



HAL
open science

Déclin cognitif post-hémorragie cérébrale : impact de l'hémosidérose corticale et des marqueurs de microangiopathie

Romain Ruggeri

► **To cite this version:**

Romain Ruggeri. Déclin cognitif post-hémorragie cérébrale : impact de l'hémosidérose corticale et des marqueurs de microangiopathie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01408680

HAL Id: dumas-01408680

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01408680v1>

Submitted on 5 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
Faculté de Médecine de Nice

THÈSE

Pour le diplôme d'Etat de Docteur en Médecine
Discipline : Neurologie

Présentée et soutenue publiquement par

Romain RUGGERI

**DECLIN COGNITIF POST-HEMORRAGIE
CEREBRALE : IMPACT DE L'HEMOSIDEROSE
CORTICALE ET DES MARQUEURS
DE MICROANGIOPATHIE**

Le 10 octobre 2016

JURY

M. Pierre THOMAS	Professeur, Université de Nice	Président du Jury
M. Michel BENOIT	Professeur, Université de Nice	Assesseur
Mme Lydiane MONDOT	Docteur en Médecine	Assesseur
M. Jérémie PARIENTE	Professeur, Université de Toulouse	Directeur de thèse

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice

M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

MCA Honoraire

Melle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHELIS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)

M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DE PREMIERE CLASSE

Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M. PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DE DEUXIEME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M. BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M. BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M. FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M. FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----------------------	-------------------

PROFESSEURS AGREGES

Mme LANDI Rebecca	Anglais
Mme ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03) Bactériologie- Virologie (45.01)
M. DOGLIO Alain	Radiothérapie (47.02)
M DOYEN Jérôme	Néphrologie (52.03)
M FAVRE Guillaume	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FOSSE Thierry	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pédiatrie (54.01)
Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme HINAULT Charlotte	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme LEGROS Laurence	Physiologie (44.02)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Cardiologie (51.02)
Mme MOCERI Pamela	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. NAÏMI Mourad	Cytologie et Histologie (42.02)
M. PHILIP Patrick	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mme POMARES Christelle	Rhumatologie (50.01)
M. ROUX Christian	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M. TESTA Jean	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. TOULON Pierre	

PROFESSEURS ASSOCIES

M COYNE John	Anatomie et Cytologie (42.03)
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M. BERTRAND François	Médecine Interne
M. BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M. CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Au Pr Thomas, merci pour votre enseignement ainsi que votre bienveillance tout au long de ces 4 années d'internat ; Vous êtes une référence en épileptologie et je me réjouis de pouvoir continuer à collaborer avec vous dans les années à venir.

Au Pr Benoit, vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mes sentiments les plus sincères. J'ai beaucoup de respect pour vos connaissances et suis heureux que vous ayez accepté de vous intéresser à mon sujet de thèse.

A Jérémie, merci pour ton soutien, ton accessibilité, ta bienveillance et ce que tu m'as enseigné. J'apprécie beaucoup ton enthousiasme pour les projets dans lesquels tu t'engages ainsi que ta façon de voir de l'extraordinaire dans la pratique de tous les jours. J'ai passé un semestre mémorable dans ton unité et espère sincèrement que nous aurons d'une façon ou d'une autre l'occasion de continuer à échanger dans le futur.

A Lydiane, merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est toujours un plaisir de venir te voir en radio pour te demander un avis sur une IRM, et parfois aussi pour manger de bons gâteaux. J'ai beaucoup de respect pour tes connaissances et j'apprécie ta grande disponibilité en tant qu'interlocuteur. Le meilleur est à venir !

A Mélanie, merci pour le temps que tu m'as consacré ainsi que ta disponibilité qui m'ont beaucoup aidé à mener ce projet à terme. J'ai beaucoup de respect pour ton investissement dans le domaine de la cognition en neurologie vasculaire.

A Laurent Suissa, à nouveau merci de t'être intéressé, d'avoir pris le temps de m'aider à peaufiner ma méthodologie pour me guider vers une présentation la plus claire possible des résultats.

A l'ensemble des neurologues que j'ai appris à connaître lors de ma formation :

Véro, merci pour ta bienveillance, ton humour, ta perspicacité et ton approche de travail !

Angela, ta bonne humeur et ta culture italienne sont un véritable joyau

Mattéo, merci pour le temps que tu m'as consacré pour l'apprentissage de la myologie

Maël, ton implication ces derniers mois, ton sens de la pédagogie et ton accessibilité m'ont beaucoup touché

Eric, merci pour ta sympathie ainsi que tes connaissances partagées ;

Une pensée pour les Dr Borg, Giordana, Lebrun, Cohen, Mahagne, Soriani, et Sacconi, qui ont tous fait preuve de patience pour m'enseigner la neurologie de façon bienveillante et pédagogique.

A tous les médecins avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler directement mais que j'apprécie : Saskia, Florence Martin, M. Bedoucha, Eric Delpont, l'ensemble des médecins de l'équipe Toulousaine qui ont eu la gentillesse de m'accueillir dans leur équipe, et ceux que j'oublie...

A mes ex/nouveaux co-internes et amis,

Elise, je suis vraiment heureux qu'on ait eu l'occasion de se rencontrer et garder contact malgré nos éloignements respectifs depuis 1 an et demie ; je suis confiant quant à nos idéaux vis à vis d'une collaboration future !!

Claire, merci encore pour ta gentillesse ; j'ai beaucoup d'admiration pour ton implication dans ce que tu entreprends.

Muriel, un grand merci pour ton enseignement en épiléptologie, ton amitié (tes petits gâteaux :P) et les moments qu'on a pu partager jusqu'à présent.

Lila, c'est un plaisir que d'avoir appris à te connaître et à partager ces moments difficiles ensemble. But it's only the beginning !

Caroline, Gwendoline, Vincent, Jonathan, Nicolas et Emilie avec qui j'ai apprécié partager des potins bien sûr et autres moments plus légers.

Mais aussi,

Olivier et Hoai, quel plaisir de partager tous ces moments avec vous

Magalie, Guillaume, Olivier, merci d'être là depuis toutes ces années.

Justin, merci encore pour ton soutien

PH, le début d'une longue amitié j'espère

A l'ensemble des équipes paramédicales, que ça soit infirmiers, AS ou secrétaires (merci encore Geneviève !), en particulier celle du « F1er », c'est toujours un plaisir que de vous retrouver à chaque garde.

A ma famille,

Maman, Papa, Mamie, Papi et Laury, merci d'être là et de m'avoir accompagné tout au long de ces dix années d'études... je n'aurais pas pu souhaiter mieux que vous avoir à mes côtés.

Table des matières

Introduction

I) Hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses	15
A. Généralités	15
B. Présentation clinico-radiologique	17
1. Clinique.....	17
2. Imagerie.....	17
C. Etiologies	20
1. Hypertension artérielle.....	20
2. Angiopathie amyloïde cérébrale	21
3. Autres causes.....	24
II) Hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses et Cognition.....	26
A. Historique et rationnel	26
1. Altération cognitive préalable à la survenue de l'HIC spontanée.....	26
2. Incidence et facteurs pronostiques de déclin cognitif post-HIC spontanée	28
B. Facteurs associés pouvant concourir au déclin cognitif	30
1. Microbleeds cérébraux.....	30
2. Leuco-encéphalopathie vasculaire.....	31
3. Hémosidérose corticale	33
III) Intérêt de l'étude	36

Matériels & Méthodes

I) Matériels	37
A. Objectifs de l'étude	37
1. Objectif principal.....	37
2. Objectifs secondaires	37
B. Schéma de la recherche.....	38
1. Critères d'inclusion.....	38
2. Critères de non inclusion.....	39
3. Procédures de la recherche.....	40
II) Méthodes	43
A. Analyse des données d'imagerie cérébrale.....	43
1. Hémorragies intracrâniennes.....	43
2. Hémosidérose corticale	44
3. Microbleeds.....	45
4. Leuco-encéphalopathie vasculaire.....	46
B. Statistiques	47

Résultats

I) Caractéristiques de la population.....	49
A. Nombre de sujets	49
B. Dans l'ensemble du recrutement	50
C. Au sein des sous-populations AAC avec et sans hémosidérose	56
1. <i>Caractéristiques générales</i>	56
2. <i>Répartition des hémorragies cérébrales</i>	57
3. <i>Répartition des lésions d'hémosidérose corticale</i>	58
II) Hémosidérose corticale, marqueurs de microangiopathie et Cognition	59
A. Analyse de régression logistique.....	59
B. Comparaison en neuropsychologie des groupes AAC avec et sans hémosidérose	62
III) Synthèse	65

Discussion

I) Hémorragies profondes versus lobaires	66
II) Hémosidérose corticale et Cognition.....	68
A. Interaction entre hémosidérose et Cognition.....	68
1. <i>Etude neuropathologique d'un cas d'altération cognitive avec hémosidérose corticale</i>	68
2. <i>Résultats des analyses de régression logistique</i>	70
B. Considérations autour des statistiques	71
1. <i>Puissance</i>	71
2. <i>Régression logistique</i>	71
III) Microbleeds et Cognition	72
1. <i>Parallèle avec les données de la littérature</i>	72
2. <i>Hypothèses physiopathologiques</i>	72
IV) Leuco-encéphalopathie vasculaire et Cognition.....	73

Conclusion

Serment d'Hippocrate

Annexes

Bibliographie

Introduction

Selon l’OMS, les accidents vasculaires cérébraux (AVC) correspondent au développement rapide de signes cliniques localisés ou globaux de dysfonction cérébrale durant plus de 24 heures, pouvant conduire à la mort, sans autre étiologie apparente qu’une origine vasculaire.

Deuxième pourvoyeur d’altération cognitive après les affections neuro-dégénératives, les AVC, avec une incidence de plus de 130 000 cas par an en France, représentent également la première cause de handicap non-traumatique dans les pays développés. Leur importance est notable sur le plan épidémiologique, ce d’autant qu’ils correspondent à la troisième cause de mortalité après les accidents coronariens et les cancers tous types confondus (10 à 20% des patients décédant au cours du premier mois suivant la survenue de l’accident¹).

D’un point de vue nosologique, les classifications actuelles tendent à distinguer plusieurs types d’AVC :

- Les accidents ischémiques constitués ou infarctus cérébraux
- Les hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses
- Les hémorragies sous-arachnoïdiennes
- Les thrombophlébites cérébrales

Si, sur le plan quantitatif, les infarctus cérébraux représentent la grande majorité des AVC (80%)², les hémorragies intra-parenchymateuses cérébrales (HIC) n’en demeurent pas moins une importante cause de morbi-mortalité.

Sur le plan étiologique, de multiples mécanismes responsables d'HIC peuvent être en cause, avec en premier lieu l'hypertension artérielle, l'éthylisme chronique, l'angiopathie amyloïde cérébrale sporadique, mais également, de façon moins fréquente et non exhaustive : les tumeurs cérébrales, les thrombophlébites cérébrales, les coagulopathies...

La question de l'origine d'une altération cognitive apparaissant après la survenue d'une hémorragie cérébrale est un sujet complexe, lié à la survenue de l'hémorragie en elle-même mais également à des mécanismes physiopathologiques évoluant à « bas bruit » présents bien en amont de la survenue de l'accident vasculaire cérébral³.

Dans ce travail, nous avons étudié de façon prospective la cognition de patients ayant présenté 3 mois auparavant une primo-hémorragie cérébrale et recrutés au sein du CHU de Toulouse. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés aux impacts respectifs des marqueurs dits « silencieux » de microangiopathie (leucopathie vasculaire, micro-saignements cérébraux) ainsi qu'à l'hémosidérose corticale, en tentant de détacher un profil cognitif spécifique de ces phénomènes.

I) Hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses

A. Généralités

Les hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses spontanées correspondent au deuxième type le plus fréquent d'accident vasculaire cérébral, en représentant jusqu'à 15% des cas selon les séries épidémiologiques⁴.

Avec une incidence de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants par an⁵, les HIC voient leur fréquence augmenter du fait du vieillissement de la population malgré les progrès réalisés concernant la prise en charge thérapeutique. Classiquement associées à un pronostic sombre, le nombre de survivant post HIC à 1 an s'élève en moyenne à 38%⁶.

Sur un plan sémantique, le terme « d'hémorragie cérébrale intra parenchymateuse » correspond en tant que tel à un phénomène dynamique, se définissant par l'irruption de sang dans le parenchyme cérébral. Ce terme s'oppose donc à celui d'hématome intra-cérébral, phénomène statique, se définissant comme une collection de sang limitée par une membrane néoformée, laquelle l'enkyste.

L'hémorragie intra-parenchymateuse cérébrale présente une physiopathologie différente des ramollissements dits « hémorragiques » pouvant avoir lieu lors d'un AVC ischémique. Une classification aujourd'hui en voie de désuétude tend à différencier les HIC dites « primaires » et « secondaires » en fonction de l'étiologie et de par leur fréquence :

- Les HIC primaires, représentant entre 78 et 88% des HIC⁷, sont le fait d'une rupture spontanée des petites artères cérébrales dont l'étiologie peut-être soit l'hypertension artérielle (HTA), soit l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC).

- Les HIC secondaires, minoritaires peuvent être quant à elles attribuées à un grand nombre d'étiologies, dont une pathologie de l'hémostase, une anomalie vasculaire cérébrale (cavernome, anévrisme cérébral, malformation artério-veineuse), une tumeur cérébrale, ou bien encore d'autres causes plus rares.

Primaires		Secondaires	
Microangiopathie chronique	Anomalies de l'hémostase	Malformations vasculaires cérébrales	Autres
	Anti-thrombotiques	Malformation artério-veineuse	Tumeur cérébrale
	Leucémies	Anévrisme cérébral	Vascularite cérébrale
Hypertension artérielle	Syndrome de Moschowitz	Cavernome	Toxiques
Angiopathie amyloïde cérébrale	Maladie de Vaquez	Maladie de Moya Moya	(cocaïne, alcool, amphétamines)
	Coagulation intravasculaire disséminée	Maladie de Rendu Osler	Thrombose veineuse cérébrale

Tableau 1 Principales étiologies d'HIC spontanées.

Cette classification demeure discutable sur le versant étiologique, notamment du fait que les HIC rentrant dans le cadre de l'hypertension artérielle ainsi que de l'angiopathie amyloïde cérébrale sont, en réalité, secondaires à une maladie des petites artères cérébrales.

B. Présentation clinico-radiologique

1. Clinique

La présentation clinique à la phase aiguë d'une HIC est très variable, et dépend notamment des structures cérébrales lésées. Elle compose ainsi un spectre allant de formes asymptomatiques jusqu'au décès. Comme lors de tout accident vasculaire cérébral, le mode d'installation est habituellement brutal.

Sur le plan de l'examen neurologique somatique, certains signes y sont classiquement rattachés, tels que les signes d'hypertension intracrânienne (céphalées inhabituelles, nausées, vomissements) mais également les troubles de la vigilance. En effet, une aggravation du tableau neurologique initial avec apparition de troubles de la vigilance est notée chez un quart des patients dans les 24 premières heures après le début des symptômes, ce notamment du fait de l'expansion du volume de l'hémorragie dans les 6 premières heures, et de l'œdème cérébral péri-lésionnel dans un second temps⁸.

Cette symptomatologie s'avère toutefois trompeuse et ne dispense en aucun cas d'une imagerie cérébrale à visée diagnostique, du fait de son manque de spécificité.

2. Imagerie

L'imagerie cérébrale joue un rôle crucial dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hémorragie cérébrale. Elle permet notamment de réaliser, en phase aiguë d'un déficit neurologique brutal, le diagnostic différentiel avec les accidents vasculaires cérébraux d'origine ischémique.

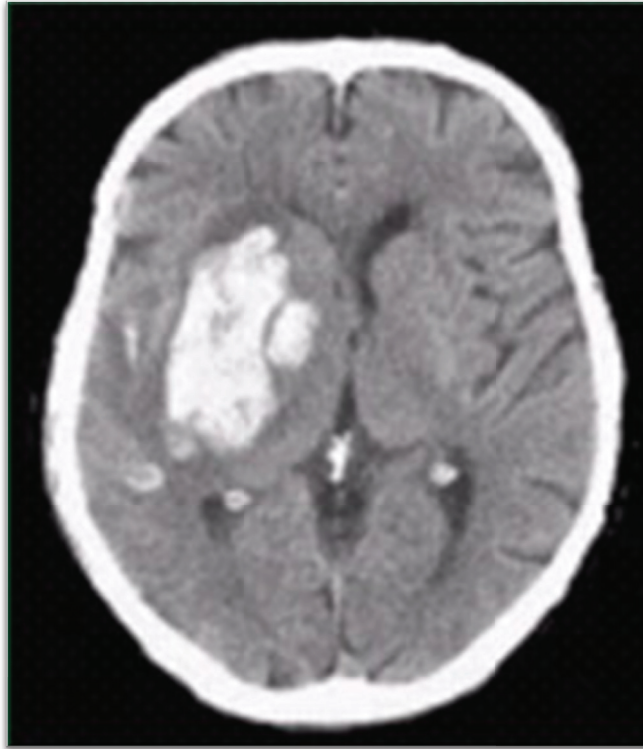


Figure 1 Scanner cérébral sans injection de produit de contraste en coupe axiale montrant un volumineux hématome intracérébral profond droit avec effet de masse sur les ventricules latéraux

La tomodensitométrie cérébrale, malgré ses limites diagnostiques, notamment concernant le versant étiologique, permet de prendre connaissance d'un nombre important d'informations, et d'apprécier la localisation (lobaire/profonde/sous-tentorielle), la taille d'une hémorragie cérébrale. D'autres éléments pronostics sont également visualisables : la présence d'une hémorragie intra-ventriculaire ou bien encore d'une hydrocéphalie secondaire.

L'injection de produit de contraste iodé permet quant à elle l'obtention d'informations complémentaires, notamment dans les cas d'HIC lobaires suspects de malformation vasculaire cérébrale (malformations artério-veineuses, anévrismes, fistules dures artério-veineuses), à l'exception des cavernomes cérébraux.

L'imagerie par résonance magnétique, par ses qualités d'évaluation du parenchyme cérébral, a permis un essor de la prise en charge diagnostique des hémorragies cérébrales grâce à la mise en évidence ou la meilleure visualisation de plusieurs types de lésions : leuco-encéphalopathie vasculaire, microbleed, hémosidérose corticale, cavernomes cérébraux.

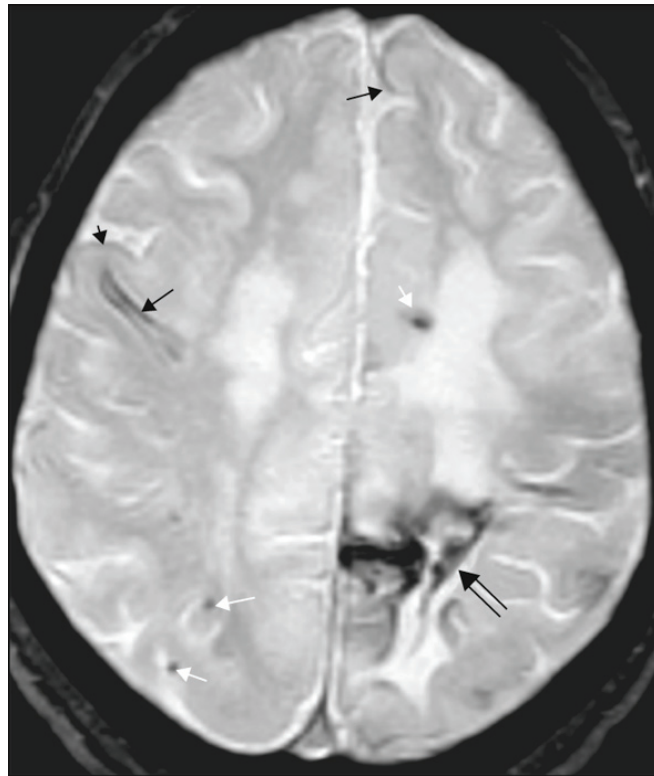


Figure 2 IRM cérébrale sans injection de produit de contraste en coupe axiale en séquence T2* montrant des séquelles d'hématome (flèche ouverte), micro-saignements (petites flèches blanches) et hémosidérose corticale (petites flèches noires).

D'un point de vue étiologique, le raisonnement diagnostique ce jour se base donc sur un certain nombre d'éléments cliniques (recueil des antécédents et de l'anamnèse) mais pour une grande part sur des données d'imagerie (topographie de l'hémorragie, lésions associées, morphologie de l'HIC), en accord avec les données présentes dans la littérature⁹.

C. Etiologies

1. Hypertension artérielle

Il s'agit de la première cause d'HIC spontanée. Ces HIC ont le plus souvent une topographie « profonde », par atteinte des artères cérébrales de petit calibre, et siègent donc de façon caractéristique au niveau du putamen ainsi que du thalamus. Ainsi, l'hypertension artérielle serait deux fois plus fréquente chez les patients ayant présenté un hématome profond par rapport à ceux présentant une HIC spontanée lobaire dite « primitive »¹⁰.

Elles sont la conséquence d'une artériolopathie ou « maladie des petites artères cérébrales », caractérisée sur le plan anatomopathologique par une dégénérescence des cellules musculaires lisses et entraînant, avec la rupture des lames élastiques, la rupture artériolaire. Cette même microangiopathie hypertensive est responsable de l'apparition d'hypersignaux de substance blanche (leuco-encéphalopathie vasculaire), de microbleeds de topographie préférentiellement profonde, de lacunes ischémiques et enfin des HIC spontanées, ce qui a été confirmé par les études neuropathologiques¹¹ mais également en imagerie¹².

La survenue de ces HIC serait par ailleurs corrélée au rythme circadien, si bien qu'elles surviendraient préférentiellement au réveil, lors de l'augmentation du tonus sympathique, selon certains auteurs¹³.

Il est toutefois important de souligner que ces hémorragies cérébrales sont accessibles à une prise en charge thérapeutique spécifique mais également à la prévention puisqu'il est aujourd'hui clairement démontré qu'un traitement anti hypertenseur bien conduit amène à la diminution de l'incidence des HIC ainsi que du risque de récurrence^{14 15}.

2. Angiopathie amyloïde cérébrale

Il s'agit d'une autre maladie des petites artères cérébrales impliquant un dépôt intravasculaire de composants protéiques aux propriétés amyloïdes. L'angiopathie amyloïde cérébrale est ainsi classifiée en différents types selon la protéine impliquée.

A ce jour, près de 7 protéines différentes ont été identifiées, incluant la protéine beta amyloïde, la cystatine C, la protéine du prion, Abri/ADan, la transthyréline, la gelsoline (AGel) ainsi que les dépôts de chaînes légères d'immunoglobulines. Nous nous intéresserons au cours de ce propos aux formes sporadiques d'angiopathie amyloïde cérébrale relatives aux dépôts de protéine beta amyloïde.

Sur un plan anatomopathologique, l'AAC touche essentiellement les petites artères du réseau lepto-méningé des lobes cérébraux ainsi que du cervelet. Classiquement, les lésions se trouvent de façon prédominante en regard du lobe occipital¹⁶, tandis que les régions profondes telles que les noyaux gris centraux, le thalamus et la substance blanche profonde et péri-ventriculaire sont épargnées. Il semble par ailleurs qu'à contrario de la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de protéine beta amyloïde concerne essentiellement le peptide A β 40 (plutôt qu'A β 42)^{17 18}, ce au sein du réseau capillaire. Cette variation serait due à une différence en termes de solubilité, de telle sorte qu'au lieu de se déposer dans le parenchyme cérébral, le peptide A β 40, davantage soluble, serait drainé par le système vasculaire et s'agrègerait au sein du réseau capillaire cérébral¹⁹.

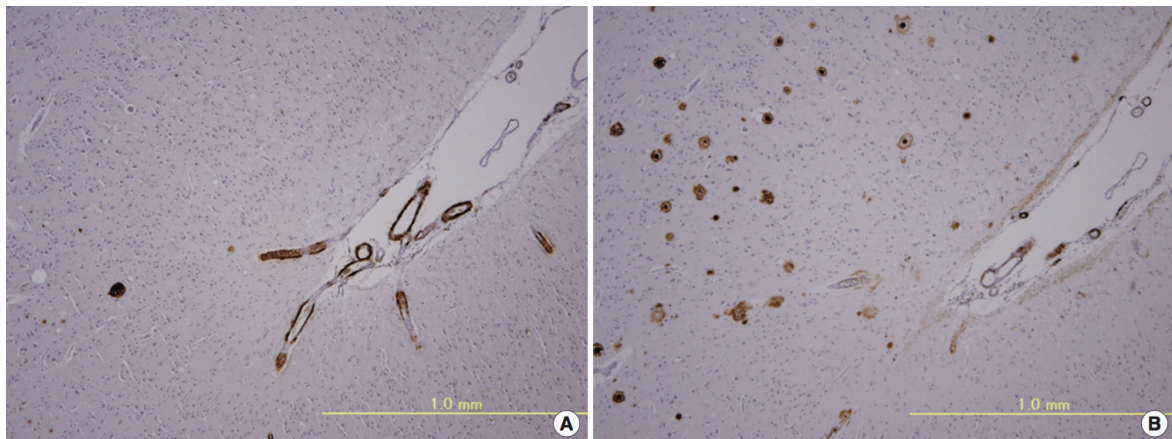


Figure 3 Immuno-marquages de tissu cérébral avec des anticorps anti A β 40 et A β 42. Il existe une réactivité principalement observée au sein des capillaires cérébraux pour A β 40 (coupe A) tandis que les marquages sont positifs pour A β 42 dans le parenchyme cérébral (coupe B)

La prévalence de l'AAC augmente avec l'âge^{20 21}, si bien qu'elle concerne jusqu'à la moitié des sujets âgés, avec une intrication bien connue avec la maladie d'Alzheimer (prévalence allant de 80 à 90% chez les sujets atteints d'AAC²²) ; les formes à expression macro-hémorragique semblent toutefois prédominer chez la femme âgée²³.

En pratique clinique, le diagnostic de présomption repose depuis 2010 sur les critères de Boston modifiés²⁴, le diagnostic de certitude demeurant anatomopathologique. Il concerne essentiellement les patients de plus de 55 ans, présentant des HIC spontanées lobaires, typiquement récidivantes, en l'absence de cause alternative, la modification réalisée en 2010 ayant inclus la présence de l'hémossidérose corticale au sein des critères diagnostiques.

	Examen post mortem complet démontrant la présence :
Angiopathie amyloïde cérébrale définie	<ul style="list-style-type: none"> - D'une hémorragie lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale - Lésions typiques et sévères d'AAC avec vasculopathie¹ - Absence de lésions pour une autre étiologie
	Données cliniques ou paracliniques démontrant la présence :
Angiopathie amyloïde cérébrale probable	<ul style="list-style-type: none"> - Au moins deux hémorragies lobaires, corticales ou cortico-sous-corticales (hémorragies cérébelleuses possibles) <p style="text-align: center;"><i>ou</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Une hémorragie lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale <p style="text-align: center;"><i>et</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémosidérose corticale focale ou disséminée² - Age ≥ 55 ans - Absence d'autre cause d'hémorragie³ (ou d'hémosidérose corticale)
	Données cliniques ou paracliniques démontrant la présence :
Angiopathie amyloïde cérébrale possible	<ul style="list-style-type: none"> - Une hémorragie lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale (hémorragies cérébelleuses possibles) <p style="text-align: center;"><i>ou</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hémosidérose corticale focale ou disséminée <p style="text-align: center;"><i>et</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Age ≥ 55 ans - Absence d'autre cause d'hémorragie (ou d'hémosidérose corticale)

Tableau 2 Critères diagnostiques de Boston modifiés (2010) pour le diagnostic d'Angiopathie Amyloïde Cérébrale

¹ Telle que définie dans Vonsattel JP et Al. Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study. *Ann Neurol* 1991;30:637-649.

² Focale = étendue sur 3 gyri ou moins ; disséminée = étendue sur plus de 3 gyri

³ Autres causes d'hémorragies : surdosage en anti-vitamine K (INR > 3), antécédent de traumatisme crânien ou d'infarctus cérébral, tumeur du système nerveux central, malformation vasculaire ou vascularite, dyscrasie sanguine ou coagulopathie. Un INR > 3 permet toutefois le diagnostic d'AAC possible.

Sur le plan neuropsychologique, et ce de façon indépendante de la survenue d'une HIC spontanée, des tableaux d'altération cognitive avaient déjà été rapportés dans la littérature médicale il y a une vingtaine d'années²⁵, si bien que des études plus récentes semblaient mettre en évidence une association entre l'AAC et une altération de la mémoire épisodique, et ce de façon indépendante de la présence d'une maladie d'Alzheimer associée²⁶.

Les derniers travaux disponibles relatent une altération cognitive diffuse prédominant sur la vitesse de traitement de l'information, cette dernière étant corrélée à une diminution du volume cérébral²⁷. Les conceptions les plus récentes font donc état d'un profil neuropsychologique distinct des patients présentant une forme typique maladie d'Alzheimer, avec une altération préférentielle des fonctions exécutives et de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions mnésiques relativement préservées se rapprochant des profils vasculaires connus de longue date²⁸.

3. Autres causes

Elles regroupent une part moins importante en terme de fréquence en pratique clinique courante et relèvent par ailleurs de mécanismes physiopathologiques différents.

Parmi celles les plus fréquemment rencontrées, et souvent intriqué avec l'hypertension artérielle, se trouve l'éthylisme chronique. En effet, la consommation fréquente (>20g/j) d'alcool augmente le risque de survenue des HIC. Sur un plan physiopathologique, on évoque une toxicité directe ainsi qu'une action sur la coagulation entraînant alors une HIC en outre plus souvent de topographie corticale que profonde²⁹.

Les tumeurs cérébrales peuvent être amenées à représenter un diagnostic différentiel important, notamment en cas de remaniement hémorragique en leur sein, bien qu'habituellement la présentation clinique soit plutôt progressive.

Sur un volet plus large se regroupent l'ensemble des malformations vasculaires cérébrales, à débiter par les malformations artério-veineuses, mais également les fistules artério-veineuses, les anévrismes cérébraux (alors responsables d'hémorragies cérébro-méningées), et enfin les cavernomes (occultes à l'imagerie vasculaire conventionnelle ainsi qu'à la tomodensitométrie cérébrale).

Enfin, les pathologies hématologiques et de l'hémostase peuvent être amenées, dans certaines circonstances, à devenir pourvoyeuses d'HIC spontanées, notamment en cas de thrombopénie centrale ou de déficit acquis ou innés en facteurs de la coagulation.

II) Hémorragies cérébrales intra-parenchymateuses et Cognition

A. Historique et rationnel

Contrairement aux accidents vasculaires cérébraux ischémiques, l'apparition d'une altération cognitive après la survenue d'une HIC spontanée demeure un sujet ayant à ce jour reçu peu d'attention de la part de la communauté médicale, et ce malgré la haute prévalence de démence après une HIC (allant de 5 à 44%³⁰).

Ainsi, la codification d'une altération cognitive d'origine vasculaire, et donc par extension après la survenue d'une HIC spontanée répond aux critères VASCOG établis par l'équipe de Sachdev P et al., en 2014³¹. Cependant, ces critères, seuls publiés dans la littérature, s'avèrent sujets à de nombreuses limites et sont par conséquent non utilisés en pratique clinique courante.

De façon similaire aux infarctus cérébraux, les hypothèses actuelles relatent d'une part l'imputabilité de l'altération cognitive immédiatement liée à l'hémorragie cérébrale en elle-même, mais enfin et d'autre part une altération cognitive plus progressive résultant de l'accumulation intracérébrale de lésions vasculaires et non vasculaires, lesquelles évoluaient préalablement à la survenue de l'HIC spontanée.

1. Altération cognitive préalable à la survenue de l'HIC spontanée

Il n'existe que peu d'études dans la littérature permettant d'estimer l'incidence d'une altération cognitive préexistante à la survenue d'une HIC spontanée. Il semble toutefois que cette dernière soit courante (jusque dans 34% des cas^{32 33}), bien que la définition en elle-même de l'altération cognitive ait pu varier en fonction des études. Dans ce cadre, le questionnaire IQCODE (Informant Questionnaire on Cognitive Declines in the Elderly³⁴) s'avère être un outil performant pour évaluer cette question en se basant sur l'interrogatoire de l'entourage proche du patient vis-à-vis des comportements du malade dans la vie de tous les jours.

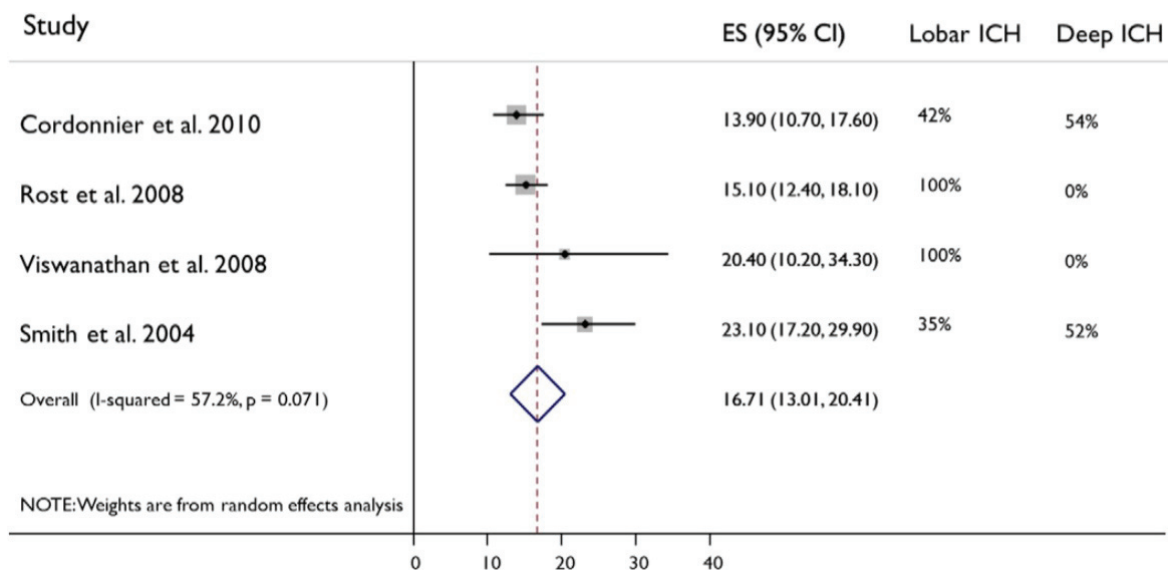


Figure 4 Tableau récapitulatif des principales études disponibles concernant l'incidence d'une altération cognitive préexistante à la survenue d'une HIC spontanée (lobaire ou profonde).

Il demeure cependant intéressant de constater qu'existent des disparités en fonction de l'étiologie, puisque parmi les patients ayant présenté une hémorragie lobaire, l'incidence d'une démence préexistante était de 23% (IC 95% à 17-31%) contre 12% chez les patients ayant présenté une HIC profonde (IC 95% à 8-17%)³⁵. Ceci laisse supposer que l'altération cognitive préalable des HIC lobaires puisse être notamment en relation avec une amyloïdopathie (que cela soit sous la forme d'une maladie d'Alzheimer ou bien encore d'une angiopathie amyloïde cérébrale) dont l'histoire naturelle est distincte de celle de la microangiopathie hypertensive.

Ces éléments sont confortés d'un point de vue neuropathologique, les données disponibles, bien qu'également peu nombreuses rapportant l'association fréquente des pathologies neuro-dégénératives d'une part entre elles (68% des patients ayant présenté une HIC lobaire secondaire à une angiopathie amyloïde seraient porteurs de lésions compatibles avec une maladie d'Alzheimer) mais aussi avec la pathologie micro-vasculaire cérébrale (des lésions de microangiopathie hypertensive étant retrouvées chez 36% des patients ayant présenté une HIC lobaire secondaire à une angiopathie amyloïde)³⁶.

Enfin, il n'existe pas de données à notre connaissance concernant le profil neuropsychologique de patients présentant une altération cognitive, et ce en amont de la survenue d'une HIC. Ces éléments pourraient toutefois aider à mieux comprendre le devenir à long terme (post-HIC) de ces derniers.

2. Incidence et facteurs pronostiques de déclin cognitif post-HIC spontanée

Les toutes premières études s'intéressant à la question proviennent en réalité de cohortes regroupant des accidents vasculaires cérébraux indépendamment de leur origine ischémique ou bien hémorragique^{37 38}. Ce n'est ainsi que récemment que l'attention de la communauté médicale s'est portée de façon spécifique sur le devenir cognitif de patients ayant présenté une HIC spontanée^{39 40}.

De façon schématique, on distingue l'altération cognitive à la phase aiguë de l'accident vasculaire cérébral hémorragique d'une part et enfin lors du suivi à long terme (débutant 3 mois après l'HIC jusqu'à plusieurs années après)^{41 42}.

Concernant la phase aiguë, un papier de T. Nakase et al.⁴³ issu du travail de Pendlebury et al.⁴⁴, publié en 2013, fait mention d'une prévalence d'altération cognitive de novo (définie selon les critères du DSM IV) post HIC à 16% (49 cas parmi 306 patients ayant présenté une HIC spontanée). Le profil cognitif de ces patients n'est cependant pas déterminé et cette étude s'avère par ailleurs limitée par le « cut off » désigné pour définir l'altération cognitive (critères DSM essentiellement conçus pour diagnostiquer une maladie d'Alzheimer).

Les études portant sur le devenir cognitif à long terme de patients dans les suites d'une HIC spontanée sont plus rares et sujettes à des limites méthodologiques. A titre d'exemple, au sein d'une cohorte regroupant 1618 patients ayant présenté une AVC toutes étiologies confondues (dont 169 HIC secondaires à une microangiopathie hypertensive ou une angiopathie amyloïde), un suivi à 15 ans mettait en évidence, chez les patients ayant présenté une HIC spontanée, un taux d'altération cognitive dans 40% des cas (définie par un MMSE < 24 ou bien un *Abbreviated Mental Test* score < 8)⁴⁵.

Par ailleurs, il semble que certains facteurs puissent prédisposer à la survenue de cette altération cognitive post-HIC. Ainsi, sur le plan pronostic, le travail de l'équipe de C. Cordonnier et al.⁴⁶ réalisé en 2015 mettait en évidence une relation entre un antécédent d'accident ischémique transitoire, la présence d'une altération cognitive préexistante, la présence de microbleeds, l'étendue des hypersignaux de substance blanche, l'atrophie corticale et la survenue d'une altération cognitive post HIC. De façon notable, les caractéristiques de l'HIC, à savoir son volume, sa localisation ainsi que la survenue d'une ou de plusieurs HIC n'étaient pas associées au déclin cognitif. Ce travail est cependant limité par la méthode d'évaluation du déficit cognitif, le MMSE (étant le critère principal) évaluant de façon succincte les fonctions cognitives (le MMSE étant un test d'efficacité cognitive globale).

Cette notion est confortée par une étude récente conduite au sein d'une population différente (sujets jeunes (16 à 49 ans)⁴⁷ ; HIC spontanée le plus souvent (63% des cas) « secondaire » et de topographie lobaire). Ainsi, au cours du suivi médian (9,7 ans pour cette étude), le score médian à la MoCA de ces 76 patients était de 26 (Normale ≥ 26). Un tel résultat laisse à penser que ces patients ont peu, voire pas développé d'altération cognitive post-HIC, ce qui suggère donc le rôle de la pathologie sous-jacente dans le pronostic cognitif à long terme de ces patients (notamment dans le cas d'une maladie des petites artères cérébrales et tout particulièrement d'angiopathie amyloïde).

Enfin, l'étude de S. Moulin et al., première étude prospective conduite pour évaluer de façon spécifique le devenir cognitif de patients dans les suites d'une HIC spontanée, retrouve de façon intéressante une incidence de démence post HIC 2 fois plus importante chez les patients présentant une HIC lobaire (23,4% à 1 an (IC95 22,4 – 34,5)) par rapport à ceux présentant une HIC profonde (0,2% à 1 an (IC95 5,1 – 14,7)) pour une incidence toutes HIC confondues à 14,2 % à 1 an, 28, 3% à 4 ans (IC 22,4 – 24,5)⁴⁸.

De fait, ces éléments amènent à considérer l'hypothèse non pas tant du rôle de l'implication du cortex cérébral dans l'altération cognitive des HIC lobaires, mais plutôt de la pathologie sous-jacente causale.

Ainsi, et en accord avec les dernières données de la littérature, il semble qu'une HIC puisse retentir sur la cognition au cours de 3 stades évolutifs : d'une part avant la survenue de l'HIC où la microangiopathie en cause entraîne un déclin cognitif (parfois non exprimée cliniquement du fait de la réserve cognitive), d'autre part à la phase aigüe de l'HIC où le volume et la localisation de l'HIC sont principalement responsable des déficits alors observés, et enfin au long cours, où la micro-angiopathie (et parfois la pathologie neurodégénérative associée) s'avère être de nouveau responsable de l'altération cognitive progressive. Cependant, à ce stade de nos connaissances, les relations exactes entre le déficit cognitif préexistant, le déficit apparaissant à la phase aigüe et celui à long terme ne sont pas bien connues.

B. Facteurs associés pouvant concourir au déclin cognitif

1. Microbleeds cérébraux

Les microbleeds cérébraux, reconnus depuis quelques années en tant que marqueurs de micro-angiopathie, sont de découverte fréquente sur l'IRM cérébrale puisque leur prévalence en population générale est estimée à 15,3%⁴⁹. Cette prévalence rapportée croît au sein de sujets se rendant à la consultation Mémoire.

Visibles sous la forme d'hyposignaux sphériques de petite taille en séquence T2*, les microbleeds représentent, comme leur nom l'indiquent, le reflet d'une souffrance des petites artères, laquelle se traduit par un saignement de faible abondance, asymptomatique sur le plan clinique. Différentes échelles neuro-radiologiques permettant leur évaluation quantitative sont disponibles, en l'absence de gold standard. De nos jours, l'échelle BOMBS⁵⁰, réalisée par C. Cordonnier et al demeure la plus utilisée.

La question du rôle propre des micro-saignements cérébraux dans la survenue d'une altération cognitive demeure quant à elle sujet de débat. Il existe différentes hypothèses sur la façon dont les microbleeds cérébraux pourraient altérer la cognition. Ces derniers pourraient en effet refléter un dommage cérébral focal du tissu cérébral qui, notamment d'une fait d'une localisation dans une zone stratégique, pourrait avoir un retentissement en déconnectant des fibres de substance blanche. Un certain nombre d'études s'est intéressé à

ces hypothèses, ne démontrant pas d'association spécifique entre les micro-saignements cérébraux et la cognition. Toutefois, la plupart de ces études ont été réalisées avec de faibles effectifs et ne faisaient pas de distinction entre les différents domaines de la cognition, se limitant à des évaluations globales.

A contrario, M.M.F Poels et al.⁵¹ ont montré dans leur étude de large ampleur (609 patients inclus) parue en 2012 dans *Neurology*, dans une population de Memory Clinic une corrélation entre le nombre micro-saignements avec la diminution de la vitesse de traitement de l'information ainsi que de la vitesse motrice, ce d'autant plus que la localisation des lésions était lobaire, suggérant leur participation dans l'altération cognitive. Ces résultats sont toutefois à interpréter avec prudence dans la mesure où le Z score moyen pour la vitesse de traitement de l'information corrélé aux microbleeds après pondération des facteurs confondants est de l'ordre de -0,38 c'est à dire en dessous du seuil de pertinence clinique (> -1,5 DS). Par ailleurs, d'autres travaux plus récents ne sont pas venus corroborer ces résultats mais il est à noter que la population de patients était différente (recrutement parmi des infarctus lacunaires dans le cadre d'une microangiopathie ; et donc des microbleeds de topographie préférentiellement profonde). De plus, le nombre total de patients dans l'étude étant bien plus faible, ceci pouvait soulever la question d'un éventuel manque de puissance.

Le débat et les investigations se poursuivent. Tout récemment, le travail de C. Cordonnier et al. paru dans le *Lancet* en 2016 retrouvait de façon indépendante un nombre de microbleed > 5 comme étant un facteur pronostic indépendant d'une altération cognitive à long terme dans les suites d'une hémorragie cérébrale⁵². D'autres études seront probablement nécessaires afin de clarifier le statut des microbleeds vis à vis de la cognition.

2. Leuco-encéphalopathie vasculaire

Les hypersignaux de substance blanche d'origine vasculaire, marqueurs reconnus de microangiopathie cérébrale, sont très fréquemment rencontrés en pratique clinique courante puisque leur prévalence en population générale est estimée dans la littérature entre 39 et 96%⁵³. Cette prévalence croît avec l'âge ainsi que l'hypertension artérielle.

En neuro-imagerie, la leuкоpathie vasculaire est visible sous la forme d'hypersignaux T2 FLAIR de la substance blanche, avec des caractéristiques les distinguant des autres étiologies de leuco-encéphalopathies : topographie péri-ventriculaire, épargne la fosse postérieure (à l'exception du pont), atteinte des noyaux gris centraux, aspect punctiforme, absence de prise de contraste (sauf vasculopathies aiguës / vascularites). Il n'existe pas de gold standard pour leur évaluation quantitative mais de nombreuses échelles ont été à ce jour élaborées (Fazekas & Schmidt, Scheltens...).

Reflets d'une démyélinisation et d'une perte axonale secondaire à une ischémique chronique de la substance blanche, ces derniers font aujourd'hui l'objet d'un consensus concernant leur implication dans l'altération cognitive d'origine vasculaire. En effet, si les résultats initiaux étaient équivoques, de nombreuses études depuis 2005 ont retrouvé une association statistiquement significative de la leuco-encéphalopathie vasculaire tout particulièrement à une diminution de la vitesse de traitement de l'information mais aussi à un syndrome dysexécutif cognitif^{54 55}. Ainsi, et ce notamment dans l'étude Rotterdam Scan Study, à la fois le nombre initial de lésions mais également la progression dans le temps des hypersignaux de substance blanche était corrélés à un déclin de la vitesse de traitement de l'information et de la cognition générale⁵⁶. Fait plus récent dans la littérature médicale, il semblerait que cette leuco-encéphalopathie vasculaire s'associe également à une altération mnésique⁵⁷ dont l'origine est probablement plurifactorielle (dysexécutive, atrophie hippocampique indépendamment d'une maladie d'Alzheimer).

Ces données semblent cohérentes avec les principales connaissances scientifiques puisqu'il est probable que ces lésions de substance blanche entraînent au moins en partie une déconnexion des boucles cognitives sous-cortico-frontales. Leur participation à une altération cognitive n'est par ailleurs vraisemblablement pas exclusive puisque les études suggèrent également que ces lésions sont un facteur de risque vis-à-vis de la survenue d'une maladie d'Alzheimer⁵⁸.

3. Hémosidérose corticale

L'hémosidérose correspond à un dépôt de fer intra-tissulaire secondaire à l'accumulation d'hémosidérine, pigment de dégradation de l'hémoglobine, provoquant ainsi une toxicité cellulaire. Au niveau du système nerveux central, on distingue d'une part, l'hémosidérose superficielle, caractérisée par l'accumulation de fer dans les espaces leptoméningés et sur les couches superficielles du cortex cérébelleux ainsi que la moelle épinière, et d'autre part, l'hémosidérose dite « corticale », prédominant au niveau supratentorial, au niveau de la convexité des hémisphères cérébraux.

L'hémosidérose corticale est phénomène relativement rare, puisque sa prévalence estimée en population générale se situe autour de 0.7%⁵⁹.

Ses étiologies sont mal connues, bien qu'il semble exister un lien entre son apparition et la survenue d'hémorragies méningées, avec à cette occasion un dépôt de fer à la surface du cortex cérébral, lié à la dégradation des pigments de l'hémoglobine. La question de la relation de causalité entre ces hémorragies méningées et l'hémosidérose corticale est toutefois sujet de débat. Cependant, il semble toutefois que l'angiopathie amyloïde cérébrale s'impose, notamment chez le sujet âgé, comme principal responsable.

Ce dépôt martial, visible en imagerie par résonance magnétique (IRM), principalement par le biais d'un hypo-signal jouxtant le ruban cortical lors de l'étude de la séquence T2 écho de gradient (T2*GRE), représente un indicateur diagnostique important puisqu'il est retrouvé dans près de 60,5% des cas d'angiopathie amyloïde cérébrale⁶⁰. D'un point de vue nosologique, les classifications radiologiques actuelles tendent à différencier l'hémosidérose focale (dont l'étendue est inférieure à 3 giri) de l'hémosidérose disséminée (étendue supérieure à 3 giri)⁶¹.

Sur le plan clinique, différents phénomènes sont théoriquement rapportés comme étant en relation avec l'hémosidérose. L'équipe de Greenberg et al., rapportait déjà en 1993⁶² la survenue de déficits neurologiques transitoires chez 14% des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale probable ou possible, connus sous le nom « d'amyloid spells », plus fréquents chez les patients présentant de l'hémosidérose corticale (50 vs 19%⁶³).

Caractérisés par la survenue récurrente de symptômes neurologiques déficitaires transitoires, durant typiquement quelques minutes à plusieurs heures, ces épisodes s'expriment le plus souvent par le biais de paresthésies à type d'engourdissement ou bien d'un déficit moteur suivant une marche de quelques minutes⁶⁴. La nature de la relation exacte entre hémossidérose et ces déficits neurologiques demeure discutée. L'étiologie de ces *amyloid spells* soulève par ailleurs dans la littérature les différentes hypothèses de phénomènes d'origine épileptique⁶⁵, d'une dépression corticale envahissante ou bien encore d'une ischémie focale secondaire à un vasospasme localisé⁶⁶.

En pratique courante, on distingue deux modes de découverte de l'hémossidérose corticale :

En premier lieu, par le biais de la consultation mémoire à l'occasion de la réalisation d'une IRM encéphalique pour bilan étiologique d'une altération cognitive. A ce sujet, uniquement deux travaux par Wollenweber et al.⁶⁷ et Zonneveld et al.⁶⁸ se sont spécifiquement intéressés à l'interaction entre l'hémossidérose corticale et la cognition en évaluant sa prévalence chez des patients suivis au sein de Centres Mémoire Ressource et Recherche aux Etats-Unis.

En second lieu, certaines données neuropsychologiques sont disponibles par le biais de patients recrutés en unités neuro-vasculaires dans les suites d'une HIC spontanée secondaire à une angiopathie amyloïde cérébrale ou bien d'une hémorragie méningée. Seul le travail de S. Moulin sur le déclin cognitif post-HIC spontanée, paru en 2016 traite de façon détournée de la question. Sur un plan théorique, on évoque notamment une toxicité potentielle liée à l'accumulation du fer en regard des neurones situés dans le cortex cérébral, au-delà de l'association simple à l'altération cognitive liée à la maladie causale.

Ceci se conçoit d'autant qu'un certain nombre de phénomènes cliniques, comme vu plus haut, semblent être rapportés à l'hémossidérose, plaidant pour une expression clinique propre. De façon parallèle, l'hémossidérose corticale pourrait être le reflet d'une variante d'angiopathie amyloïde cérébrale avec un tournant évolutif et un profil neuropsychologique spécifiques.

Dans l'étude de Wollenweber et al, les données mettaient ainsi en évidence, parmi les 212 patients inclus, une prévalence importante et croissante de l'hémossidérose corticale chez 128 sujets suivis pour un MCI ou bien chez 84 sujets suivis pour une démence (7,1%) selon les critères du CIM-10 (toutes étiologies confondues). Ceci contraste avec, en comparaison, la faible prévalence de l'hémossidérose corticale en population générale. Ces éléments soulignent la comorbidité, plus fréquente avec l'âge, entre la maladie d'Alzheimer et l'angiopathie amyloïde cérébrale, traduisant probablement une distribution mixte de la protéine beta amyloïde au sein du système nerveux central. Cette distribution, à la fois vasculaire et parenchymateuse, semble en partie médiée par des facteurs d'origine génétique (l'allèle *Epsilon 4* du gène de l'apolipoprotéine E serait associé aux microbleeds cérébraux⁶⁹, l'allèle *Epsilon 2* à l'hémossidérose corticale⁷⁰). Par ailleurs, dans l'étude de Wollenweber et al., la présence d'hémossidérose corticale était plus fréquente chez les hommes, significativement corrélée à de moins bonnes performances au Mini Mental State Examination, à davantage d'hypersignaux de substance blanche et de micro-saignements cérébraux. Ceci ne permettait donc pas de conclure sur un impact éventuel de l'hémossidérose corticale sur la cognition dans la mesure où d'autres facteurs confondants (micro-angiopathie) étaient présents dans le groupe hémossidérose par rapport au groupe contrôle.

Enfin, au sein des cohortes d'HIC spontanée, le travail de S. Moulin et C. Cordonnier paru en 2016, l'hémossidérose corticale disséminée (étendue > 3 gyri) figure parmi les facteurs pronostics indépendants de déclin cognitif post HIC spontanée (RR = 7,45 (IC95 4,27 - 12,99) ; $p < 0,0001$)⁷¹.

Ainsi, ces données suggèrent la potentielle participation de l'hémossidérose corticale dans l'altération cognitive, possiblement par le biais de l'angiopathie amyloïde cérébrale.

III) Intérêt de l'étude

Les travaux évaluant le devenir cognitif à long terme de patients ayant présenté une HIC spontanée secondaire à une micro-angiopathie semblent donc montrer un déclin progressif principalement en rapport avec la micro-angiopathie sous-jacente, possiblement décompensée par la survenue de l'HIC. Parmi les facteurs pronostics mis en évidence se trouvent la leucopathie vasculaire, les microbleeds cérébraux, l'hémorragie corticale disséminée. Si l'impact propre sur la cognition de la leucopathie vasculaire fait consensus dans la littérature médicale, le rôle des microbleeds cérébraux ainsi que de l'hémorragie corticale demeure indéterminé.

Cette étude s'attache donc à préciser à l'aide d'un bilan neuropsychologique exhaustif le profil cognitif de patients ayant présenté 3 mois plus tôt une HIC spontanée de telle sorte à améliorer les connaissances scientifiques quant aux différents facteurs pouvant être à l'origine du déclin cognitif et préciser leur impact sur la cognition, ce qui n'a, notamment pour l'hémorragie corticale, jamais été réalisé dans la littérature. Sur le plan de la neuro-imagerie, nous avons mis en place à cette occasion une méthode quantitative d'évaluation de l'hémorragie plus fine que celles proposées actuellement, de telle sorte à obtenir des résultats quantitatifs permettant une plus fine analyse avec les données du bilan neuropsychologique.

L'idée était donc de se faire une opinion en pratique clinique du possible retentissement individuel de l'hémorragie corticale et des microbleeds sur la cognition, au même titre que la leucopathie vasculaire est aujourd'hui classiquement associée aux syndromes sous-cortico-frontaux.

Enfin, nous avons souhaité déterminer s'il existe différents profils cognitifs aux seins des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale possible ou probable, précisant alors quels facteurs d'imagerie pourraient être à l'origine de ces différences ; ceci aux lumières des derniers travaux menés par l'équipe de S. Moulin et al., lesquels montraient une divergence importante sur le statut cognitif à long terme post HIC spontanée chez les patients présentant une AAC plutôt qu'une micro-angiopathie hypertensive.

Matériels et Méthode

I) Matériels

A. Objectifs de l'étude

1. Objectif principal

Au cours de ce travail, notre objectif principal a été le suivant :

- Evaluer l'impact de l'hémorragie corticale sur le fonctionnement cognitif de patients ayant présenté trois mois auparavant une première hémorragie intracérébrale.

Critère de jugement principal :

- Différences sur les données neuropsychologiques (fonctionnement exécutif, attentionnel, mnésique et instrumental) des patients avec et sans hémorragie corticale.

2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Evaluer l'impact des prédicteurs lésionnels (marqueurs radiologiques de la microangiopathie) du déclin cognitif chez des patients ayant présenté une hémorragie intracérébrale profonde ou lobaire secondaire à une angiopathie amyloïde cérébrale.
- Evaluer le poids de chaque marqueur sur les troubles cognitifs.

Critère de jugement secondaire :

- Différences sur les données neuropsychologiques (fonctionnement exécutif, attentionnel, mnésique et instrumental) des patients du recrutement.

B. Schéma de la recherche

Les patients inclus dans cette recherche ont été recrutés de façon prospective au sein du service de Neurologie Vasculaire du CHU de Toulouse.

Deux grands groupes de patients ont été inclus dans l'étude :

- Un premier groupe, constituant le groupe d'intérêt, répondant aux critères d'*angiopathie amyloïde cérébrale* possible ou probable diagnostiquée selon les critères neuro-radiologiques de Boston, modifiés en 2010⁷², dans les suites de la survenue d'une hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale. En son sein, les patients ont été divisés en deux sous-groupes :
 - Un premier sous-groupe de patients présentant de l'hémosidérose corticale
 - Un deuxième sans hémosidérose corticale
- Un second groupe, constituant le groupe de référence, présentant une hémorragie intracérébrale profonde survenant dans le cadre d'une microangiopathie cérébrale hypertensive.

1. Critères d'inclusion

- Age : 40 à 90 ans,
- Hémorragie intracérébrale de moins de 30 jours, objectivée par l'imagerie cérébrale (TDM et IRM), secondaire à une angiopathie amyloïde cérébrale selon les critères de Boston modifiés (2010) ou bien une microangiopathie hypertensive,
- Capacités visuelles, auditives et expression orale ou écrite suffisantes, pour la réalisation convenable de tests neuropsychologiques.

2. Critères de non inclusion

- Femme enceinte ou en âge de procréer sans contraception,
- Sujets présentant une hémorragie intracérébrale secondaire à une malformation vasculaire (MAV, anévrisme intracrânien, cavernome, fistule dure), thrombose veineuse cérébrale, tumeur intracérébrale, coagulopathies, vascularites, consommation de cocaïne et d'alcool, ramollissement hémorragique d'un infarctus cérébral,
- Patient présentant un score IQCODE > 3.4 (reflétant un déclin cognitif pré-existant à l'HIC)
- Sujets présentant une contre-indication à l'IRM (porteurs d'un pacemaker ou d'un défibrillateur cardiaque, d'un matériel implanté activé par un système électrique, magnétique ou mécanique, porteurs de clips hémostatiques des anévrismes intracérébraux ou des artères carotides, porteurs d'implants orthopédiques, claustrophobes),
- Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des constituants du Dotarem,
- Hospitalisation pour pathologie cardiovasculaire depuis la phase aigüe de l'événement qualifiant,
- Maladie oncologique évolutive,
- Maladie neurologique évolutive entraînant une altération cognitive (Sclérose en Plaques, Maladie de Parkinson, ...),
- Dépression,
- Intoxication éthylique chronique,
- Toxicomanie,
- Affection psychiatrique altérant les capacités de jugement,
- Niveau linguistique en français insuffisant pour participer de manière convenable à l'évaluation neuropsychologique,
- Problèmes administratifs : impossibilité de donner au sujet des informations éclairées, pas de couverture par un régime de la Sécurité Sociale,
- Patient sous un régime de protection des majeurs,
- Sujets participant à un autre protocole de recherche.

3. Procédures de la recherche

Après inclusion, les patients ont bénéficié des examens suivants :

A l'inclusion

- Evaluation clinique comprenant la réalisation des scores suivants :

1. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS),⁷³
2. Glasgow Coma Scale (GSC),⁷⁴
3. Informant Questionnaire on Cognitive Decline (IQCODE) réalisé dans les 48 heures après l'hémorragie.⁷⁵

- Bilan biologique exhaustif (Sérologies virales, ionogramme sanguin, urée, créatinine, hémogramme, TSH) comprenant un dépistage des facteurs de risque cardiovasculaires (exploration des anomalies lipidiques, HbA1c), ainsi qu'un génotypage de l'Apolipoprotéine E.

- IRM cérébrale structurale en phase aigüe interprétée par un neuro-radiologue expérimenté, à l'aveugle des données de l'examen clinique, avec les séquences suivantes :

1. Séquence T1 3D volumétrique,
2. FLAIR 3D volumétrique,
3. Diffusion,
4. T2*,
5. Vein Bold,
6. T1 Gadolinium,
7. TOF veineux,
8. TOF artériel.

A 3 mois

- Evaluation clinique comprenant la réalisation des scores suivants :
 1. National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) ⁷⁶
 2. Score de Rankin modifié⁷⁷.

- Evaluation neuropsychologique standardisée comprenant les tests suivants :
 - **Efficiace intellectuelle**
 - Mini Mental State Examination (Folstein et al, 1975),
 - **Fonctions exécutives**
 - BREF (Dubois et al, 2000),
 - Test du Trail Making, forme A et B (Godefroy et GREFFEX, 2008),
 - Test des Fluences verbales lexicales (P) et catégorielles (Animaux) (Godefroy et GREFFEX, 2008),
 - Empans de chiffres endroit et envers (Wechsler, 1997),
 - **Mémoire**
 - Test de RL/RI 16 (Van der Linden et al., 2004),
 - DMS 48 (Barbeau et al, 2004),
 - **Attention**
 - Test du Stroop – score erreur à la planche dénomination et lecture du Stroop- (Godefroy and GREFFEX, 2008) ,
 - Attention sélective - nombre d'omission (Test des cloches, Batterie BEN (Albert 1973),
 - **Fonctions instrumentales**
 - Langage, dénomination (DO 80 (Deloche and Hannequin, 1997) ; MT86 (Nespoulous et al., 1992),
 - Praxies idéomotrices et idéatoires (Test de Mahieux (Mahieux-Laurent et al., 2009)),
 - **Psycho-comportementale**
 - Dépression, MADRS (Montgomery et al., 1979).

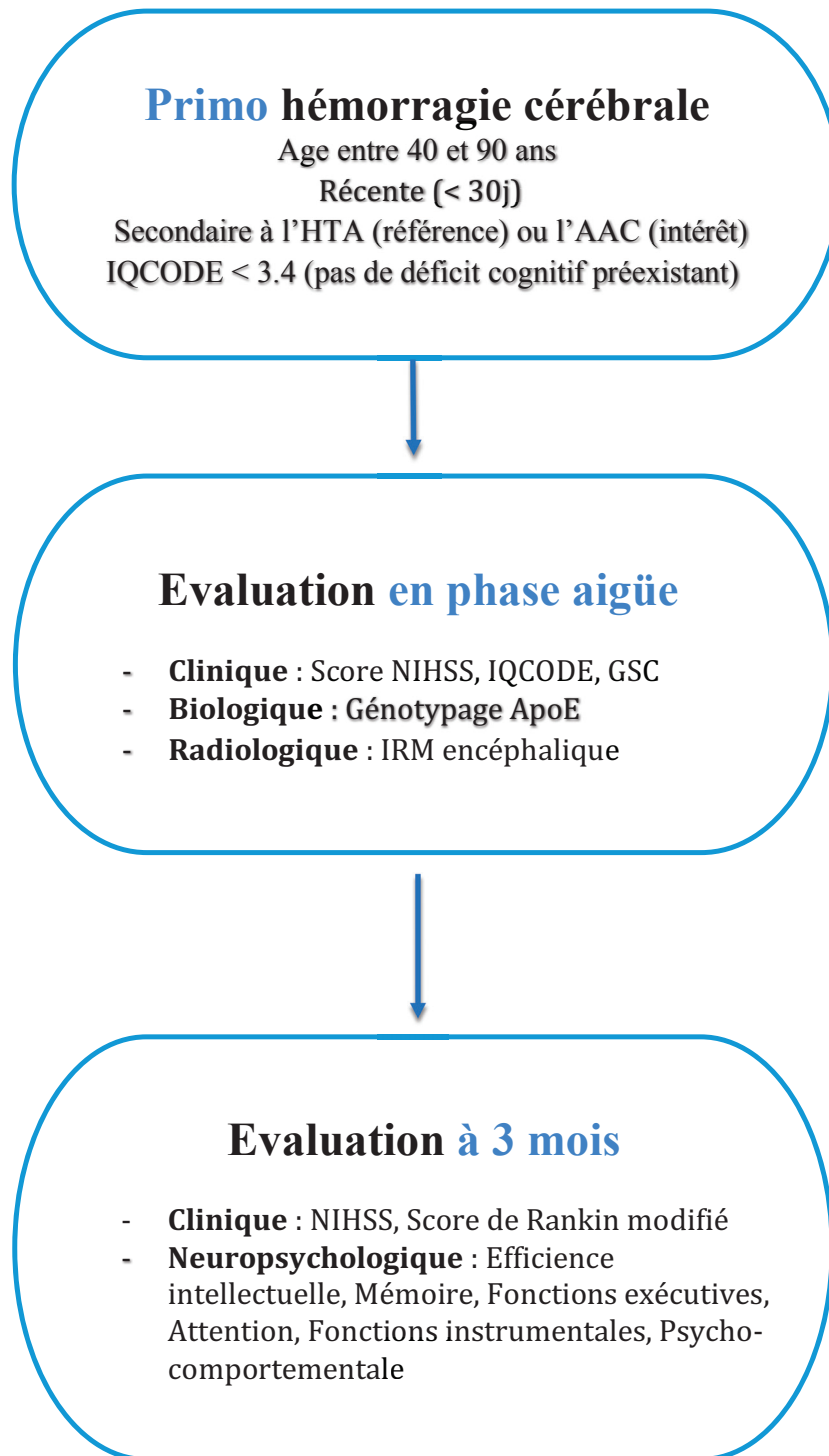


Figure 5 Organigramme de l'étude représentant les différentes phases de collecte des données.

II) Méthodes

A. Analyse des données d'imagerie cérébrale

Les données de l'imagerie ont été évaluées par le biais des échelles suivantes :

1. Hémorragies intracrâniennes

Cette donnée a été évaluée en termes de volume (exprimé en mm³) à l'aide du logiciel *MRICron*, après segmentation manuelle (réalisée par deux observateurs distincts) coupe par coupe sur les séquences T1 3D des IRM cérébrales réalisées en phase aiguë, tandis que l'addition et calcul du VOI ont été effectués par le logiciel MATLAB.

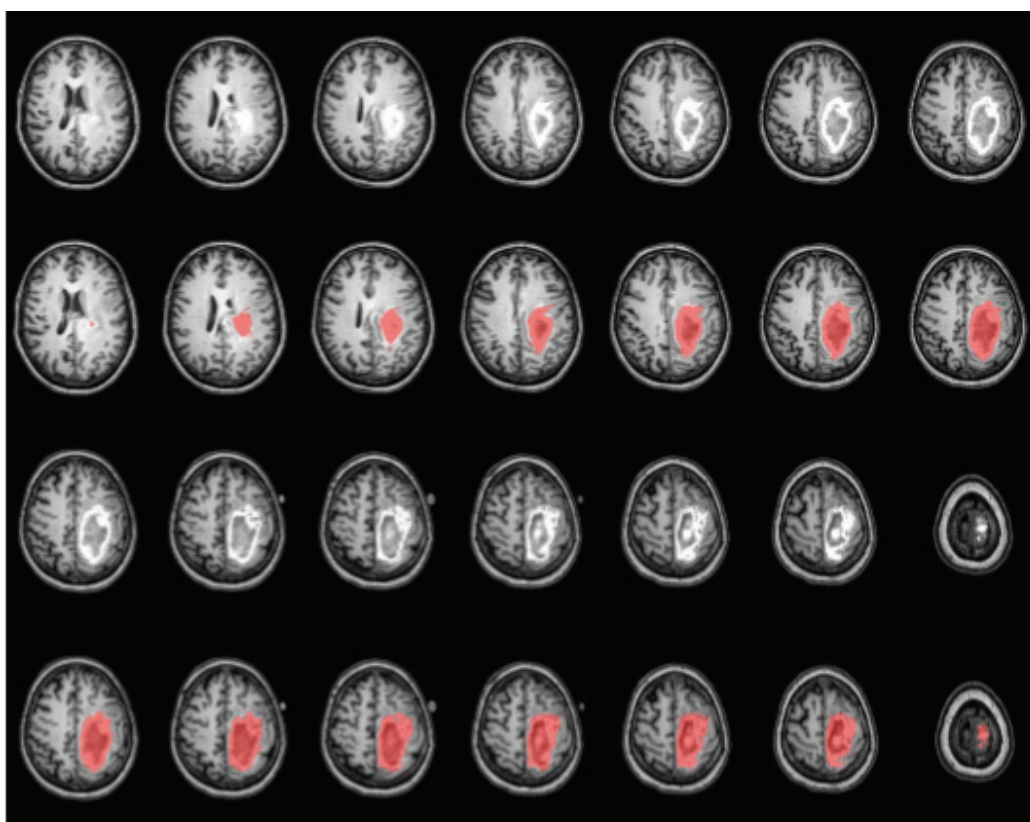


Figure 6 Exemple de segmentation manuelle d'un hématome lobaire (patient FB01) sur séquence T1 3D

Du fait d'une segmentation manuelle par deux opérateurs distincts, un score kappa a été calculé pour chaque HIC. En cas de désaccord inter-observateur (à savoir un coefficient kappa <0.7), les volumes d'HIC ont été réévalués conjointement jusqu'à obtention d'un score kappa >0.7.

2. Hémosidérose corticale

Cette donnée a été évaluée, en l'absence d'échelle neuroradiologique de référence à ce jour en termes de :

- Surface (En cm² ; l'hémosidérose a été manuellement segmentée par 2 observateurs distincts sur la séquence T2* du sujet à partir du logiciel d'imagerie OsiriX⁷⁸). Les surfaces ont été calculées en multipliant la longueur du ruban cortical pathologique par l'épaisseur de la coupe, puis additionnées secondairement pour toutes les coupes.

Du fait d'une segmentation manuelle par deux opérateurs distincts, la même méthodologie que pour les volumes d'HIC a été appliquée pour la surface d'hémosidérose.

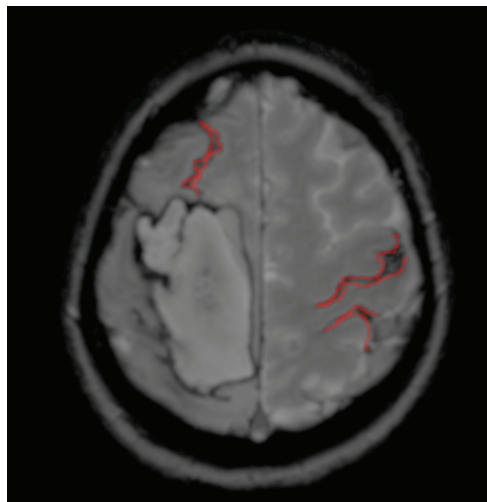


Figure 7 Exemple de segmentation de la surface de l'hémosidérose corticale (IRM en séquence T2*) à l'aide du logiciel OsiriX

3. Microbleeds

Le nombre et la distribution des microbleeds cérébraux ont été évalués sur les séquences T2 écho de gradient en utilisant l'échelle suivante : Brain Observer MicroBleed Scale BOMBS⁷⁹ (Cf Annexe 2)

Les microbleeds ont été évalués quantitativement de façon individuelle par 2 observateurs. En cas de différence inter-observateur, les clichés IRM ont été relus de façon concomitante de façon à décompter d'un commun accord le même nombre de microbleeds.

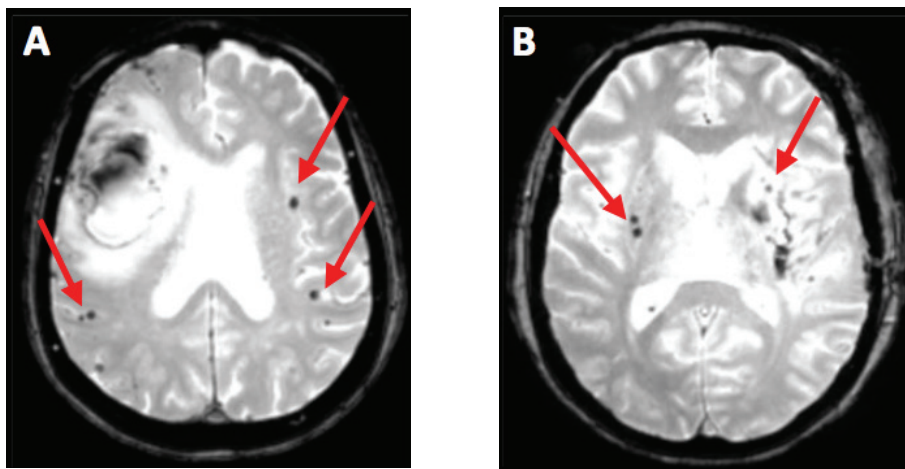


Figure 8 Exemple de scoring BOMBS (IRM en séquence T2*) chez un patient avec HIC sur AAC (A) ou microangiopathie hypertensive (B)

4. Leuco-encéphalopathie vasculaire

Quantification via :

- Echelle de Fazekas et Schmidt⁸⁰
- Volume contra-lésionnel (En mm³). Ces lésions ont été segmentées automatiquement grâce à la Toolbox LST à partir des séquence IRM FLAIR 3D. Les segmentations obtenues ont été normalisées sur le Template MNI, binarisées, puis un masque de l'hémisphère lésé a été appliqué. Nous avons corrigé manuellement chaque segmentation, afin de retirer les possibles erreurs de segmentation automatique.

Les volumes en mm³ ont ensuite été calculés grâce à MATLAB.

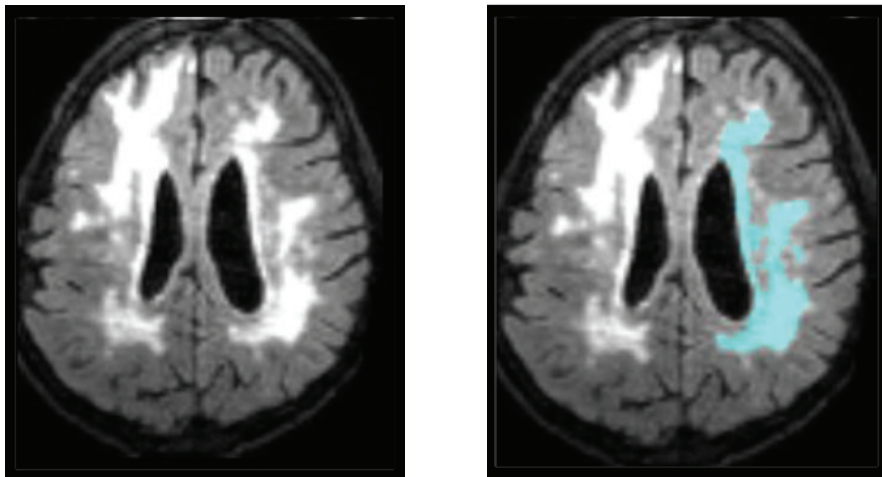


Figure 9 Exemple de segmentation du volume de leuco-encéphalopathie vasculaire (IRM en séquence T2 FLAIR) à l'aide de MATLAB et de la Toolbox LST

B. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels Statistica et Stata 10 SE. Un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

Les caractéristiques démographiques entre patients ont été comparées par le biais d'un test t de Student ou de U de Mann Whitney en fonction de la normalité des données. Les variables binaires ont été comparées à partir d'un test de χ^2 .

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, à savoir déterminer l'impact de l'hémorragie corticale sur la cognition, nous avons réalisé une analyse multivariée par régression logistique de façon à identifier un éventuel impact indépendant de l'hémorragie sur les différents sous-groupes de la cognition.

Nous avons intégré dans le modèle un certain nombre de variables explicatives pour évaluer de façon indépendante l'impact de chaque paramètre d'imagerie sur la cognition : angiopathie amyloïde cérébrale, sexe, nombre d'années d'étude, leucopathie vasculaire, microbleeds cérébraux, surface d'hémorragie, épaisseur corticale, volume des noyaux gris centraux, tous ces paramètres pouvant être à l'origine d'une altération cognitive.

Les paramètres redondants ont été exclus (facteurs de risque cardiovasculaires car pris en compte lors de la classification du diagnostic étiologique de l'HIC, volumétrie de substance blanche car apportant les mêmes informations que le score de Fazekas).

Un cut-off à -1.5 déviation standard (DS) a été choisi pour exploiter les données du bilan neuropsychologique.

Nous avons ensuite comparé les patients du groupe lobaire avec ou sans hémorragie corticale sur les variables démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation) et neuroradiologiques (nombre de microbleeds, volume des lésions de substance blanche). L'absence de différence sur ces données a ensuite permis de comparer ces deux sous-groupes avec un test U de Mann Whitney sur l'ensemble des données neuropsychologiques.

Pour répondre aux objectifs secondaires, à savoir déterminer l'impact des microbleeds cérébraux ainsi que de la leuco-encéphalopathie vasculaire, nous avons également réalisé une analyse multivariée par régression logistique de façon à identifier un éventuel impact indépendant de ces paramètres sur les différents sous-groupes de la cognition.

Ce modèle était similaire à celui utilisé pour déterminer l'impact de l'hémorragie corticale. Les mêmes paramètres ont donc été sélectionnés ; le score de Fazekas a été préféré à la volumétrie de substance blanche pour une meilleure clarté des résultats.

Résultats

I) Caractéristiques de la population

A. Nombre de sujets

Quarante-huit sujets ont été inclus dans l'étude, avec la répartition suivante :

- 22 sujets présentant une hémorragie secondaire à une angiopathie amyloïde cérébrale possible (n=5), probable (n=16) ou définie (n=1) dont :
 - 10 sujets avec hémosidérose corticale
 - 12 sujets sans hémosidérose corticale
- 26 sujets présentant une hémorragie secondaire à une microangiopathie hypertensive.

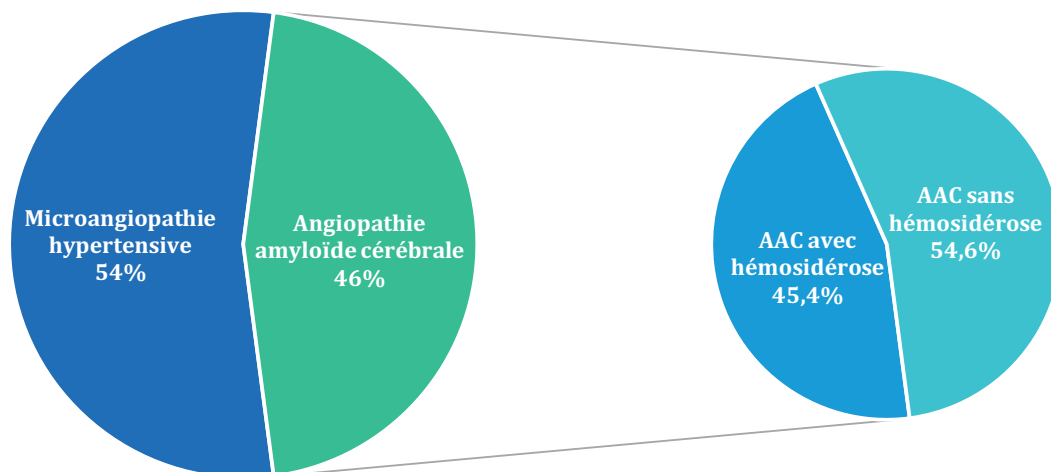


Figure 10 Répartition de la population selon l'étiologie de l'HIC et la présence d'hémosidérose corticale

B. Dans l'ensemble du recrutement

L'âge moyen de la population était de 66,5 ans (avec un écart-type de 11,9 ans). Le nombre moyen d'années d'étude s'élevait à 10,7 années (écart-type de 4,03 années), les hommes représentant la majorité de l'échantillon (54%).

Les principales caractéristiques ont été résumées dans les tableaux ci-après.

Au sein de la population, plus de la moitié (58%) présentait une hypertension artérielle préalablement connue, avec un nombre de patients significativement plus important dans le groupe microangiopathie hypertensive (35% ; $p=0.005$). De la même façon, les patients du groupe HIC profonde étaient significativement plus souvent dyslipidémiques que les patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale ($p=0.039$).

Données	Toutes causes (n=48)	Microangiopathie hypertensive	Angiopathie amyloïde cérébrale	p
Cliniques¹				
Age, moyenne ± écart type	66.5±11.9	64±11.5	69.4±12	0.106
Sexe masculin, n (%)	26 (54)	17 (65)	9 (41)	0.095
Niveau études	10.7 (4)	10.7 (3.9)	10.7 (3.6)	0.694
Obésité	4 (8)	2 (8)	2 (9)	0.879
Tabac	10 (21)	7 (27)	3 (14)	0.270
Diabète	17 (35)	11 (42)	6 (27)	0.288
Dyslipidémie	11 (23)	9 (35)	2 (9)	0.039²
Hypertension artérielle	28 (58)	20 (77)	8 (36)	0.005
IQ Code, n (ET)	3.08 (0.29)	3.13 (0.2)	3.03 (0.19)	0.105
mRS à 3 mois	1.95 (1.12)	2.04 (1.26)	1.86 (0.96)	0.444
NIHSS à 3 mois	2.07 (1.92)	2.55 (3.42)	1.57 (1.83)	0.208
Radiologiques³				
Volume HIC (ml)	20.5 (5.8)	9.62 (9.6)	33.99 (21.9)	< 0.001
Latéralité HIC (gauche), n	26	10	16	0.019
Score de Fazekas	5.96 (2.7)	5.27 (2.62)	6.77 (2.69)	0.051
Leucopathie (cm3)	12.9 (13)	10.75 (16.8)	15.73 (15.1)	0.126
Score de BOMBS	10.4 (6.1)	5.4 (6.6)	16.2 (36.3)	0.941

Tableau 4 Caractéristiques clinico-radiologiques selon l'étiologie de l'hémorragie cérébrale

¹ Les principales données cliniques sont exprimées sous la forme du nombre de patients, suivies de leur proportion

² Résultat statistiquement significatif

³ Les données volumiques sont contra-lésionnelles pour éviter le biais de mesure lié à la présence de l'HIC

Le volume moyen de l'hémorragie cérébrale était de 20.51 ml, avec une moyenne plus élevée chez les patients ayant présenté une hémorragie lobaire secondaire à une angiopathie amyloïde possible ou probable (34 ml) par rapport aux hématomes profonds de la micro angiopathie hypertensive (9.6 ml), $p < 0.001$. De façon similaire, les patients du groupe angiopathie amyloïde cérébrale avaient en moyenne une hémorragie survenant préférentiellement du côté de l'hémisphère gauche (73% des patients) par rapport aux patients du groupe HIC profonde (38% des patients), $p = 0.019$.

La distribution des lésions hémorragiques pour le groupe microangiopathie hypertensive (A) et angiopathie amyloïde (B) est représentée ci-après.

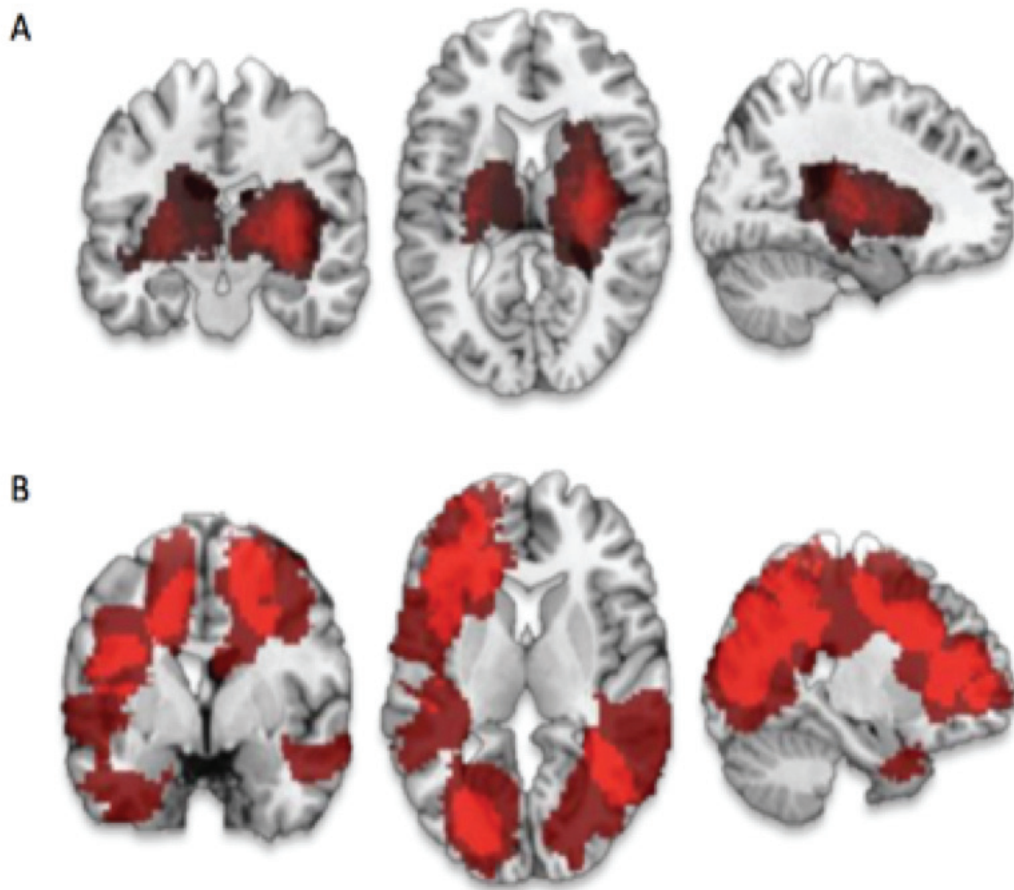


Figure 11 Carte de distribution des lésions hémorragiques selon l'étiologie de l'HIC

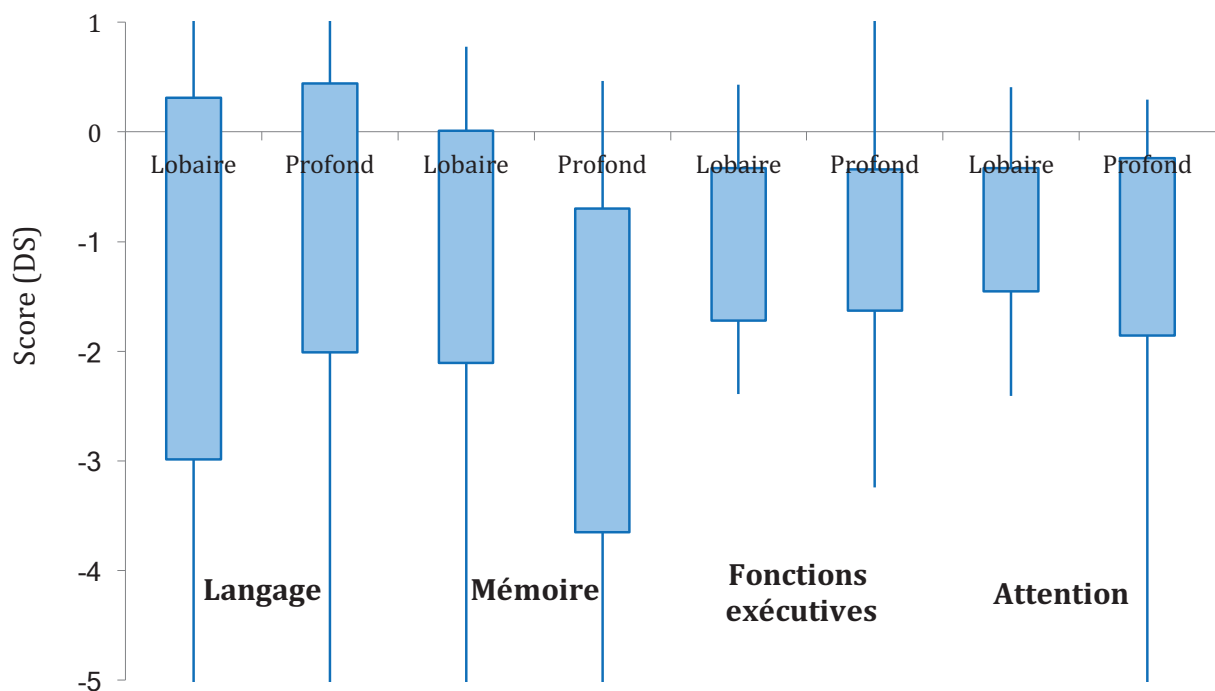


Figure 12 Boite à moustache exprimant les résultats des patients au bilan neuropsychologique en fonction du domaine de la cognition et du groupe d'HIC¹

Si les résultats du schéma ci-dessus ne peuvent être utilisés pour montrer la différence entre les HIC lobaires et HIC profondes (du fait de l'absence de différence statistiquement significative lors de notre comparaison), ils mettent toutefois en évidence l'importance de l'atteinte cognitive 3 mois après la survenue de l'hémorragie au sein du recrutement ainsi que son caractère multi-domaine.

¹ Pour une meilleure clarté et compréhension des résultats, les scores aux tests neuropsychologiques ont été exprimés en valeurs normalisées pour l'âge et le niveau socio-culturel (Déviation Standard)

	Toutes causes (n=48)	Microangiopathie hypertensive	Angiopathie amyloïde cérébrale	p
Efficiences globale				
MMSE (/30)	24.7 (2)	25.3 (5.1)	24.4 (3.6)	0.224
Mémoire				
<i>Rappel immédiat</i>	-0.94 (2.49)	-0.9 (2.1)	-0.9 (1.9)	0.778
<i>Rappel libre</i>				
RLRI (sum of 3 free recall, /48)	-1.58 (1.43)	-1.7 (1.3)	-1.4 (1.4)	0.683
RLRI (delayed free recall, /16)	-1.71 (2.05)	-2.0 (1.8)	-1.2 (1.6)	0.308
<i>Rappel indicé</i>				
RLRI (sum of 3 total recall, /48)	-3.97 (8.40)	-3.8 (7.1)	-3.9 (10.5)	0.715
RLRI (delayed total recall, /16)	-2.04 (2.97)	-2.3 (5)	-1.6 (4)	0.308
<i>Reconnaissance</i>				
RLRI (recognition, /48)	-1.04 (3.32)	-1.1 (2.3)	-0.9 (3.4)	0.238
DMS 48, score set 1 (/48)	-2.13 (2.05)	-2.8 (4.6)	-1.3 (2.8)	0.587
DMS 48, score set 2 (/48)	-2.69 (2)	-3.3 (3.5)	-1.8 (2.6)	0.435
Fonctions exécutives				
<i>Echelle globale</i>				
BREF (/18)	14.5 (2.8)	14.4 (3.7)	14.6 (2.8)	0.826
<i>Vitesse de traitement de l'information</i>				
Stroop denomination, time	-2.17 (2.33)	-1.7 (2.1)	-2.6 (2.3)	0.466
Stroop reading, time	-2.89 (2.99)	-2.8 (4.1)	-1.7 (2.1)	0.903
TMTA, time	-0.67 (0.59)	-0.3 (1.6)	-1 (1.6)	0.029
<i>Flexibilité mentale</i>				
TMT B-A time	-1.50 (0.92)	-1.0 (1.6)	-2.0 (1.9)	0.194
TMT B-A Errors	-1.43 (1.33)	-1 (1.7)	-1.5 (1.8)	0.284
<i>Inhibition</i>				
Stroop test interference score (IS), time	-2.19 (3.10)	-1.9 (2.2)	-2.5 (1.9)	0.397
Stroop test IS, non-corrected errors	-1.57 (1.67)	-1.0 (2)	-2.2 (5.4)	0.743
<i>Initiation</i>				
Fluences verbales (P)	-1.15 (1.06)	-1.1 (1.1)	-1.2 (1.1)	0.724
Fluences verbales (Animaux)	-1.01 (1.32)	-1 (1.3)	-1 (0.9)	0.716
<i>Mémoire de travail verbale</i>				
Empan endroit	-0.76 (0.98)	-0.5 (0.9)	-1 (0.9)	0.177
Empan envers	-0.56 (1.13)	-0.2 (1.2)	-0.8 (1)	0.307
Dépression				
MADRS	3.72 (2.24)	2.8 (3.3)	4.7 (6)	0.411
Langage				
DO 80	-1.41 (1.52)	-1.2 (2.5)	-1.6 (2.6)	0.716

Tableau 5 Données neuropsychologiques des patients selon l'étiologie de l'hémorragie cérébrale¹

¹ En dehors des échelles globales (BREF, MMSE) les scores sont présentés en déviation standard (DS)

Du point de vue des données mnésiques et instrumentales, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de patients.

Du point de vue des fonctions exécutives, on retrouvait sur le plan statistique une différence significative sur le temps de réalisation de l'épreuve A du *Trail Making Test* (vitesse de traitement de l'information), avec un groupe microangiopathie hypertensive plus rapide (67.1 secondes contre 88.5 secondes ; $p = 0.029$).

Les autres tests ne relevaient pas de différences notables.

Seules les praxies étaient épargnées (score moyen à 22.6/23 dans le groupe microangiopathie hypertensive contre 23/23 dans le groupe AAC ; $p=0.198$).

C. Au sein des sous-populations AAC avec et sans hémosidérose

1. Caractéristiques générales

D'un point de vue clinique et radiologique, les deux groupes angiopathie amyloïde cérébrale avec et sans hémosidérose étaient parfaitement comparables, les analyses ne mettant à aucun moment en évidence une différence significative sur le plan statistique.

Sur le plan biologique, on retrouvait une surreprésentation de l'allèle $\epsilon 2$ du gène de l'apolipoprotéine E ($p=0.027$) au sein du groupe de patients présentant de l'hémosidérose corticale (la moitié de l'échantillon).

Données	AAC avec hémosidérose (n=10)	AAC sans hémosidérose (n=12)	P
Cliniques			
Age	72.3 (8.88)	67 (14)	0.409
Sexe (H) n ; %	4 (40)	5 (42)	0.831
Niveau éducatif	10.9 (4.98)	11 (2.3)	0.562
Obésité	0 (0)	2 (17)	0.212
Tabac	2 (20)	1 (8)	0.490
Diabète	3 (30)	3 (25)	0.843
Dyslipidémie	1 (10)	1 (8)	0.901
HTA	4 (40)	3 (25)	0.825
Nb FDR CV (n ; ET)	1.1 (0.88)	1.0 (1.54)	0.457
IQ Code	3.04 (0.23)	3.02 (0.15)	0.915
mRS à 3 mois	2 (1.05)	1.73 (0.9)	0.497
NIHSS à 3 mois	1.80 (2.2)	1.36 (1.5)	0.154
Apo E2	0.5 (0.43)	0 (0)	0.027
Radiologiques			
HIC	35.24 (21.34)	32.85 (23.54)	0.860
Substance blanche	278.91 (24.39)	285.9 (44.19)	0.972
Substance grise	354.40 (48.08)	342.42 (77.44)	0.699
BOMBS	21.40 (42.79)	12.17 (31.13)	0.327
Leucopathie (cm ³)	13.49 (9.22)	17.26 (19.23)	0.972
Fazekas	7.40 (2.12)	6.25 (2.96)	0.425

Tableau 6 Caractéristiques des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale selon la présence ou non d'hémosidérose corticale (n ; écart-type)

2. Répartition des hémorragies cérébrales

Les patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale ont pu être classés en fonction de la topographie de l'HIC ainsi que la présence ou non d'hémorragie corticale (figure 13).

Une part importante des hémorragies (6/10 chez les patients avec hémorragie, 6/12 chez les patients sans hémorragie) survenait au sein du lobe frontal, quel qu'en soit le groupe.

La répartition au sein des autres lobes était globalement superposable, quel qu'en soit le groupe.

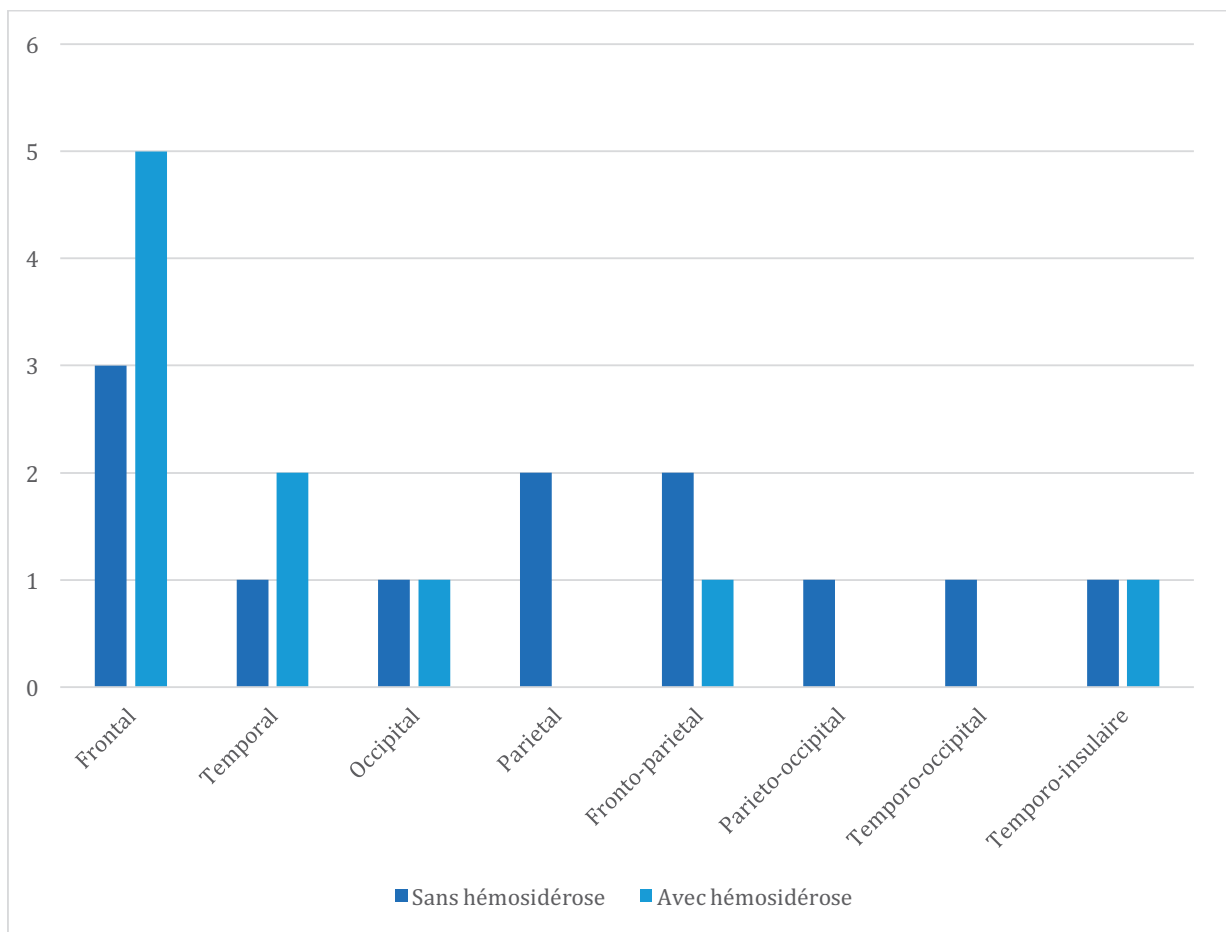


Figure 13 Topographie des HIC chez les patients présentant une angiopathie amyloïde possible ou probable selon la présence ou non d'hémorragie corticale

3. Répartition des lésions d'hémorragie corticale

Les segmentations ont été regroupées au sein d'un template MNI de façon à déterminer la répartition globale de l'hémorragie au sein du cortex cérébral. (figure 14).

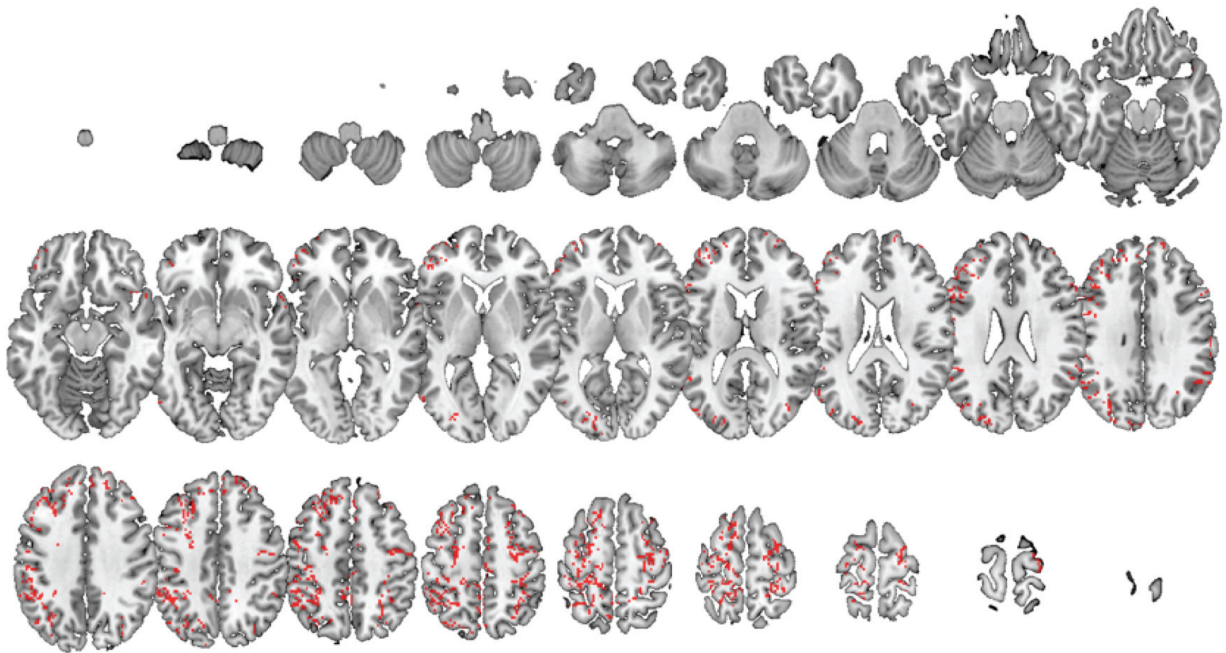


Figure 14 Répartition globale des lésions d'hémorragie corticale par fusion des différentes segmentations des patients du groupe AAC avec hémorragie

Au sein des sujets de notre étude, il semblait exister une prédominance des lésions en regard des régions rolandiques ainsi que du cortex pré-frontal. A contrario, les régions sous-tentorielles n'étaient quasiment pas concernées, les cortex temporaux et occipitaux n'étant que peu représentés.

II) Hémosidérose corticale, marqueurs de microangiopathie et Cognition

A. Analyse de régression logistique

Après prise en compte de facteurs de confusion figurant dans la colonne « données explicatives », l'analyse de régression logistique a permis de déterminer la présence éventuelle d'associations indépendantes entre l'hémosidérose corticale, les microbleeds cérébraux, la leuco-encéphalopathie et les données du bilan neuropsychologique sous la forme d'un risque (exprimé par l'Odds Ratio) d'obtenir un score inférieur à -1.5 DS aux différentes épreuves évaluant les sous-domaines de la cognition.

Données explicatives	Mémoire (OR / IC 95%)	Fonctions exécutives (OR / IC 95%)	Attention (OR / IC 95%)
Angiopathie amyloïde	0.097 (0.01-1.67)	0.770 (0.04-12.6)	0.002 (0.0001-0.53)
Homme	0.271 (0.04-1.68)	0.058 (0.01-0.49)	0.059 (0.004-0.85)
BOMBS	1.011 (0.98-1.04)	1.049 (1.02-1.11)	1.012 (0.97-1.04)
HIC côté gauche	3.178 (0.48-20.7)	1.537 (0.209-11.2)	9.615 (0.61-150.9)
Volume HIC (ml)	0.985 (0.92-1.05)	0.977 (0.9-1.05)	1.109 (0.98-1.24)
Fazekas	0.884 (0.594-1.31)	0.742 (0.47-1.15)	1.867 (0.98-3.54)
Surface hémosidérose (cm ²)	1.05 (1.03-1.09)¹	1.03 (1.01-1.07)	1.007 (0.96-1.05)
Substance grise (mm ³)	0.992 (0.96-1.02)	0.985 (0.95-1.01)	0.990 (0.95-1.02)
Epaisseur cortex (mm)	0.235 (0.001-35.2)	0.551 (0.01-55.1)	0.443 (0.001-148.7)
Nb années d'étude	1.273 (0.95-1.69)	1.108 (0.86-1.41)	1.201 (0.86-1.66)

Tableau 8 Odds Ratio exprimant le risque d'obtention de performances neuropsychologiques < -1,5 DS en fonction du domaine de la cognition et de paramètres clinico-radiologiques

¹ Les résultats en rouge sont statistiquement significatifs (p<0.05). Une tendance statistique est signalée en vert (p<0.1)

Les associations suivantes ont ainsi pu être mises en évidence :

Pour l'hémorosidrose corticale :

- Toute augmentation d'une unité de la surface d'hémorosidrose (cm²) entraînait une augmentation de 5% (OR 1.05 ; p=0.036) du risque d'obtenir un score <-1.5 DS aux tests d'évaluation mnésiques
- Il existait une tendance statistique (p=0.081) à une augmentation de 3 % du risque d'obtenir un score <-1.5 DS (OR 1.03) aux tests d'évaluation des fonctions exécutives pour toute augmentation d'une unité de surface (cm²) d'hémorosidrose

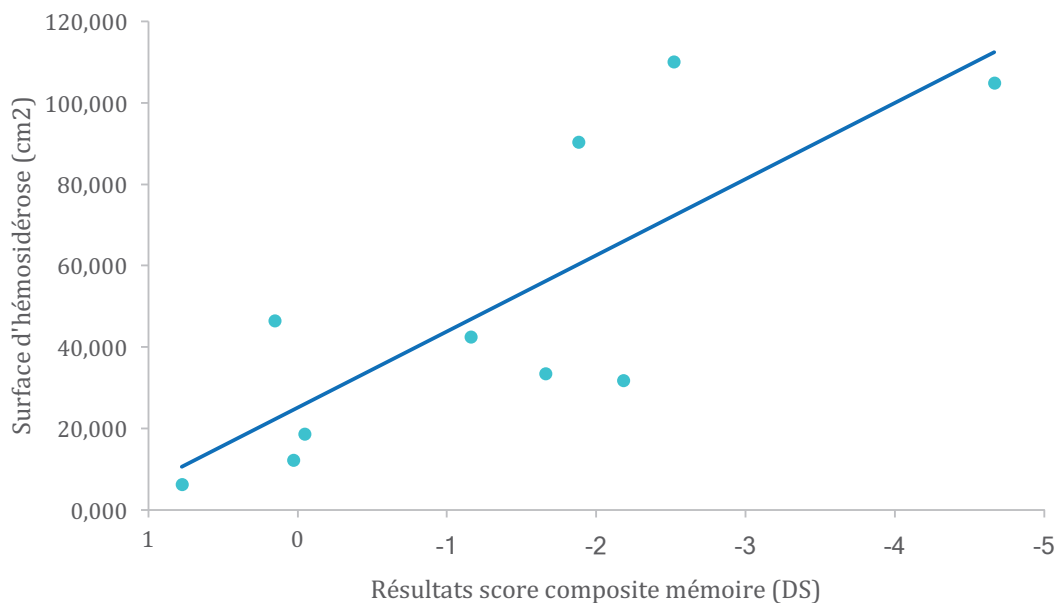


Figure 15 Relation entre les résultats au score composite de mémoire antérograde (exprimés en DS) par rapport à la surface d'hémorosidrose

Pour les microbleeds cérébraux :

- Il existait une tendance statistique (p=0.072) à une augmentation de 5.1% du risque d'obtenir un score <-1.5 DS aux tests d'évaluation des fonctions exécutives en cas d'augmentation d'une unité du nombre de microbleeds.

Pour la leuco-encéphalopathie vasculaire :

- Il existait une tendance statistique ($p=0.056$) à une augmentation de 84 % du risque d'obtenir un score <-1.5 DS aux tests d'évaluation des capacités attentionnelles en cas d'augmentation d'une unité du score de Fazekas. Cependant, il n'est pas possible de considérer ce résultat du fait d'un recouvrement de l'intervalle de confiance avec 1 (effet nul).

B. Comparaison en neuropsychologie des groupes AAC avec et sans hémorragie

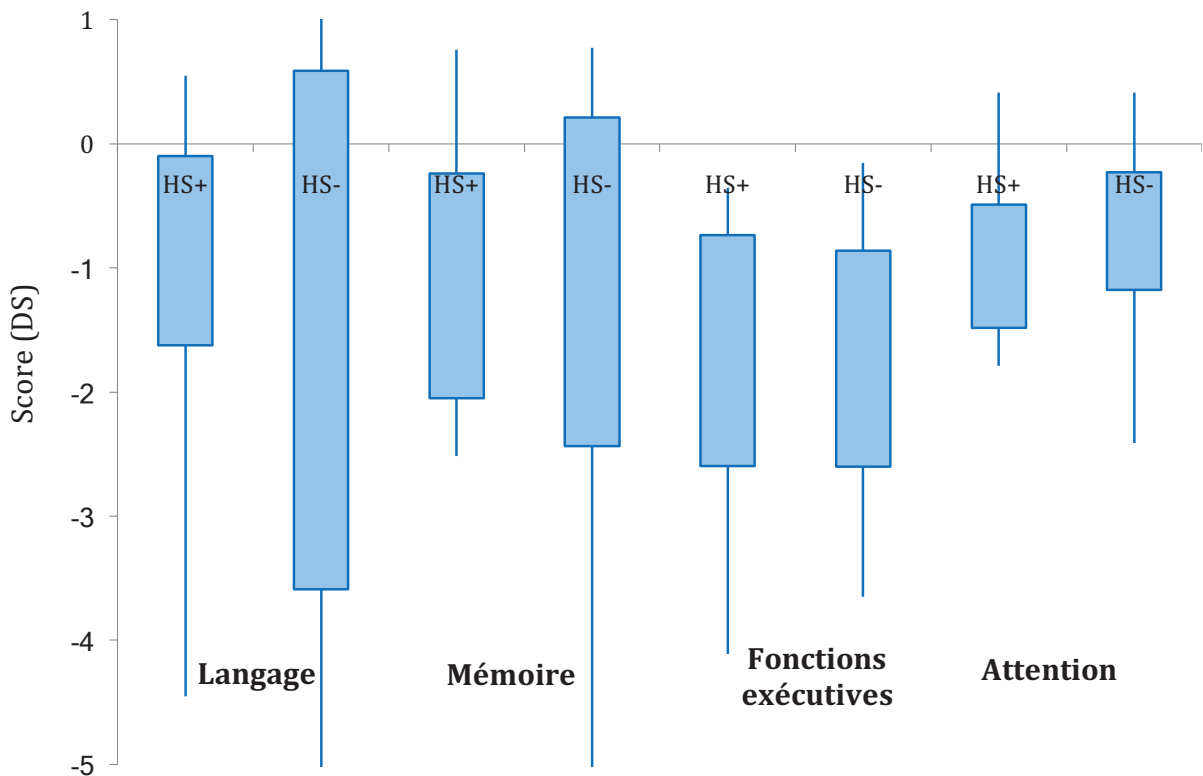


Figure 16 Boîte à moustache exprimant les résultats des patients au bilan neuropsychologique en fonction du domaine de la cognition et de la présence d'hémorragie corticale

Les scores MMSE moyens des groupes de patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale avec et sans hémorragie étaient superposables (24.3 avec hémorragie contre 24.4 sans hémorragie ($p=0.894$)).

Les données détaillées du bilan neuropsychologique mettaient en évidence une importante atteinte cognitive également multi-domaine.

	AAC avec hémossidérose	AAC sans hémossidérose	p
Efficiéce globale			
MMSE (/30)	24.3 (3.2)	24.4 (3.9)	0.894
Mémoire			
<i>Score mnésique composite¹</i>			
Déviatió Standard	-1.3 (1.6)	-1.9 (3.9)	0.869
Fonctiós exécutives			
<i>Echelle globale</i>			
BREF (/18)	13.7 (3.2)	15.3 (2.2)	0.244
<i>Score exécutif composite²</i>			
Déviatió Standard	- 1.8 (1.2)	-1.6 (1.1)	0.716
<i>Score attentionnel composite³</i>			
Déviatió Standard	-0.9 (0.6)	-0.8 (0.8)	0.448
Langage			
DO 80	-1.2 (1.8))	-1.9 (3.1)	0.573
Praxies			
Mahieux	23.0	23.0	NA

Tableau 8 Données neuropsychologiques des patients présentant une angiopathie amyloïde cérébrale selon la présence ou non d'hémossidérose corticale

Ainsi, sur le plan de la mémoire à long terme, la somme des 3 rappels en mémoire antérograde verbale au RLRI s'élevait en moyenne à 41.3 pour le groupe avec hémossidérose contre 38.5 sans hémossidérose.

¹ Score comprenant une moyenne des scores obtenus en DS aux épreuves suivantes : RLRI rappel immédiat, somme des 3 rappels libres, somme des rappels totaux, rappel libre différé, rappel total différé, DMS 48

² Empan endroit et envers, fluences verbales littérales et catégorielles, temps au TMT A, temps et erreurs au TMT B-A, temps au Stroop D, I et I-D, erreurs au Stroop I-D

³ Epreuve des cloches (temps et omissions), erreurs au TMT A, erreurs au Stroop D

En ce qui concerne les fonctions exécutives, le score moyen à la BREF était de 13.7 dans le groupe avec hémosidérose, contre 15.3 sans hémosidérose. Bien qu'il semblait de prime abord exister d'importantes différences entre les deux groupes, notamment en ce qui concerne la vitesse de traitement de l'information (temps moyen de réalisation du volet A du *Trail Making Test* à 79.6 secondes dans le groupe hémosidérose contre 96 sans), ou bien encore du contrôle inhibiteur (nombre moyen d'erreurs non corrigées au test de Stroop à 6.4 dans le groupe avec hémosidérose contre 2 sans hémosidérose), aucune n'était significative sur le plan statistique.

L'ensemble des patients, quel qu'en soit leur groupe, avait un score maximal à l'échelle des praxies de Mahieux (23/23). Sur le plan du langage, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes n'a été observée, avec un score moyen à la DO 80 de 73.2 pour le groupe avec hémosidérose contre 73.8 sans hémosidérose ($p=0.573$).

III) Synthèse

Au total, au cours de ce travail, nous avons pu mettre en évidence :

- Concernant les données générales de la cognition pour l'ensemble du recrutement :
On retrouve dans les groupes HIC lobaire et profonde une altération cognitive franche avec respectivement 12 patients (54,5%) contre 14 (53,8%) correspondant aux critères de déficit cognitif d'origine vasculaire sans démence⁸¹ (VCIND). Absence de nette différence sur le plan du retentissement neuropsychologique à 3 mois de la survenue de l'HIC entre les sous-groupes de patients.
- Concernant les données de l'hémossidérose corticale : L'analyse en régression logistique retrouve toutefois, de façon indépendante, un sur risque d'altération mnésique en cas d'augmentation de la surface de l'hémossidérose ($p=0.038$). Les fonctions exécutives étaient également associées (tendance statistique). Absence de différence statistiquement significative sur les plans clinique, radiologique et neuropsychologique entre les groupes d'angiopathies amyloïdes avec et sans hémossidérose corticale.
- Concernant les données des marqueurs de microangiopathie : L'analyse en régression logistique retrouvait une association entre le nombre microbleeds, et les fonctions exécutives (tendance statistique). Dans notre étude, ne retrouvons pas d'association statistique entre la leuco-encéphalopathie et la cognition (IC recoupant 1 lors de la tendance statistique mise en évidence avec les capacités attentionnelles).

Discussion

I) Hémorragies profondes versus lobaires

Comme cité plus haut, il existe dans la littérature peu de cohortes étudiant spécifiquement le devenir cognitif à 3 mois puis à long terme de patients ayant présenté une HIC.

Nos principales données cliniques sont comparables avec la population la plus récente d'hémorragies cérébrales « primitives » étudiée par l'équipe de S. Moulin parue en 2016 dans *Lancet Neurology*⁸² avec un âge moyen de 67.5 ans, contre 66.5 ans pour nos patients, et dans les deux cas un ratio de 54% d'hommes.

La comparaison des données neuropsychologiques entre nos deux travaux est plus délicate du fait en premier lieu du schéma de l'étude (première évaluation réalisée 6 mois après la survenue de l'HIC, dépistage de l'altération cognitive suite à l'obtention d'un score MMSE < 27/30), mais surtout du fait de la disposition des résultats (pas de données neuropsychologiques détaillées exploitables).

Deux informations importantes ressortent toutefois de notre travail, bien que ne correspondant pas à proprement parler à l'objectif principal de notre étude :

- Il existe une altération cognitive multi-domaine, mnésique, instrumentale (à l'exception des praxies) et dysexécutive, correspondant à environ la moitié des patients étudiés dans les suites de l'HIC. Ce résultat est en accord avec le travail de l'équipe de Xiong (où une atteinte mnésique, instrumentale et dysexécutive était retrouvée au sein de leur série de 58 patients présentant une AAC⁸³) et celle de Garcia⁸⁴ (où l'évaluation à 40 mois de la survenue d'HIC d'étiologies variées mettait en évidence chez leurs 48 patients, en plus d'une atteinte multimodale, une prévalence de VCIND post HIC de 65%).

- Le profil des groupes HIC lobaires et profondes est quasiment superposable ; Cette différence minime (portant sur la vitesse de traitement de l'information et en défaveur des HIC lobaires), s'avère en premier lieu étonnante. Parmi d'éventuels facteurs explicatifs, on citera comme principale hypothèse la présence essentielle de lésions en territoire stratégique lors des HIC profondes, en particulier au niveau thalamique (du fait de son statut de « relai » essentiel dans un certain nombre de domaines de la cognition), mais également au sein des noyaux gris centraux, présente chez 14 des 26 patients (soit 53,8%) du groupe HIC profonde.

Enfin, comme nous l'avions vu précédemment, la présence d'une importante altération de la vitesse de traitement de l'information chez les patients AAC s'intègre bien avec les dernières données de la littérature à notre disposition. Cet écart, en accord avec la conception de plus en plus prévalente que le profil cognitif de ces patients se rapproche des atteintes sous-cortico-frontales⁸⁵, est toutefois à relativiser dans notre travail en termes de pertinence clinique (-1 DS pour l'épreuve A du *Trail Making Test* alors que le seuil de pertinence clinique se rapprocherait de -1,5 DS).

II) Hémosidérose corticale et Cognition

A. Interaction entre hémosidérose et Cognition

Au cours de ce travail, il semblait exister après prise en compte des facteurs de confusion une association entre la mémoire antérograde et la surface d'hémosidérose. Une tendance statistique retrouvait également une association avec les fonctions exécutives. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative clinique, radiologique ou bien neuropsychologique entre nos groupes de patients présentant une angiopathie amyloïde avec et sans hémosidérose corticale.

Ce résultat peut être la résultante de deux possibilités :

- Absence de puissance nécessaire à la mise en évidence d'une différence statistiquement significative lors de la comparaison des deux groupes, principalement liée aux difficultés de recrutement notamment du fait des besoins de l'étude.
- Absence d'impact réel à proprement parler de l'hémosidérose corticale sur la cognition (association statistiquement fortuite en régression logistique).

1. Etude neuropathologique d'un cas d'altération cognitive avec hémosidérose corticale

Un *case report* récent avec étude anatomo-pathologique est venu enrichir la littérature concernant la possibilité d'une implication de l'hémosidérose corticale dans une altération cognitive⁸⁶. Ce dossier relate en effet le tableau clinique d'un homme d'origine japonaise, ancien ouvrier âgé de 75 ans, sans antécédent préalable notable, ayant développé un tableau progressif en 2 ans d'hallucinations visuelles et auditives associées à un délire de persécution et décédé peu après d'un arrêt cardiaque. Une évaluation brève réalisée avait permis de mettre en évidence une altération cognitive modérée, avec un score MMSE à 19 points. Peu après son décès, l'étude neuropathologique permettait de retrouver de multiples lésions d'hémosidérose corticale dont la distribution est présentée par la figure ci-après.

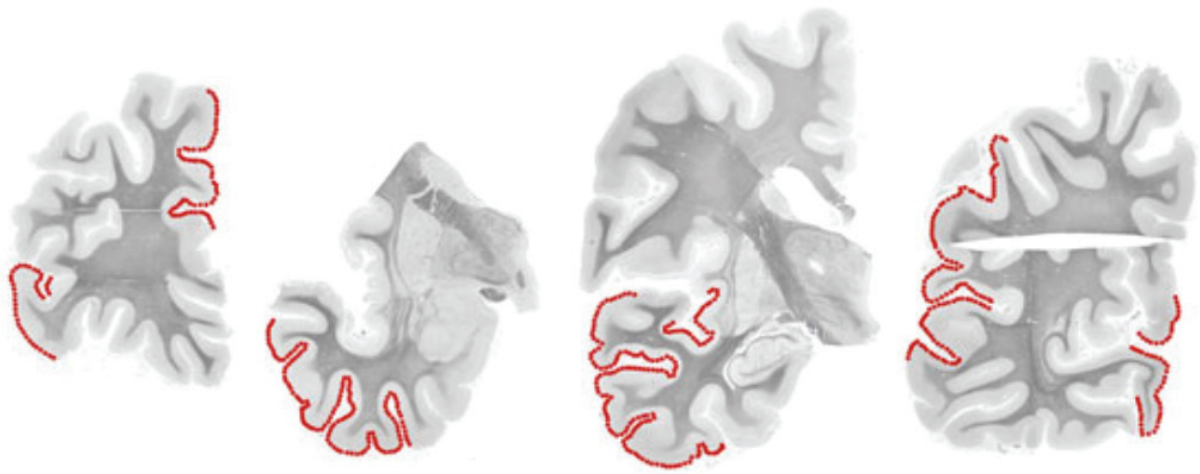


Figure 17 Distribution des lésions d'hémosidérose (représentées en rouge) mises en évidence en regard des lobes frontaux (portions médiale et latérale), de la portion latérale du lobe temporal, des lobes pariétaux puis des portions médianes et latérales des lobes occipitaux chez le patient après étude neuropathologique

Dans ce cas, bien qu'une amyloïdopathie parenchymateuse ait pu être mise en évidence, avec de nombreuses plaques séniles (dépôts de protéine beta amyloïde) correspondant au stade C de Braak, il n'existait pas de lésions neuropathologiques permettant d'évoquer la présence d'une angiopathie amyloïde. A contrario, les lésions tau classiquement associées à la maladie d'Alzheimer et aux plaques séniles, aujourd'hui considérées comme responsables de la symptomatologie (de la maladie d'Alzheimer), étaient peu étendues, quasiment limitées à la région entorhinale, ce qui amenait les auteurs à discréditer l'hypothèse de l'implication de l'amyloïdopathie mise en évidence dans la symptomatologie présentée par le patient.

En revanche, d'autres corrélations anatomo-cliniques étaient réalisées, notamment en ce qui concerne la topographie des lésions d'hémosidérose (portion latérale du lobe temporal et hallucinations auditives ; portion médiale des lobes occipitaux et hallucinations visuelles).

2. Résultats des analyses de régression logistique

A notre connaissance, il n'existe pas d'étude dans la littérature s'étant intéressé à la façon dont l'hémosidérose pourrait altérer la cognition.

L'obtention de scores mnésiques inférieurs à la norme chez nos patients avec hémosidérose, et ce de façon indépendante des autres marqueurs de neuro-imagerie soulève plusieurs hypothèses :

- La présence d'un trouble de récupération de l'information, ce d'autant plus qu'une grande partie des lésions d'hémosidérose se situe en regard du cortex pré-frontal.
- La présence d'un trouble du stockage de l'information. Ceci pourrait se concevoir du fait de la présence d'une possible maladie d'Alzheimer associée, mais les différentes données à disposition (notamment celles évaluant la cognition avant la survenue de l'hémorragie (IQCODE)) n'étaient pas en faveur d'une maladie neurodégénérative évolutive au moment de l'évaluation.

De la même façon, la tendance statistique mettant en évidence une association indépendante de la surface d'hémosidérose avec un trouble des fonctions exécutives pourrait également s'expliquer par la grande proportion d'hémosidérose corticale en regard du cortex pré-frontal.

Ces données appellent à confirmation par la conduite d'autres études avec un recrutement plus important.

B. Considérations autour des statistiques

1. Puissance

L'absence de différence statistiquement significative entre nos groupes pourrait en effet correspondre à un manque de puissance statistique, l'ensemble du recrutement des patients AAC comportant 10 sujets avec hémosidérose, 12 sans hémosidérose.

Il existait en effet au cours du recrutement de nombreuses difficultés relatives aux besoins de l'étude :

- Epidémiologiques : les patients correspondant aux critères de Boston pour le diagnostic d'AAC possible ou probable étant peu fréquents
- Neuro-imagerie : IRM encéphaliques devant être exploitables, comportant des séquences d'acquisition T1 3D, T2* et T2 FLAIR
- Cognitives : nécessitant une bonne adhésion du patient au parcours de soins pour participer au bilan neuropsychologique programmé 3 mois après l'accident vasculaire ; Tout trouble du langage majeur rendant par ailleurs impossible la réalisation de l'évaluation.

2. Régression logistique

Ce travail exploratoire demeurant en cours, les résultats obtenus par le biais de la régression logistique demandent à être confirmés par des effectifs plus importants (notamment du fait de l'utilisation d'un certain nombre de « variables explicatives »).

Par ailleurs, il conviendra de réaliser les analyses sur une population de patients présentant une angiopathie amyloïde (avec hémosidérose) uniquement afin d'en affiner les résultats.

III) Microbleeds et Cognition

1. Parallèle avec les données de la littérature

Nos analyses semblent avoir mis en évidence une tendance statistique témoignant d'un risque accru d'avoir un score exécutif composite < -1.5 DS pour toute augmentation du nombre de microbleed d'une unité.

Ces données pourraient aller dans le sens des résultats rapportés dans la littérature par le travail pilote de M.M.F Poels et al. paru dans *Neurology*⁸⁷ où une association indépendante de ces marqueurs avait été retrouvée avec les fonctions exécutives et notamment la vitesse de traitement de l'information lorsque leur nombre était supérieur ou égal à 5.

D'autres éléments restent à être précisés : rôle de la topographie des microbleeds et de leur nombre.

2. Hypothèses physiopathologiques

Ces résultats mis en évidence peuvent conduire à plusieurs hypothèses :

- Possible interruption des boucles cognitives sous-cortico-frontales par le biais de la déconnexion des faisceaux associatifs de substance blanche profonde et sous-corticale (syndrome dysexécutif).
- Associations statistiques fortuites sans pertinence clinique

Ils amènent à la nécessité de réaliser des études complémentaires sur le sujet, avec un recrutement plus important et surtout de plus fines analyses.

IV) Leuco-encéphalopathie vasculaire et Cognition

Nos analyses n'ont pas retrouvé d'augmentation du risque d'obtenir un score cognitif <-1.5 DS lors de l'augmentation du score de Fazekas au cours de ce travail, notamment en ce qui concerne les fonctions exécutives, ceci peut-être du fait d'un manque de puissance.

L'utilisation d'un score composite pour les fonctions exécutives peut également constituer une piste qui pourrait peut-être expliquer l'absence d'association statistique avec la leuco-encéphalopathie vasculaire, celui-ci comprenant un nombre important de sous-domaines (initiation, vitesse de traitement de l'information, inhibition, flexibilité mentale, mémoire de travail verbale) quand aujourd'hui les associations les mieux connues portent essentiellement sur la vitesse de traitement de l'information⁸⁸ même si d'autres composantes des fonctions exécutives peuvent également être affectées.

Il pourra donc être utile de s'intéresser de façon plus spécifique au sous-domaine de la vitesse de traitement de l'information lors d'analyses ultérieures, les données de la littérature concernant l'interaction entre la leuco-encéphalopathie vasculaire et la Cognition semblant concordantes entre elles^{89 90}, et mettant en évidence une diminution statistiquement significative de la vitesse de traitement de l'information au fur et à mesure que le score de Fazekas augmentait.

Par ailleurs, il est également bien déterminé que l'altération cognitive liée à la leuco-encéphalopathie dépend de plusieurs paramètres, comprenant en premier bien sûr le volume mais également la topographie ainsi que la réserve cognitive du patient⁹¹. Dans ce cadre, nous n'avons pris en compte que la globalité du score de Fazekas et non de façon spécifique les paramètres évaluant la topographie et ce de façon indépendante (sous-scores 1 et 2 de l'échelle de Fazekas), ce qui serait peut-être un élément à considérer.

Conclusion

Au cours de cette étude prospective, nous avons tenté d'affiner nos connaissances sur le déclin cognitif à 3 mois de patients ayant présenté une hémorragie cérébrale secondaire à une microangiopathie de type hypertensif, ou bien une angiopathie amyloïde cérébrale.

Si pour l'heure, les données demeurent insuffisantes pour conclure sur l'implication exacte de l'hémosidérose corticale dans cette altération cognitive, les hypothèses suivantes ont pu être émises :

- Possible altération de la fonction du parenchyme cérébral en relation avec sa topographie, avec dans notre population une altération mnésique et exécutive potentiellement en rapport avec la prédominance frontale des lésions.
- Implication possible dans une altération des fonctions du cortex cérébral en tant que phénomène venant « décompenser » une réserve cognitive affaiblie par d'autres lésions cérébrales

Par ailleurs, la topographie de ces lésions et les raisons exactes de son tropisme pour les régions frontales (notamment la région centrale) ainsi que sa corrélation avec les phénomènes cliniques rapportée, qu'ils se manifestent sous le masque d'*amyloid spells* ou bien d'une éventuelle altération cognitive, reste à préciser.

Ces données seront à consolider par le biais d'autres voies de recrutement (consultation mémoire ; évaluation neuropsychologique à long terme, plus de 6 mois après une hémorragie cérébrale intra-parenchymateuse).

Parallèlement, s'il semble que nos résultats concernant les microbleeds cérébraux viennent confirmer certains éléments de la littérature (syndrome dysexécutif), les données obtenues dans notre travail appellent à confirmation par la mise en place d'études à plus grande échelle.

Résumé

Introduction : Le devenir cognitif des patients dans les suites d'une hémorragie cérébrale est mal connu. Si parmi les facteurs en cause, le rôle de la leuco-encéphalopathie vasculaire est bien déterminé, celui de l'hémosidérose corticale n'a jamais été élucidé et demeure discuté pour les microbleeds cérébraux.

Méthode : Au cours d'une étude monocentrique réalisée au sein du CHU de Toulouse, nous avons inclus de façon prospective des patients de 40 à 90 ans sans déficit cognitif préexistant ayant présenté une hémorragie cérébrale récente secondaire à une microangiopathie hypertensive ou angiopathie amyloïde cérébrale. Une analyse multivariée par régression logistique a été réalisée afin de déterminer le rôle indépendant de plusieurs paramètres d'imagerie (hémosidérose corticale, microbleeds, leuco-encéphalopathie vasculaire) dans le déclin cognitif. Dans un second temps, nous avons comparé la cognition d'un sous-groupe de patients présentant une angiopathie amyloïde avec et sans hémosidérose corticale.

Résultats : Il existait un sur-risque indépendant de toute autre lésion radiologique, de l'HIC en elle-même et de son étiologie de développer une altération mnésique au fur et à mesure que la surface de l'hémosidérose augmentait. Une tendance statistique était retrouvée pour les fonctions exécutives pour l'hémosidérose mais également les microbleeds cérébraux. Il n'existait pas dans notre étude de différence statistique entre nos groupes de patients présentant une angiopathie amyloïde avec et sans hémosidérose corticale.

Conclusion : Ces résultats appellent à l'édification de nouvelles études de plus large ampleur afin de préciser le rôle indépendant de l'hémosidérose corticale sur la cognition.

Annexes

Annexe 1 Score de Fazekas & Schmidt

1. Hypersignaux de substance blanche péri-ventriculaires :

- 0 point : pas de lésion
- 1 point : contours « en crayon »
- 2 points : léger halo
- 3 points : hypersignaux irréguliers péri-ventriculaires étendus à la substance blanche profonde

2. Hypersignaux de substance blanche profonde et sous corticale :

- 0 point : pas de lésion
- 1 point : lésions focales ponctiformes
- 2 points : lésions focales légèrement confluentes
- 3 points : lésions largement confluentes

3. Nombre de lésions :

- 0 point : pas de lésion
- 1 point : 1 à 4 lésions
- 2 points : 5 à 9 lésions
- 3 points : Plus de 9 lésions

Annexe 2 Score BOMBS

Brain Observer Micro Bleed Scale (BOMBS)

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

Are there any BMBs* ?

No → Stop

Yes ↓

Are there 1-2 BMBs?

Yes → [Beware common BMB rating problems:]

No ↓

Uncertain about any BMBs?

Yes → [Beware common BMB rating problems:]

No → Rate

Beware common BMB rating problems:

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

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

* Small, homogeneous, round foci of low signal intensity on T2*-weighted images of less than 10 mm in diameter. Low signal on T2* within infarcts or haemorrhagic strokes are not counted as BMBs.

¹ Includes subcortical BMBs that touch the grey-white matter junction.

² Includes periventricular white matter and deep portions of the centrum semiovale

³ Caudate and lentiform nuclei.

Annexe 3 Echelle de Rankin modifiée

ECHELLE DE RANKIN

0	Pas de symptômes
1	Symptômes mineurs qui n'interfèrent pas avec le mode de vie
2	Handicap mineur ; symptômes qui conduisent à une certaine restriction du mode de vie mais qui n'interfèrent pas avec la capacité du patient à s'occuper de lui-même
3	Handicap modéré ; symptômes qui restreignent significativement le mode de vie et empêchent une existence totalement indépendante
4	Handicap modérément sévère ; symptômes qui empêchent clairement le patient de mener une existence indépendante, mais nécessiter une attention constante
5	Handicap sévère ; patient totalement dépendant qui requiert une attention constante jour et nuit

ECHELLE DE RANKIN MODIFIEE

0	Asymptomatique, aucun handicap
1	Symptômes minimes, handicap très peu important <ul style="list-style-type: none"> ▪ activités usuelles possibles
2	Handicap minime <ul style="list-style-type: none"> ▪ restriction de certaines activités antérieures ▪ mais activités de la vie quotidienne non limitées ou très peu
3	Handicap modéré <ul style="list-style-type: none"> ▪ activités antérieures notablement limitées ▪ marche, transferts et toilette sans aide : aide partielle nécessaire pour d'autres activités (habillage, bain, alimentation, etc.)
4	Handicap modérément sévère <ul style="list-style-type: none"> ▪ marche et activités de la vie quotidienne impossible sans aide ▪ incapable de s'occuper soi-même sans assistance
5	Handicap sévère <ul style="list-style-type: none"> ▪ patient grabataire ou incapable de sortir du fauteuil ▪ nécessité d'une supervision permanente
6	Inconscient ou état comateux
X	Handicap dû à d'autres facteurs <ul style="list-style-type: none"> ▪ évaluation impossible

Annexe 4 : Score NIHSS

Vigilance	Normale	0			
	Non vigilant mais réaction adéquate pour stimulation mineure (ordre)	1			
	Non vigilant, réaction (non stéréotypée) uniquement aux stimuli intenses	2			
	Absence de réaction ou réactions uniquement réflexes	3			
Questions (mois et âge)	2 réponses correctes	0			
	1 réponse correcte	1			
	0 réponse correcte	2			
Ordres (ex : ouvrir et fermer les yeux – serrer et relâcher une main non parétique)	2 actions correctes	0			
	1 action correcte	1			
	0 action correcte	2			
Oculomotricité	Normale	0			
	Paralysie partielle	1			
	Déviaton forcée du regard ou paralysie complète non surmontée par les réflexes oculo-céphaliques	2			
Champs visuels	Normal	0			
	Hémianopsie partielle	1			
	Hémianopsie complète	2			
	Hémianopsie bilatérale ou cécité corticale	3			
Paralysie faciale	Absente	0			
	Mineure (effacement du sillon naso-génien, asymétrie du sourire)	1			
	Hémiface inférieure	2			
	Hémiface complète	3			
Motricité des membres (à coter pour chaque membre – maintenir une angulation de 45° durant 10 secondes pour les MS, de 30° durant 5 secondes pour les MI)		MSG	MSD	MIG	MID
	Pas de chute	0	0	0	0
	Chute avant délai mais le membre ne retombe pas sur le support	1	1	1	1
	Chute avant délai sur le support	2	2	2	2
	Absence de mouvement contre pesanteur	3	3	3	3
Ataxie (non explicable par un déficit moteur)	Absente	0			
	Sur 1 membre	1			
	Sur 2 membres	2			
Sensibilité	Normale	0			
	Hypoesthésie minime à modérée	1			
	Hypoesthésie sévère à anesthésie	2			
Langage	Normal	0			
	Aphasie légère à modérée	1			
	Aphasie sévère	2			
	Mutisme, aphasie globale	3			
Articulation (trouble non explicable par une éventuelle aphasie ou parésie faciale)	Normale	0			
	Dysarthrie légère à modérée	1			
	Discours incompréhensible ou anarthrie	2			
Attention sensorielle (visuelle, tactile, auditive, spatiale, négligence)	Absente	0			
	Héminégligence partielle ou extinction d'une modalité sensorielle	1			
	Héminégligence complète ou extinction de plusieurs modalités sensorielles	2			
SCORE TOTAL :					
Date et heure du score :		Date et heure du début des symptômes :			
Date et heure de la thrombolyse :					
Patient :		Examineur :			
Commentaire (nécessaire si la cotation d'une épreuve est impossible) :					

Annexe 5 : Version courte de l'IQCODE

Nom : _____ Prénom : _____ Âge : _____

Date : _____ Évaluateur : _____

Version courte de l'IQCODE-R

Nous aimerions que vous vous souveniez de votre ami ou parent tel qu'il était **il y a dix ans**, c'est-à-dire en 20____, et le compariez à ce qu'il est aujourd'hui. Voici des situations demandant à cette personne de se servir de sa mémoire ou de son intelligence; veuillez indiquer si ses facultés se sont améliorées, sont demeurées stables ou se sont détériorées au cours des dix dernières années.

Remarque : Il est important de comparer sa performance actuelle à celle d'il y a dix ans. Si cette personne, il y a dix ans, oubliait toujours où elle laissait ses affaires et qu'elle oublie encore aujourd'hui, alors nous considérons qu'il n'y a « aucun changement ».

Veuillez indiquer les changements que vous constatez en encerclant la réponse appropriée.

Comparativement à il y a dix ans : Comment jugeriez-vous les capacités du patient pour :	A Beaucoup mieux	B Un peu mieux	C Aucun changement	D Un peu moins bien	E Beaucoup moins bien
1. Se souvenir de certains renseignements concernant la famille et les proches, par exemple leur profession, leur date d'anniversaire, leur adresse	1	2	3	4	5
2. Se souvenir d'événements qui se sont produits récemment	1	2	3	4	5
3. Se souvenir de conversations récentes, quelques jours plus tard	1	2	3	4	5
4. Se rappeler son adresse et son numéro de téléphone	1	2	3	4	5
5. Se rappeler le jour et le mois en cours	1	2	3	4	5
6. Se rappeler où sont généralement rangées les choses	1	2	3	4	5
7. Se rappeler où trouver des objets rangés à des endroits inhabituels	1	2	3	4	5
8. Savoir comment utiliser des appareils ménagers familiaux	1	2	3	4	5
9. Apprendre à utiliser de nouveaux objets ou appareils ménagers dans la maison	1	2	3	4	5
10. Apprendre des nouvelles choses en général	1	2	3	4	5
11. Suivre une histoire dans un livre ou à la télévision	1	2	3	4	5
12. Prendre des décisions concernant les problèmes du quotidien	1	2	3	4	5
13. Gérer son argent pour faire ses achats	1	2	3	4	5
14. Gérer ses finances personnelles (p. ex. : payer les comptes, faire des retraits à la banque)	1	2	3	4	5
15. Gérer d'autres problèmes arithmétiques du quotidien, par exemple savoir quelle quantité d'aliments acheter, savoir combien de temps s'est écoulé entre les visites d'amis/membres de la famille	1	2	3	4	5
16. Utiliser son intelligence pour comprendre ce qui se passe, utiliser ses capacités de réflexion et être capable de raisonner	1	2	3	4	5
Sommes :					

Score total : somme des scores obtenus à chaque question divisée par le nombre de questions

(Somme A + Somme B + Somme C + Somme D + Somme E)/16 = _____

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence de mes Maîtres et de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Références

- ¹ Dennis MS et Al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993 Jun;24(6):796-800.
- ² Kolominsky-Rabas PL et Al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001 Dec 1;32(12) :2735-40.
- ³ K. Murao, C. Rossi, C. Cordonnier Intracerebral haemorrhage and cognitive decline *Rev. Neurol.*, 169 (2013) Oct;169(10):772-8.
- ⁴ Qureshi AI Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Qureshi AI N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450-60.
- ⁵ Giroud M Cerebral haemorrhage in a French prospective population study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991 Jul;54(7):595-8.
- ⁶ Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke*. 1993 Jun;24(6):796-800.
- ⁷ Qureshi AI. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Qureshi AI N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450-60.
- ⁸ Qureshi AI. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *Qureshi AI N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450-60.
- ⁹ D. Woo Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study. *Stroke*, 33 (2002) May;33(5):1190-5.
- ¹⁰ Jackson CA et al. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Nov;77(11):1244-52. Epub 2006 May 11.
- ¹¹ Cole FM, Yates P. Intracerebral microaneurysms and small cerebrovascular lesions. *Brain* 1967; 90 : 759-768.
- ¹² Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral haematomas. *Stroke* 1999; 30 : 1637-1642
- ¹³ Passero S Differing temporal patterns of onset in subgroups of patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2000 Jul;31(7):1538-44.
- ¹⁴ Five-year findings of the hypertension detection and follow-up program. III. Reduction in stroke incidence among persons with high blood pressure. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA*. 1982 Feb 5;247(5):633-8.
- ¹⁵ Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991 Jun 26;265(24):3255-64.
- ¹⁶ Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987;234:371-376
- ¹⁷ Prelli F, Castano E, Glenner GG, Frangione B. Differences between vascular and plaque core amyloid in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1988;51:648-651.

-
- ¹⁸ Suzuki N, Iwatsubo T, Odaka A, Ishibashi Y, Kitada C, Ihara Y. High tissue content of soluble β 1-40 is linked to cerebral amyloid angiopathy. *Am J Pathol* 1994;145:452-460.
- ¹⁹ Weller RO, Massey A, Newman TA, Hutchings M, Kuo YM, Roher AE. Cerebral amyloid angiopathy: amyloid beta accumulates in putative interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1998;153:725-733.
- ²⁰ Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M. Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 1987;234:371-376.
- ²¹ Masuda J, Tanaka K, Ueda K, Omae T. Autopsy study of incidence and distribution of cerebral amyloid angiopathy in Hisayama, Japan. *Stroke* 1988;19:205-210.
- ²² Yamada M. Risk factors for cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci* 2002;977:37-44.
- ²³ Hirohata M, Yoshita M, Ishida C, Ikeda SI, Tamaoka A, Kuzuhara S, et al. Clinical features of non-hypertensive lobar intracerebral hemorrhage related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 2010;17:823-829.
- ²⁴ Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- ²⁵ Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Fin- klestein SP (1993) The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: Presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* **43**, 2073-2079.
- ²⁶ Arvanitakis Z et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):320-7
- ²⁷ Li Xiong et Al. Cognitive Profile and its Association with Neuroimaging Markers of Non-Demented Cerebral Amyloid Angiopathy Patients in a Stroke Unit *Journal of Alzheimer's Disease* 52 (2016) 171-178
- ²⁸ Case NF et al. Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment *Stroke*. 2016 Jun 23 Aug;47(8):2010-6.
- ²⁹ Woo D et al. Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage : preliminary results of a population-based study. *Stroke*. 2002 : 33 : 1190-5
- ³⁰ K. Murao, C. Rossi, C. Cordonnier Intracerebral haemorrhage and cognitive decline *Rev. Neurol.*, 169 (2013) Oct;169(10):772-8.
- ³¹ Sachdev P1, Kalaria R, O'Brien J, Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014 Jul-Sep;28(3):206-18
- ³² N.S. Rost, E.E. Smith, Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score, *Stroke* 39 (2008) 2304-2309.
- ³³ C. Cordonnier, , What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain* 133 (2010) 3281-3289.
- ³⁴ Jorm AF, Scott R, Cullen JS, et al; Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med*. 1991 Aug;21(3):785-90.
- ³⁵ C. Cordonnier, , What are the causes of pre-existing dementia in patients with intracerebral haemorrhages? *Brain* 133 (2010) 3281-3289.

-
- ³⁶ J. Attems, F. Lauda, K.A. Jellinger, Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study, *J. Neurol.* 255 (2008) 70–76.
- ³⁷ R. Barba, S. Martinez-Espinosa, E. Rodriguez-Garcia, M. Pondal, J. Vivancos, T. Del Ser, Poststroke dementia: clinical features and risk factors, *Stroke* 31 (2000) 1494–1501.
- ³⁸ G.M. Nys, M.J. van Zandvoort, P.L. de Kort, B.P. Jansen, E.H. de Haan, L.J. Kappelle, Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants, *Cerebrovasc. Dis.* 23 (2007) 408–416.
- ³⁹ P.Y. Garcia, M. Roussel, J.M. Bugnicourt, C. Lamy, S. Canaple, J. Peltier, G. Loas, H. Deramond, O. Godefroy, Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 22 (2013) 80–86.
- ⁴⁰ T. Nakase, M. Sasaki, S. Yoshioka, Y. Ikeda, A. Suzuki, Risk of cognitive impairment in acute phase of intracerebral haemorrhage, *Int. J. Stroke* 8 (2013) E15.
- ⁴¹ G.M. Nys, M.J. van Zandvoort, P.L. de Kort, B.P. Jansen, E.H. de Haan, L.J. Kappelle, Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants, *Cerebrovasc. Dis.* 23 (2007) 408–416.
- ⁴² P.Y. Garcia, M. Roussel, J.M. Bugnicourt, C. Lamy, S. Canaple, J. Peltier, G. Loas, H. Deramond, O. Godefroy, Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital-based series, *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 22 (2013) 80–86.
- ⁴³ T. Nakase, M. Sasaki, S. Yoshioka, Y. Ikeda, A. Suzuki, Risk of cognitive impairment in acute phase of intracerebral haemorrhage, *Int. J. Stroke* 8 2013 Jun;8(4):E15.
- ⁴⁴ Pendlebury ST Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologic factors. *Int J Stroke.* 2012 Oct;7(7):570-81. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00837.x. Epub 2012 Jul 11.
- ⁴⁵ A. Douiri, A.G. Rudd, C.D. Wolfe, Prevalence of poststroke cognitive impairment: South London Stroke Register 1995–2010, *Stroke* 44 (2013) 138–145.
- ⁴⁶ M.R. Benedictus, A. Hochart, C. Rossi, G. Boulouis, H. Henon, W.M. van der Flier, C. Cordonnier, Prognostic factors for cognitive decline after intracerebral hemorrhage, *Stroke* 46 (2015) 2773–2778.
- ⁴⁷ R.J. Koivunen, H. Harno, T. Tatlisumak, J. Putaala, Depression, anxiety, and cognitive functioning after intracerebral hemorrhage, *Acta Neurol. Scand.* 2015 Sep;132(3):179-84.
- ⁴⁸ Solène Moulin et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study *Lancet Neurol.* 2016 Apr 28. pii: S1474-4422(16)00130-7
- ⁴⁹ Poels MM et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke.* 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6.
- ⁵⁰ Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009;40:94-99.
- ⁵¹ Poels MM & Al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 2012 Jan 31;78(5)
- ⁵² Solène Moulin et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study *Lancet Neurol.* 2016 Apr 28. pii: S1474-4422(16)00130-7
- ⁵³ de Leeuw, F. E. et al. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 9–14

(2001).

⁵⁴ Prins, N. D. & Scheltens, P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat. Rev. Neurol.* 2015 Mar;11(3):157-65.

⁵⁵ de Groot, J. C. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 47, 145–151 (2000).

⁵⁶ de Groot, J. C. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 47, 145–151 (2000).

⁵⁷ Prins, N. D. & Scheltens, P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update. *Nat. Rev. Neurol.* 2015 Mar;11(3):157-65.

⁵⁸ Breteler, M. M. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol. Aging* 21, 153–160 (2000).

⁵⁹ Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.

⁶⁰ Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993 Oct;43(10):2073-9.

⁶¹ Linn J, Herms J, Dichgans M, Bruckmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: 184–6.

⁶² Greenberg SM, Vonsattel JP, Stakes JW, Gruber M, Finklestein SP. The clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy: presentations without lobar hemorrhage. *Neurology* 1993 Oct;43(10):2073-9.

⁶³ Charidimou A, Jager RH, Fox Z, Peeters A, Vandermeeren Y, Laloux P, et al. Prevalence and mechanisms of cortical superficial siderosis in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2013b; 81: 626–32.

⁶⁴ Roch JA, Nighoghossian N, Hermier M, Cakmak S, Picot M, Honnorat J, et al. Transient neurologic symptoms related to cerebral amyloid angiopathy: usefulness of T2*-weighted imaging. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 412–4.

⁶⁵ Baumann CR, Schuknecht B, Lo Russo G, Cossu M, Citterio A, Andermann F, et al. Seizure outcome after resection of cavernous malformations is better when surrounding hemosiderin-stained brain also is removed. *Epilepsia* 2006; 47: 563–6.

⁶⁶ Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–47.

⁶⁷ Wollenweber FA, Buerger K, Mueller C, Ertl-Wagner B, Malik R, Dichgans M, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in patients with cognitive impairment. *J Neurol* 2014; 261: 277–82.

⁶⁸ Zonneveld HI, Goos JD, Wattjes MP, Prins ND, Scheltens P, van der Flier WM, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in a memory clinic population. *Neurology* 2014; 82: 698–704.

⁶⁹ Thal DR, Ghebremedhin E, Rub U, Yamaguchi H, Del Tredici K, Braak H. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:282-293.

-
- ⁷⁰ Shoamanesh A, Martinez-Ramirez S, Oliveira-Filho J, Reijmer Y, Falcone GJ, Ayres A, et al. Interrelationship of superficial siderosis and microbleeds in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2014;83:1838-1843.
- ⁷¹ Solène Moulin et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study *Lancet Neurol.* 2016 Apr 28. pii: S1474-4422(16)00130-7
- ⁷² Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- ⁷³ Brott T. et coll. Measurement of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 1989 ; 20 : 864-70.
- ⁷⁴ Teasdale G, Jennett B, Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale, *Lancet*, 1974; 2: 81-84
- ⁷⁵ Jorm AF, Scott R, Cullen JS, et al; Performance of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) as a screening test for dementia. *Psychol Med.* 1991 Aug;21(3):785-90.
- ⁷⁶ Brott T. et coll. Measurement of acute cerebral infarction : a clinical examination scale. *Stroke* 1989 ; 20 : 864-70.
- ⁷⁷ Frankel MR et al. Predicting prognosis after stroke. *Neurology* 2000;55:952-959
- ⁷⁸ Rosset A, Spadola L, Ratib O. OsiriX: an open-source software for navigating in multidimensional DICOM images. *J Digit Imaging.* 2004 Sep;17(3):205-16.
- ⁷⁹ Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009;40:94-99.
- ⁸⁰ Kapeller P, Barber R, Vermeulen RJ, et al. Visual rating of age-related white matter changes on magnetic resonance imaging: scale comparison, interrater agreement, and correlations with quantitative measurements. *Stroke* 2003;34:441-445.
- ⁸¹ Planton M, Peiffer S, Albucher J, Barbeau E, Tardy J, Pastor J, et al. Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with 'good recovery'. *European Journal of Neurology.* 2011;19:212-219
- ⁸² Solène Moulin et al. Dementia risk after spontaneous intracerebral haemorrhage: a prospective cohort study *Lancet Neurol.* 2016 Apr 28. pii: S1474-4422(16)00130-7
- ⁸³ Cognitive Profile and its Association with Neuroimaging Xiong L Markers of Non-Demented Cerebral Amyloid Angiopathy Patients in a Stroke Unit. *J Alzheimers Dis.* 2016 Mar 8;52(1):171-8.
- ⁸⁴ Garcia, P. Y., Roussel, M., Bugnicourt, J. M., Lamy, C., Canaple, S., Peltier, J., & Godefroy, O. (2013). Cognitive impairment and dementia after intracerebral hemorrhage: a cross-sectional study of a hospital- based series. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*, 22(1), 80-86.
- ⁸⁵ Case NF et al. Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment *Stroke.* 2016 Jun 23
- ⁸⁶ Torii Y Iritani S Fujishiro H Sekiguchi H Habuchi C An autopsy case of cortical superficial siderosis with persistent abnormal behavior. *Neuropathology.* 2016 Apr 18

⁸⁷ Poels MM et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S103-6.

⁸⁸ Schmidt, R. et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann. Neurol.* 58, 610–616 (2005).

⁸⁹ Prins, N. D. & Scheltens, P. White matter hyperintensities, cognitive impairment and dementia: an update *Nat. Rev. Neurol.* 2015 Mar;11(3):157-65.

⁹⁰ de Groot, J. C. et al. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann. Neurol.* 47, 145–151 (2000).

⁹¹ Brickman, A. M. et al. White matter hyperintensities and cognition: testing the reserve hypothesis. *Neurobiol. Aging* 32, 1588–1598 (2011).