated alcohol. This widespread intoxication often occurs in the context of misuse of illicit alcoholic beverages, suicide attempts, accidents, or misuse^[82].

Within 12 to 24 hours following intoxication, symptoms include generalized weakness, nausea, vomiting, headache, abdominal pain, breathlessness, and, in severe cases, convulsions and coma^[83]. Within a few days, cytotoxic edema appears with bilateral and symmetrical infarction of the superficial white matter and putamen. It is in a later stage of the disease, after several days, that macro hemorrhages occur in the infarcted areas, with a clear predominant involvement of the putamen^[82–84].

Toxic and radiation induced ICH

Cocaine, is well-documented as being associated with neurovascular complications such as hemorrhagic (ICH, SAH, IVH) and ischemic strokes^[85,86]. The risk of hemorrhagic events (ICH,

SAH) after cocaine use is correlated with metabolite concentrations in the serum. This risk was found to be more prominently increased with recent cocaine use than the risk of ischemia, and in general, hemorrhagic complications are twice as frequent.

IPHs occurring after cocaine use are classically subcortical in location, predominantly affecting the basal ganglia. A lobar location should prompt consideration of performing a catheter angiography. Cocaine use is a known risk factor for RCVS, with an increased risk of hemorrhagic forms^[87].

It should be noted that heroin or amphetamines after prolonged exposure can also result in neurovascular complications. Ecstasy or MDMA (a drug derived from amphetamines) can induce immune mediated vasculitis and prolonged vasospasm of small vessels, primarily at risk of ischemia but also, albeit less frequently, of hemorrhage^[86].

Radiation-induced cerebral vasculopathy is a late complication of brain irradiation. It results from a complex dose-dependent process affecting blood vessels of all calibers (arteries and capillaries are more affected than veins) through progressive endothelial loss. Large-caliber vessels develop atherosclerosis with intraplaque hemorrhage, differentiating it from classic atherosclerosis^[88]. Imaging may reveal atypical bilateral atherosclerosis with circumferential wall enhancement with ectasias, stenoses, and complete occlusions of large and medium-caliber vessels^[88]. Cerebrovascular events can be ischemic, with predominantly lacunar infarcts, but also include CMBs and ICH. The latter does not appear to occur directly through toxic vasculitis but through the radiation-induced development of cavernomas, aneurysms, AVMs, or Moya-Moya syndrome due to collateral development^[88].

Specificities in childhood

ICH can appear throughout childhood, starting from the fetal period. Perinatal ICH appearing in term-born babies without a relevant perinatal risk factor should raise the suspicion of an underlying, monogenic etiology, such as COL4A-related disorders, particularly if there are white matter abnormalities, or additional brain or ophthalmic malformations^[89,90]. Outside the perinatal period, the most common cause of non-traumatic ICH is vascular malformations, including CCMs, brain AVMs, and arteriovenous fistulas (AVFs)^[91]. In patients with multiple CCMs, a genetic testing to seek for mutations in CCM1-CCM3 genes should be performed. bAVMs and Congenital pial AVFs can be associated with a genetic syndrome in the minority of children^[92]. Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is associated with telangiectatic lesions of the face and internal organs, leading to recurrent epistaxis, gastrointestinal bleeding, and other hemorrhagic complications. As these manifestations mostly appear later in life, it is important to obtain appropriate family history to discover potentially affected individuals.

Capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) or Parkes-Weber's syndrome are autosomal dominant inherited disorders caused by variants in the RASA1 or EPHB4 genes. Atypical capillary malformations on the skin are often identified. Fast-flow vascular malformations in the skin, muscle, bone, spine and brain often occur early in life. Excessive growth of an affected limb can occur in Parkes Weber^[91]. Connective tissue disorders, such as vascular Ehlers Danlos, or Loeys-Dietz syndrome can rarely be associated with ICH due to rupture of an aneurysm or a dissection^[93]. Typical facies as well as history of easy bruising, recurrent joint dislocations and abnormal wound healing should raise the suspicion for these disorders. Inherited bleeding diathesis are uncommon cause of pediatric ICH (mainly subdural hematomas) and should be sought if there is history of bleeding from other, extra-cranial sites ^[94].

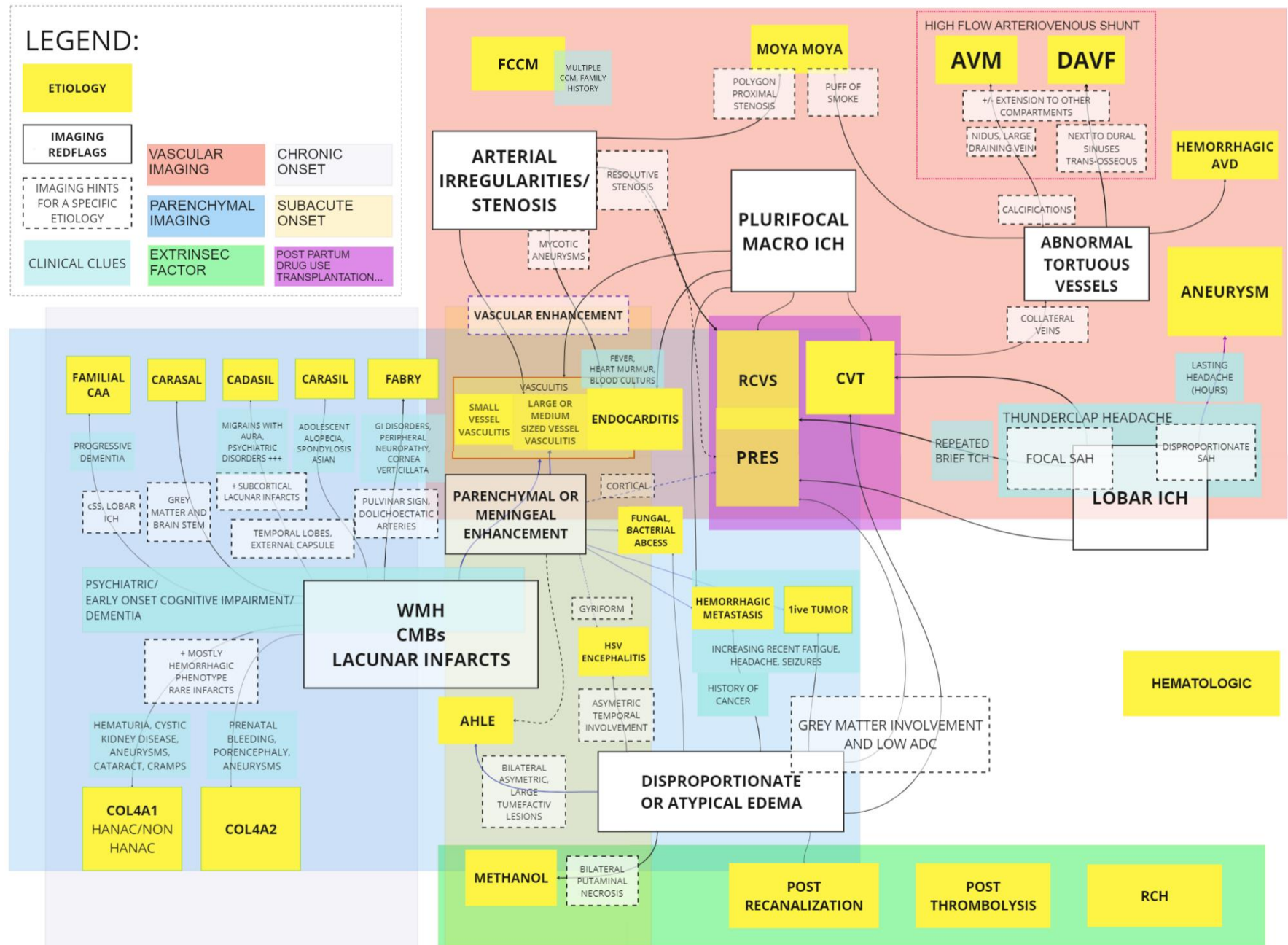
Conclusion

The evaluation of ICH requires a comprehensive understanding of primary and secondary etiologies. We have outlined the diverse and rare presentations and presented a practical approach for investigating the rare causes of ICH, emphasizing the need to pay special attention to clinical or radiological red flags for an uncommon cause. Integrated with clinical and biological features, advanced parenchymal and vascular imaging play a crucial role in identifying markers of tumoral, inflammatory, or infectious processes, small vessel diseases, or macrovascular causes. Clinical context will help easily identify certain infrequent but probable causes. This comprehensive evaluation facilitates a more accurate diagnosis, allowing prompt and tailored management for secondary prevention.

Table 2: Synoptic table of clinical imaging red flags for an uncommon cause

CLINICAL - IMAGING CLUES	ICH CAUSE
Thunderclap headache	▪ RCVS (repeated) ▪ CVT ▪ Aneurysmal SAH (long lasting)
Fever	▪ CNS infection ▪ Endocarditis ▪ CNS Angiitis
History of active cancer	▪ Hemorrhagic metastasis ▪ Hemorrhagic primary brain tumor ▪ Severe hemostatic abnormalities
Coexistence of ischemic and hemorrhagic acute lesions	▪ CVT (ischemic lesions do not follow vascular territories) ▪ RCVS ▪ PRES ▪ Endocarditis ▪ CNS angiitis ▪ CSVD
Disproportionate edema	▪ Metastatic hemorrhages ▪ Abscess ▪ CVT ▪ PRES
Multiple ICH	▪ Metastatic hemorrhages ▪ CVT ▪ RCVS ▪ CNS angiitis ▪ Endocarditis ▪ Abscess (toxoplasmosis)
Leptomeningeal enhancement	▪ Meningitidis ▪ CNS angiitis
Associated SAH	▪ Aneurysm (disproportionate SAH) ▪ CVT ▪ RCVS ▪ DAVF ▪ AVM
Drug use	▪ PRES ▪ RCVS ▪ Cocaine related angiitis
Psychiatric symptoms	▪ Monogenic CSVD ▪ CNS angiitis ▪ Encephalitis
Preexisting depressed level of consciousness	▪ PRES ▪ Encephalitis ▪ Deep CVT

Figure 18:
Synthetic mind-
map of
uncommon
causes of
intracerebral
hemorrhages



FIGURES ET TABLEAUX

Tableau 1: Bilan initial chez les patients atteints d'une hémorragie intracérébrale	23
Table 2: Synoptic table of clinical imaging red flags for an uncommon cause	51
Figure 1: Distribution mondiale du taux d'incidence des hémorragies intracérébrales standardisé par âge pour 100 000 personnes.	20
Figure 2: Invitation à rédiger une revue narrative pour le journal Stroke suite à notre sollicitation.....	27
Figure 3: Malignancy	31
Figure 4: Disseminated intravascular lymphoma	31
Figure 5: Infectious endocarditis	33
Figure 6: Aspergillus abscess.....	33
Figure 7: Herpes simplex virus	34
Figure 8: Primary Angiitis of the Central Nervous System	36
Figure 9: CADASIL	37
Figure 10: Mycotic aneurysm in bacterial Endocarditis	39
Figure 11: Unilateral Moya Moya Syndrome.....	40
Figure 12: Arteriovenous malformation versus dural arteriovenous malformation	41
Figure 13: Familial cerebral cavernomatosis	42
Figure 14: Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome	43
Figure 15: Superior sagittal sinus CVT	45
Figure 16: Remote Cerebellar Hemorrhage.....	47
Figure 17: Post thrombolysis remote hemorrhage	48
Figure 18: Synthetic mind-map of uncommon causes of intracerebral hemorrhages	52

REFERENCES

1. Coupland AP, Thapar A, Qureshi MI, Jenkins H, Davies AH. The definition of stroke. *J R Soc Med* 2017;110(1):9-12.
2. Puy L. Intracerebral haemorrhage. *Nature Reviews Disease Primers* 2023;
3. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology* 2021;20(10):795-820.
4. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol* 2018;14(4):237-50.
5. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet] 2022 [cité 2023 sept 13];53(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000407>
6. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet* 2018;392(10154):1257-68.
7. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70(6):871-80.
8. van Asch CJJ, Velthuis BK, Rinkel GJE, Algra A, de Kort GAP, Witkamp TD, et al. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ* 2015;351(nov09 2):h5762-h5762.
9. Raposo N, Zanon Zotin MC, Seiffge DJ, Li Q, Goeldlin MB, Charidimou A, et al. A Causal Classification System for Intracerebral Hemorrhage subtypes (CLAS-ICH). *Annals of Neurology* [Internet] [cité 2022 oct 7];n/a(n/a). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ana.26519>
10. Charidimou A, Schmitt A, Wilson D, Yakushiji Y, Gregoire SM, Fox Z, et al. The Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS): Development and assessment of reliability. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;372:178-83.
11. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology* 2013;12(8):822-38.
12. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuher JF, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *The Lancet Neurology* 2022;21(8):714-25.
13. Delgado Almandoz JE, Schaefer PW, Goldstein JN, Rosand J, Lev MH, González RG, et al. Practical Scoring System for the Identification of Patients with Intracerebral Hemorrhage at Highest Risk of Harboring an Underlying Vascular Etiology: The Secondary Intracerebral Hemorrhage Score. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(9):1653-60.
14. Hilkens NA, van Asch CJJ, Werring DJ, Wilson D, Rinkel GJE, Algra A, et al. Predicting the presence of macrovascular causes in non-traumatic intracerebral haemorrhage: the DIAGRAM prediction score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89(7):674-9.

15. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. SMASH-U: A Proposal for Etiologic Classification of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2012;43(10):2592-7.
16. Martí-Fàbregas J, Prats-Sánchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Marín R, Jiménez-Xarrié E, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *PLoS ONE* 2016;11(6):e0156992.
17. Raposo N, Zanon Zotin MC, Seiffge DJ, Li Q, Goeldlin MB, Charidimou A, et al. A Causal Classification System for Intracerebral Hemorrhage Subtypes. *Annals of Neurology* 2023;93(1):16-28.
18. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. 2009;373.
19. Greenberg SM, Ziai WC, Cordonnier C, Dowlatshahi D, Francis B, Goldstein JN, et al. 2022 Guideline for the Management of Patients With Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* [Internet] 2022 [cité 2022 nov 28];53(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STR.0000000000000407>
20. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic Manifestations of Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Frequency, Features, and Risk Factors. *Stroke* 2010;41(11):2505-11.
21. Salvarani C, Brown RD, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. *Lancet* 2012;380(9843):767-77.
22. Xu J, MacDonald PR, Khanna AY. Cerebral Amyloid Angiopathy With Asymmetric Superficial Hemosiderosis and Transient Focal Neurological Symptoms. *The Neurohospitalist* 2013;3(2):100-100.
23. Uomori T, Horimoto Y, Takanashi M, Shikanai A, Nakai K, Arakawa A, et al. Cerebral hemorrhage due to amyloid angiopathy that was difficult to differentiate from breast cancer metastasis: a case report. *surg case rep* 2021;7(1):150.
24. Schrader B, Barth H, Lang EW, Buhl R, Hugo HH, Biederer J, et al. Spontaneous Intracranial Haematomas Caused by Neoplasms. *Acta Neurochirurgica* 2000;142(9):979-85.
25. Navi BB, Reichman JS, Berlin D, Reiner AS, Panageas KS, Segal AZ, et al. Intracerebral and subarachnoid hemorrhage in patients with cancer. *Neurology* 2010;74(6):494-501.
26. Julius BD, Rogg JM, Tung GA. MRI of intracerebral hematoma: value of vasogenic edema ratio for predicting the cause. *Neuroradiology* 2003;45(6):357-62.
27. Kondziolka D, Bernstein M, Resch L, Tator CH, Fleming JFR, Vanderlinden RG, et al. Significance of hemorrhage into brain tumors: clinicopathological study. *Journal of Neurosurgery* 1987;67(6):852-7.
28. Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial Hemorrhage in Patients with Cancer. *Curr Atheroscler Rep* 2012;14(4):373-81.
29. Chen CY, Tai CH, Cheng A, Wu HC, Tsay W, Liu JH, et al. Intracranial hemorrhage in adult patients with hematological malignancies. *BMC Med* 2012;10(1):97.
30. Kimura M, Fujiwara S, Tanaka A, Omura Y, Yamashita D, Hinoda T, et al. Multiple Cerebral Hemorrhages With Microbleeds in Intravascular Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2020;29(6):104798.

31. Mook-Kanamori BB, Fritz D, Brouwer MC, van der Ende A, van de Beek D. Intracerebral Hemorrhages in Adults with Community Associated Bacterial Meningitis in Adults: Should We Reconsider Anticoagulant Therapy? *PLoS ONE* 2012;7(9):e45271.
32. Champey J, Pavese P, Bouvaist H, Vittoz JP, Tahon F, Eker OF, et al. Cerebral imaging in infectious endocarditis: A clinical study. *Infectious Diseases* 2016;48(3):235-40.
33. Hosoda T, Mikita K, Ito M, Nagasaki H, Sakamoto M. Cerebral toxoplasmosis with multiple hemorrhage lesions in an HIV infected patient: A case report and literature review. *Parasitology International* 2021;81:102280.
34. Deliran SS, Brouwer MC, van de Beek D. Intracerebral haemorrhage in bacterial meningitis. *Journal of Infection* 2022;85(3):301-5.
35. Hauer L, Pikija S, Schulte EC, Sztrihá LK, Nardone R, Sellner J. Cerebrovascular manifestations of herpes simplex virus infection of the central nervous system: a systematic review. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):19.
36. Modi S, Mahajan A, Dharaiya D, Varelas P, Mitsias P. Burden of herpes simplex virus encephalitis in the United States. *J Neurol* 2017;264(6):1204-8.
37. Jain R, Deveikis J, Hickenbottom S, Mukherji SK. Varicella-zoster vasculitis presenting with intracranial hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(5):971-4.
38. Choudhary N, Vyas S, Ahuja CK, Modi M, Sankhyani N, Suthar R, et al. MR vessel wall imaging in cerebral bacterial and fungal infections. *Neuroradiology* 2022;64(3):453-64.
39. Giammello F, Dell'Aera C, Grillo F, Cotroneo M, Casella C, Fazio MC, et al. Recurrent intracranial hemorrhage and cerebral venous sinus thrombosis: an atypical case of Neuro-Behçet's Syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020;191:105680.
40. Boulouis G, de Boysson H, Zuber M, Guillemin L, Meary E, Costalat V, et al. Primary Angiitis of the Central Nervous System.
41. Voicu IP, Tagliati C, Sciamanna S, Lanni G. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a rare disease that needs to be diagnosed. *BMJ Case Rep* 2021;14(3):e242057.
42. Grzonka P, Scholz MC, De Marchis GM, Tisljar K, Rüegg S, Marsch S, et al. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis: A Case and Systematic Review of the Literature. *Front Neurol* 2020;11:899.
43. Alromaihi M. Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis (AHLE): A Comprehensive Review on Causes, Symptoms, Link with COVID-19, Diagnosis, and Treatment. *BioMed Research International* 2022;2022:1-9.
44. Manzano GS, McEntire CRS, Martinez-Lage M, Mateen FJ, Hutto SK. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19: Systematic Review and Meta-synthesis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8(6):e1080.
45. Liao YC, Hu YC, Chung CP, Wang YF, Guo YC, Tsai YS, et al. Intracerebral Hemorrhage in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Prevalence, Clinical and Neuroimaging Features and Risk Factors. *Stroke* 2021;52(3):985-93.
46. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel GK, Gasser T, Dichgans M. Differential Lesion Patterns in CADASIL and Sporadic Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: MR Imaging Study with Statistical Parametric Group Comparison. *Radiology* 2001;218(2):443-51.

47. Guey S, Hervé D. Main features of COL4A1-COL4A2 related cerebral microangiopathies. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior* 2022;3:100140.
48. Osman O, Labrune P, Reiner P, Sarov M, Nasser G, Riant F, et al. Leukoencephalopathy with calcifications and cysts (LCC): 5 cases and literature review. *Revue Neurologique* 2020;176(3):170-9.
49. Kossorotoff M, Tournier-Lasserre E, Herve D, Guey S. Moyamoya disease and syndromes: from genetics to clinical management. *TACG* 2015;49.
50. Biffi A. Main features of hereditary cerebral amyloid angiopathies: A systematic review. *Cerebral Circulation - Cognition and Behavior* 2022;3:100124.
51. Biffi A, Plourde A, Shen Y, Onofrio R, Smith EE, Frosch M, et al. Screening for Familial APP Mutations in Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy. *PLoS ONE* 2010;5(11):e13949.
52. Hak JF, Boulouis G, Kerleroux B, Benichi S, Stricker S, Gariel F, et al. Arterial Spin Labeling for the Etiological Workup of Intracerebral Hemorrhage in Children. *Stroke* 2022;53(1):185-93.
53. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Intracerebral Hematoma Due to Aneurysm Rupture: Are There Risk Factors Beyond Aneurysm Location? *Neurosurgery* 2016;78(6):813-20.
54. Seo D, Lee SU, Oh CW, Kwon OK, Ban SP, Kim T, et al. Characteristics and Clinical Course of Fusiform Middle Cerebral Artery Aneurysms According to Location, Size, and Configuration. *J Korean Neurosurg Soc* 2019;62(6):649-60.
55. Sabayan B, Lineback C, Viswanathan A, Leslie-Mazwi TM, Shaibani A. Central nervous system vascular malformations: A clinical review. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(2):504-22.
56. Negro A, Somma F, Piscitelli V, La Tessa GME, Sicignano C, Fasano F, et al. Intracranial Hemorrhage from Dural Arteriovenous Fistulas: What Can We Find with CT Angiography? *Tomography* 2021;7(4):804-14.
57. Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM, Chang SD, Rosenberg JK, Steinberg GK, et al. Hemorrhage Rate in Patients With Spetzler-Martin Grades IV and V Arteriovenous Malformations: Is Treatment Justified? *Stroke* 2007;38(2):325-9.
58. Lasjaunias PL, Landrieu P, Rodesch G, Alvarez H, Ozanne A, Holmin S, et al. Cerebral Proliferative Angiopathy: Clinical and Angiographic Description of an Entity Different From Cerebral AVMs. *Stroke* 2008;39(3):878-85.
59. Ricci C, Cerase A, Riolo G, Manasse G, Battistini S. KRIT1 Gene in Patients with Cerebral Cavernous Malformations: Clinical Features and Molecular Characterization of Novel Variants. *J Mol Neurosci* 2021;71(9):1876-83.
60. Denier C, Labauge P, Brunereau L, Cavé-Riant F, Marchelli F, Arnoult M, et al. Clinical features of cerebral cavernous malformations patients with *KRIT1* mutations: Cerebral Cavernous Malformations. *Ann Neurol* 2004;55(2):213-20.
61. Zafar A, Quadri SA, Farooqui M, Ikram A, Robinson M, Hart BL, et al. Familial Cerebral Cavernous Malformations.
62. Familial Multiple Cavernous Malformation Syndrome: MR Features in This Uncommon but Silent Threat. *Journal of the Belgian Society of Radiology* 2016;100(1):51.
63. Strickland CD, Eberhardt SC, Bartlett MR, Nelson J, Kim H, Morrison LA, et al. Familial Cerebral Cavernous Malformations Are Associated with Adrenal Calcifications on CT

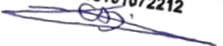
Scans: An Imaging Biomarker for a Hereditary Cerebrovascular Condition. *Radiology* 2017;284(2):443-50.

64. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, Gandhi D. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(8):1392-9.
65. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *The Lancet Neurology* 2012;11(10):906-17.
66. Pilato F, Distefano M, Calandrelli R. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: Clinical and Radiological Considerations. *Front Neurol* 2020;11:34.
67. Fugate JE, Rabinstein AA. Posterior reversible encephalopathy syndrome: clinical and radiological manifestations, pathophysiology, and outstanding questions. *The Lancet Neurology* 2015;14(9):914-25.
68. Triplett JD, Kutlubaev MA, Kermode AG, Hardy T. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): diagnosis and management. *Pract Neurol* 2022;practneurol-2021-003194.
69. Canedo-Antelo M, Baleato-González S, Mosqueira AJ, Casas-Martínez J, Oleaga L, Vilanova JC, et al. Radiologic Clues to Cerebral Venous Thrombosis. *RadioGraphics* 2019;39(6):1611-28.
70. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(4):1158-92.
71. Zwagemaker AF, Gouw SC, Jansen JS, Vuong C, Coppens M, Hu Q, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021;138(26):2853-73.
72. Starmans NLP, Van Dijk MR, Kappelle LJ, Frijns CJM. Sneddon syndrome: a comprehensive clinical review of 53 patients. *J Neurol* 2021;268(7):2450-7.
73. Wu S, Xu Z, Liang H. Sneddon's syndrome: a comprehensive review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9(1):215.
74. Yao M, Zhao J, Jiang N, Li L, Ni J. Superficial Siderosis and Microbleed Restricted in Cortex Might Be Correlated to Atrophy and Cognitive Decline in Sneddon's Syndrome. *Front Neurol* 2020;11:1035.
75. Brockmann MA, Groden C. Remote cerebellar hemorrhage: A review. *Cerebellum* 2006;5(1):64-8.
76. Lim CHS, Salkade PR, Peter CA. Remote cerebellar hemorrhage as a complication of lumbar spine surgery. *Radiology Case* 2020;14(2):1-11.
77. Hussain MA, Alali AS, Mamdani M, Tu JV, Saposnik G, Salata K, et al. Risk of intracranial hemorrhage after carotid artery stenting versus endarterectomy: a population-based study. *Journal of Neurosurgery* 2018;129(6):1522-9.
78. Lin YH, Liu HM. Update on cerebral hyperperfusion syndrome. *J NeuroIntervent Surg* 2020;12(8):788-93.
79. Henderson RD. Mechanisms of intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J Neurosurg* 2001;95.

80. Prats-Sanchez L, Martínez-Domeño A, Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Guisado-Alonso D, Marín R, et al. Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis. *PLoS ONE* 2017;12(6):e0178284.
81. Drelon A, Kuchcinski G, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Cordonnier C, et al. Remote brain hemorrhage after IV thrombolysis: Role of preexisting lesions. *Neurology* 2020;94(9):e961-7.
82. Zakharov S, Kotikova K, Vaneckova M, Seidl Z, Nurieva O, Navratil T, et al. Acute Methanol Poisoning: Prevalence and Predisposing Factors of Haemorrhagic and Non-Haemorrhagic Brain Lesions. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2016;119(2):228-38.
83. Aisa TM, Ballut OM. Methanol intoxication with cerebral hemorrhage. *NSJ* 2016;21(3):275-7.
84. Owolabi LF, Enwere OO, Ahmed Reda A, Sayed Sayd RE, Elrazek H, Adamu B, et al. Methanol induced stroke: report of cases occurring simultaneously in two biological brothers. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives* 2020;10(3):265-8.
85. Rendon LF, Malta S, Leung J, Badenes R, Nozari A, Bilotta F. Cocaine and Ischemic or Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence. *JCM* 2023;12(16):5207.
86. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Addictive Illegal Drugs: Structural Neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(5):803-8.
87. Garg A, Rocha M, Starr M, Ortega-Gutierrez S. Predictors and outcomes of hemorrhagic stroke in reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Journal of the Neurological Sciences* 2021;421:117312.
88. Murphy ES, Xie H, Merchant TE, Yu JS, Chao ST, Suh JH. Review of cranial radiotherapy-induced vasculopathy. *J Neurooncol* 2015;122(3):421-9.
89. Hausman-Kedem M, Malinger G, Modai S, Kushner SA, Shiran SI, Ben-Sira L, et al. Monogenic Causes of Apparently Idiopathic Perinatal Intracranial Hemorrhage. *Ann Neurol* 2021;89(4):813-22.
90. Guey S, Hervé D. Main features of COL4A1-COL4A2 related cerebral microangiopathies. *Cereb Circ Cogn Behav* 2022;3:100140.
91. Boulouis G, Blauwblomme T, Hak JF, Benichi S, Kirton A, Meyer P, et al. Nontraumatic Pediatric Intracerebral Hemorrhage. *Stroke* 2019;50(12):3654-61.
92. Revencu N, Boon LM, Mendola A, Cordisco MR, Dubois J, Clapuyt P, et al. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat* 2013;34(12):1632-41.
93. Kim ST, Brinjikji W, Lanzino G, Kallmes DF. Neurovascular manifestations of connective-tissue diseases: A review. *Interv Neuroradiol* 2016;22(6):624-37.
94. Chalmers EA, Alamelu J, Collins PW, Mathias M, Payne J, Richards M, et al. Intracranial haemorrhage in children with inherited bleeding disorders in the UK 2003-2015: A national cohort study. *Haemophilia* 2018;24(4):641-7.

Vu, le Directeur de Thèse

Dr Grégoire BOULOUIS
Service Radiologie-Neuroradiologie
Hôpital Bretonneau - CHRU de Tours
RPPS 10101072212



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

TARTARIN Hugo

61 pages – 2 tableaux – 18 figures

Causes inhabituelles d'hémorragie intracérébrale non traumatique

Résumé

Objectifs : L'hémorragie intracérébrale (HIC) est la 2ème cause d'accident vasculaire cérébral. Son étiologie est dominée par l'hypertension artérielle et l'angiopathie amyloïde. Il n'existe pas à ce jour de revue exhaustive des causes moins fréquentes, dont le pronostic peut être amélioré si elles sont détectées précocement. L'objectif de cette thèse-article est de dresser, par une revue narrative de la littérature, un panorama détaillé des causes inhabituelles d'HIC, et de fournir un canevas d'orientation.

Méthodes : Une revue de la littérature, guidée par des cadres nosologiques, a permis de recenser les différentes étiologies. Les sections du document ont été rédigées en collaboration étroite avec des experts internationaux dans chaque domaine. Cette revue a été illustrée à l'aide de cas cliniques, issus de la base de données du Centre Hospitalier Universitaire de Tours.

Résultats : Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique sont fondamentaux dans le diagnostic de première ligne. La nécessité de réaliser une artériographie est évaluée au cas par cas. Intégrée au contexte clinique, biologique, aux antécédents et à l'éventuelle recherche de mutations génétiques, l'imagerie parenchymateuse cérébrale pourra mettre sur la piste de causes tumorales, infectieuses, inflammatoires ou génétiques. L'évaluation vasculaire est centrale, axée sur la détection de malformations structurelles congénitales ou acquises à risque de récurrence hémorragique, qui pourraient bénéficier de traitements endovasculaires ou chirurgicaux. Les causes hématologiques ne montrent pas de spécificité radiologique et doivent être suspectées en présence d'éléments cliniques ou biologiques évocateurs. Enfin, l'HIC peut être imputée à des causes exogènes tels des traitements médicaux, des interventions chirurgicales ou l'utilisation de substances toxiques présentant parfois des caractéristiques radiologiques distinctives.

Conclusion : Ce travail présente les causes inhabituelles d'hémorragie cérébrale non traumatique, et éclaire les prises de décisions dans le bilan étiologique initial en présence des éléments clinico-biologiques ou d'imagerie.

Mots clés : Radiologie, Neurologie, Hémorragie, Intracérébrale, Hématome, AVC, Diagnostic, Etiologies, Causes inhabituelles, Rares, Imagerie par résonance magnétique, Scanner, Angiographie

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Docteur Grégoire BOULOUIS

Membres du Jury : Professeur Laurent BRUNEREAU

Docteur Marco PASI

Docteur Marie GAUDRON-ASSOR

Date de soutenance : 25 octobre 2023