



HAL
open science

Évaluation de l'exactitude diagnostique de l'IRM encéphalique sans injection pour l'identification des hématomes intraparenchymateux primitifs

Nina Harbonnier Escalier

► **To cite this version:**

Nina Harbonnier Escalier. Évaluation de l'exactitude diagnostique de l'IRM encéphalique sans injection pour l'identification des hématomes intraparenchymateux primitifs. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01515518

HAL Id: dumas-01515518

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01515518>

Submitted on 27 Apr 2017

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 Bordeaux
UFR DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° de thèse : 3018

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 avril 2017

Par Nina HARBONNIER ESCALIER
Née le 24 Avril 1988 à Clermont-Ferrand

Elève de l'Ecole du Val de Grâce - Paris
Ancienne élève de l'Ecole du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron

**EVALUATION DE L'EXACTITUDE DIAGNOSTIQUE DE
L'IRM ENCEPHALIQUE SANS INJECTION POUR
L'IDENTIFICATION DES HEMATOMES
INTRAPARENCHYMATEUX PRIMITIFS**

DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur Elise de ROQUEFEUIL

JURY

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET	Président
Monsieur le Professeur Igor SIBON	Juge
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS	Juge
Madame le Docteur Pauline RENOUE	Juge
Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO	Rapporteur

REMERCIEMENTS

A notre président de Jury

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET,
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités
Chef du service de Neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, soyez assuré de ma profonde gratitude. Je garde un excellent souvenir du semestre passé dans votre service.

Je vous remercie pour vos enseignements qui ont participés à mon intérêt pour le domaine de la neuroradiologie.

A nos juges

Monsieur le Professeur Igor SIBON
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités
Chef de service de l'Unité Neuro-Vasculaire
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse et d'apporter votre regard d'expert dans le domaine de la neurologie vasculaire. Soyez assuré de ma respectueuse estime.

Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités,
Service de Neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

T'avoir dans mon jury est une grande fierté, je te remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Merci pour tes enseignements pendant ce semestre passé dans le service, toujours d'une grande qualité et transmis avec beaucoup de pédagogie.

Madame le Docteur Pauline RENO
Praticien Hospitalier, Unité Neuro-Vasculaire
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et de m'avoir aidée en apportant votre regard de neurologue sur ce dernier.

A notre directeur de thèse et juge

Madame le Docteur, Elise de ROQUEFEUIL
Praticien Hospitalier, service de Neuro-imagerie diagnostique et thérapeutique
Hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux

*Je te suis très reconnaissante de m'avoir accompagnée et dirigée dans ce travail qui n'aurait pas été possible sans toi.
Merci pour ta disponibilité sans faille, ta gentillesse et ta rigueur.
J'espère avoir été à la hauteur de ton investissement !*

A notre rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO
Praticien Hospitalier – Professeur des Universités,
Service de Neuroradiologie
Hôpital Roger Salengro, CHU de Lille

Nous vous remercions de l'intérêt que vous avez porté à notre travail en acceptant d'en être le rapporteur. Merci de votre diligence dans la rédaction de votre rapport.

ÉCOLE DU VAL-DE-GRACE

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National de Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'Ecole du Val de Grâce

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

A toute l'équipe du service d'Imagerie de Robert Picqué,

C'est avec une certaine émotion que je m'appête à quitter le service où j'ai débuté en tant que « bébé radiologue ». Je tiens à vous remercier pour ces douces années, en particulier :

- Au docteur Frédéric ESPERABE-VIGNAU : débuter la radiologie sous ton aile a été une chance, merci pour ton enseignement, ta bienveillance et ta patience.
- Au docteur Patrick SCHOENENBERGER : merci d'avoir épargné mes fragiles épaules !
- Aux docteurs Rémi BARBOT, Eric STEPHANT, Yann PORTRON : on ne peut espérer meilleure équipe pour sa formation ! Bonne route à chacun pour la suite.
- A l'ensemble des Manipulateurs Radio de choc du service : merci pour votre bonne humeur, votre compréhension à mes débuts, vous me manquerez...
- A toute la petite équipe de secrétaires (mes préférées !)

A l'équipe du service de Pathologies Digestives de Robert Picqué, en particulier les docteurs François TERRIER et Armel REFFET :

Merci pour votre encadrement pendant ce tout premier semestre en tant qu'interne !

A tous mes chefs rencontrés au cours de mes semestres passés au CHU de Bordeaux, dans l'ordre :

- Equipe d'Imagerie Digestive de Haut Lévêque, les docteurs Bruno LAPUYADE, Christophe CASSINOTTO, Delphine GAYE, Claire AUDER sans oublier Amaury MOURIES : Ce stage était ma première expérience du CHU et vous avez su la rendre agréable !
- Equipe de Neuro Imagerie diagnostique et interventionnelle de Pellegrin (qui ne font pas partie de ce jury de thèse !), en particulier les docteurs Sandrine MOLINIER et Muriel DURIEUX, avec lesquelles apprendre et travailler pendant ce semestre a été un vrai plaisir !
- Equipe d'Imagerie Thoracique de Haut Lévêque, Monsieur le Professeur François LAURENT : je vous remercie pour votre enseignement et votre compréhension lors de ce semestre « particulier » passé dans votre service. Je n'oublie pas le professeur Michel MONTAUDON, les docteurs Valérie LATRABE, Gaël DOURNES, Olivier CORNELOUP, Majorie SALEL, et Hubert COCHET : merci de m'avoir supportée pendant ce semestre (et cette grossesse) mouvementés ! Je garde un excellent souvenir des vacances passées à vos côtés pendant lesquelles j'ai beaucoup appris. Mention spéciale à Olivier pour ses talents de cuisinier et ses conseils avisés de globe-trotteur, et à Marjorie pour son coaching de qualité en tant que chef de clinique et ses talents en obstétrique (et oui encore un garçon !).
- Equipe de Bergonié, les docteurs Jean PALUSSIÈRE et Xavier BUY : apprendre les rudiments de l'interventionnel à vos côtés est une réelle chance ! Merci aussi aux docteurs Michèle KIND, Stéphane FERRON, Gabrielle HURTEVENT-LABROT, Martine BOISSERIE-LACROIX et Marie-Pierre DEPETITEVILLE : pour vos enseignements de qualité dans les domaines de l'imagerie oncologique et de la sénologie.

A tous mes brillants co-internes que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mes semestres à Robert Picqué et au CHU de Bordeaux, dans l'ordre :

- Nicolas, alias « Le Plus Heureux » ou « Papa gaga », merci pour ces bons moments de rigolade ! J'ai adoré travailler avec toi et profiter de ton enthousiasme même si cela a été de courte durée. J'espère pouvoir venir te voir dans ton chalet 5 étoiles du pays genevois et revoir ton adorable fils et sa maman...
- Hubert (dont je resterai jalouse du bronzage naturel et permanent ! Aloha !), Jérôme (le plus sympa des gastros),
- Pierre-François et Marie-Annaïg (qui m'ont supportée pendant 2 semestres !), Antoine (l'heureux réunionnais), Alexia (la jolie Toulousaine),
- Caroline (première copine de radio, merci pour tes conseils !), Carole (la plus douce des « médnuc ») et Julia (la « Clermont-Ferrand touch » de Robert Picqué, merci pour ce dernier semestre en ton agréable compagnie !),
- Et tous ceux que je ne cite pas mais que j'ai eu le plaisir de croiser

Il a été très agréable de travailler et d'apprendre à vos côtés, je vous souhaite à tous le meilleur et espère vous revoir souvent !

A mes amis proches, Marine et sa formidable famille que j'ai eu la joie de retrouver après tant d'années !

Vous serez incontestablement les personnes qui me manqueront le plus en quittant Bordeaux.

Merci Marine pour ton soutien sans faille et ces (trop rares !) après-midis entre nanas (...ainsi que pour tes thés et pâtisseries à tomber !!).

Tu es la personne la plus aimable que je connaisse.

Sois assurée de mon éternelle amitié.

A ma famille,

- Mes grands-parents Marinette et Jojo : J'ai une pensée toute particulière pour vous aujourd'hui, je vous aime du fond du cœur et suis triste de ne pas pouvoir venir vous voir plus souvent. Ça y'est, la petite fille qui disait qu'elle serait un jour docteur pour soigner sa mamie a gagné son pari ! Vous êtes mes meilleurs « supporters » depuis le début de ce long parcours. Je me souviendrai toujours de ma première année de Médecine ainsi que de ce long mois de mai 2011 passé à réviser l'ECN, pendant lesquels vous m'avez chouchoutée...Je n'aurais pas aussi bien réussi sans vous.
- Mes deux magnifiques sœurs, Lony et Tège, les jolies blondes de la famille. Je vous aime et espère vous voir plus souvent en région Parisienne.
- Mes beaux-parents pour leur aide précieuse dans la gestion difficile de nos emplois du temps de parents « hyperactifs » !
- Mes parents que j'espère rendre fiers aujourd'hui.

A mes deux merveilleux enfants, Adam & Eliott

Vous êtes mon trésor le plus cher et ma raison de vivre...

Enfin, à Thibault

Merci pour ton amour et ton infaillible soutien durant ces années de formation et de vie à deux.

Même s'il n'est pas toujours facile de supporter mon caractère, tu as toujours été là dans les meilleurs comme dans les pires moments.

Je suis tellement fière de notre petite famille.

Nous avons tant de bonheur à partager encore...

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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



TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	12
LISTE DES DOCUMENTS EN ANNEXE	13
LISTE DES ABREVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	15
1ERE PARTIE : L'IMAGERIE DES HEMATOMES INTRAPARENCHYMATEUX SPONTANES	17
I. GENERALITES	17
1. Définition et étiologies.....	17
2. Données épidémiologiques	18
3. Mortalité et complications	19
II. LES CAUSES PRIMITIVES D'HEMATOME INTRAPARENCHYMATEUX SPONTANE : mécanismes physiopathologiques et caractéristiques en imagerie	20
1. L'hypertension artérielle.....	20
2. L'angiopathie amyloïde	24
III. DIAGNOSTIC ET BILAN ETIOLOGIQUE EN IMAGERIE	28
1. Rôle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).....	28
2. Manque de consensus sur le protocole d'examen à réaliser en IRM.....	29
IV. RISQUES LIES A L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE EN IRM.....	31
1. Effet indésirable grave connu des chélates de Gadolinium : la Fibrose Systémique Néphrogénique.....	31
2. Risques émergents : dépôts intracérébraux de gadolinium.....	33
2EME PARTIE : MATERIELS ET METHODES.....	35
I. POPULATION	35
II. TECHNIQUE D'IMAGERIE ET ANALYSE DES IMAGES	36
1. Protocole IRM.....	36
2. Analyse des images et grille de lecture.....	37
III. TEST DE REFERENCE / DIAGNOSTIC DE CERTITUDE.....	39
IV. ANALYSE STATISTIQUE	40

3EME PARTIE : RESULTATS.....	41
I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ET DES HEMATOMES.....	41
1. Population étudiée.....	41
2. Causes et caractéristiques des hématomes.....	43
3. Exemples illustrés d'hématomes considérés primitifs en IRM par la grille de lecture et l'arbre diagnostique utilisés.....	44
II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES SEQUENCES SANS INJECTION DE L'IRM ENCEPHALIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES CAUSES PRIMITIVES D'HIP SPONTANE.....	49
1. Performances diagnostiques du premier lecteur.....	49
2. Performances diagnostiques du second lecteur.....	49
III. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES SEQUENCES SANS ET AVEC INJECTION DE L'IRM ENCEPHALIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES CAUSES PRIMITIVES D'HIP SPONTANE.....	50
1. Performances diagnostiques du premier lecteur.....	50
2. Performances diagnostiques du second lecteur.....	50
IV. ETUDE DE REPRODUCTIBILITE / CONCORDANCE INTRA ET INTER-OBSERVATEURS.....	51
1. Concordance inter-observateurs.....	51
2. Concordance intra-observateurs.....	52
4EME PARTIE : DISCUSSION.....	53
I. POPULATION ET CARACTERISTIQUES DES HEMATOMES ETUDIES.....	53
1. Caractéristiques de la population et causes des hématomes.....	53
2. Caractéristiques en IRM des hématomes étudiés.....	54
II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'IRM SANS INJECTION POUR L'IDENTIFICATION DES HIP PRIMITIFS.....	55
III. LIMITES DE L'ETUDE ET CRITIQUE DE LA REPRODUCTIBILITE DE LA GRILLE DE LECTURE.....	56
1. Limites de l'étude.....	56
2. Reproductibilité de la grille de lecture utilisée.....	56
IV. PROPOSITION D'UN ALGORITHME DE PROTOCOLE IRM A REALISER POUR LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HIP SPONTANES.....	58
CONCLUSION.....	59
BIBLIOGRAPHIE.....	60

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableaux

• TABLEAU 1 : Principales causes des HIP spontanés.....	17
• TABLEAU 2 : Critères de Boston classiques et modifiés.....	25
• TABLEAU 3 : Variations du signal en T1 et T2* d'un HIP au cours du temps	28
• TABLEAU 4 : Recommandations européennes ESUR 2013 en IRM en fonction de la classe de l'agent de contraste utilisé.....	33
• TABLEAU 5 : caractéristiques cliniques de la population.....	42
• TABLEAU 6 : causes des hématomes étudiés.....	43
• TABLEAU 7 : caractéristiques en IRM des hématomes étudiés, notamment primitifs.....	44

Figures

• FIGURE 1 : Lipohyalinose hypertensive d'une artère lenticulostrée.....	20
• FIGURE 2 : Formation des hématomes hypertensifs. Source : Netter.....	21
• FIGURE 3 : Echelle de Fazekas modifiée pour la quantification de la microangiopathie cérébrale.....	23
• FIGURE 4 : Caractéristiques anatomopathologiques de l'AA.....	24
• FIGURE 5 : Exemples de patients atteints d'AA.....	26
• FIGURE 6 : Cas de Fibrose Systémique Néphrogénique. Source : CIRTACI.....	32
• FIGURE 7 : Diagramme de l'étude.....	41
• FIGURE 8 : Hématome hypertensif typique.....	45
• FIGURE 9 : Hématome hypertensif typique avec microangiopathie plus évoluée.....	46
• FIGURE 10 : Hématome typique de l'AA.....	47
• FIGURE 11 : Autre hématome typique de l'AA.....	48

LISTE DES DOCUMENTS EN ANNEXE

- **ANNEXE 1** : Approbation du comité de protection de la région Sud-Ouest
- **ANNEXE 2** : Lettre d'information au patient
- **ANNEXE 3** : Paramètres des séquences utilisés dans le protocole IRM, par machine
- **ANNEXE 4** : Arbre diagnostique utilisé pour le diagnostic des causes primitives d'HIP spontané en IRM
- **ANNEXE 5** : Algorithme de protocole IRM proposé pour le bilan des HIP spontanés

LISTE DES ABREVIATIONS

Par ordre alphabétique :

- **AA** : Angiopathie amyloïde
- **ADC** : Apparent Diffusion Coefficient (coefficient apparent de diffusion)
- **APOE** : Apolipoprotéine E
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **AVK** : Anti vitamine K
- **DD** : diagnostic différentiel
- **FLAIR** : Fluid Attenuated Inversion Recovery
- **FP** : Faux positif
- **FSN** : Fibrose Systémique Néphrogénique
- **HIP** : Hématome intraparenchymateux
- **HS** : Hypersignaux
- **HSA** : Hémorragie sous arachnoïdienne
- **HTA** : Hypertension artérielle
- **IRM** : imagerie par résonance magnétique
- **MAV** : Malformation artério-veineuse
- **NGC** : noyaux gris centraux
- **SB** : Substance blanche
- **Se** : Sensibilité
- **Sp** : Spécificité
- **SWAN/SWI**: T2 star weighted angiography
- **T2 EG** : T2 écho de gradient
- **TDM** : Tomodensitométrie
- **TOF** : Time Of Flight
- **TRICKS** : Time Resolved In Contrast KineticS

INTRODUCTION

Les hématomes cérébraux intraparenchymateux (HIP) spontanés représentent entre 10 et 15% des accidents vasculaires cérébraux (AVC) (1). Ils sont une cause importante de morbidité et de mortalité. Même si leur incidence globale a diminué au cours des dernières décennies, le nombre de cas augmente chez les personnes âgées (2). Cette augmentation est principalement attribuée aux pathologies microvasculaires comme l'hypertension (HTA) ou l'angiopathie amyloïde (AA) dont l'incidence augmente avec le vieillissement de la population (3). Ces étiologies microvasculaires d'hématomes, dites primitives, sont responsables d'une fragilisation du lit vasculaire cérébral. Elles exposent les patients aux HIP d'autant plus qu'ils sont sous traitement anti-thrombotique ou anticoagulant, ce qui est fréquemment le cas dans cette population.

Le bilan diagnostique des HIP spontanés repose habituellement sur la réalisation d'une imagerie par scanner (TDM) ou, pour une meilleure sensibilité, par imagerie par résonance magnétique (IRM) afin d'en préciser l'étiologie. Il existe une séméiologie IRM évocatrice d'HIP primitif. En effet, ces pathologies présentent des caractéristiques reconnaissables sur des séquences morphologiques simples en pondération FLAIR, T2* et T1. Des caractéristiques communes sont observées telles que des lésions de leucopathie vasculaire (hypersignaux de la substance blanche, lacunes ischémiques) (4), ou la présence de microbleeds. La topographie des lésions peut orienter vers l'une ou l'autre cause : des hémorragies profondes pour l'HTA et lobaires dans l'AA. De plus, des critères d'imagerie validés existent pour l'AA comme la présence de microbleeds ou de séquelles d'hématomes lobaires, et/ou de saignements récents ou anciens dans les espaces sous-arachnoïdiens (critères de Boston modifiés) (5). Ces anomalies sont visibles sur la séquence en T2* de l'IRM.

Si la nécessité de réaliser un bilan exhaustif est reconnue, notamment pour éliminer les causes secondaires d'HIP qui nécessitent un traitement, il n'existe actuellement aucune recommandation ou consensus international précis sur le protocole d'IRM à réaliser. Les pratiques sont disparates entre les centres et une injection de produit de contraste à base de chélates de gadolinium est souvent systématique. Certaines équipes décident de manière plus ou moins empirique de ne pas réaliser d'injection chez les personnes âgées (sans limite d'âge précise) dont l'hématome présente une localisation profonde (6). D'autres auteurs préconisent une injection systématique pour les patients de moins de 50 ans et devant tout hématome lobaire ou intraventriculaire pour les patients de plus de 50ans (7).

Or, une injection de produit de contraste n'est jamais anodine, même en IRM. En effet, indépendamment des réactions d'hypersensibilité – allergiques ou non -, des cas de fibrose systémique néphrogénique ont été décrits chez les patients insuffisants rénaux (ce qui est fréquemment le cas chez les personnes âgées) (8,9). De plus, de récentes études ont mis en évidence une accumulation du gadolinium dans les tissus cérébraux chez des sujets à la fonction rénale normale, sans que l'on ait encore assez de recul sur de possibles répercussions cliniques (10,11). La nécessité de cibler au mieux les indications de l'injection de produit de contraste en IRM apparaît donc justifiée, surtout si cette dernière est susceptible de ne pas améliorer de façon significative les performances diagnostiques de l'examen.

L'hypothèse de ce travail est que les performances diagnostiques de l'IRM encéphalique sans injection ne sont pas inférieures à celles d'une IRM réalisée avec injection de gadolinium pour le diagnostic des causes primitives (HTA, AA) d'un HIP spontané au stade aigu.

Ainsi, **l'objectif principal** de cette étude était d'évaluer l'exactitude diagnostique des séquences non injectées de l'IRM encéphalique dans l'identification des causes primitives par rapport au test de référence (diagnostic de certitude établi par le clinicien en charge du patient en fonction de critères clinico-biologiques et radiologiques précis), que nous présentons ci-après.

Les objectifs secondaires étaient :

- D'évaluer l'exactitude diagnostique de l'IRM encéphalique complète avec injection de chélates de gadolinium pour le diagnostic des causes primitives et de la comparer à celle des séquences non injectées seules.
- D'étudier la reproductibilité intra et inter-observateurs concernant les 2 phases de lecture.
- D'établir un algorithme de protocole IRM, en fonction de caractéristiques clinico-radiologiques, nécessaire et suffisant pour le diagnostic étiologique des AVC hémorragiques. Ainsi, chez les patients dont l'hématome serait identifié comme d'origine primitive sur les séquences sans injection, cet algorithme viserait à surseoir à l'injection de gadolinium, en évitant le risque d'effets secondaires et en diminuant de fait le temps d'acquisition des images.

1ERE PARTIE : L'IMAGERIE DES HEMATOMES INTRAPARENCHYMATEUX SPONTANES

I. GENERALITES

1. Définition et étiologies

Un hématome intraparenchymateux (HIP) non traumatique correspond à une extravasation sanguine spontanée au sein du parenchyme cérébral, s'accompagnant ou non d'une extension aux ventricules et/ou aux espaces sous arachnoïdiens (7). Les hémorragies sous arachnoïdiennes ou intraventriculaires isolées ne seront pas abordées.

Les localisations sont, par ordre de fréquence, les régions profondes du cerveau avec une prédominance lenticulaire (capsule interne 35%, thalamus 15%, noyau caudé 5%), les zones lobaires périphériques (25%) et la fosse postérieure (cervelet 15% et pont du tronc cérébral 5%) (12). Une rupture intraventriculaire intervient dans 30% à 50% des cas, surtout en cas d'hématome profond ou du tronc cérébral (13)(14), et constitue un facteur aggravant.

On distingue les hématomes intraparenchymateux dits primitifs dus à l'hypertension artérielle (HTA) ou à l'angiopathie amyloïde (AA), -qui représentent la majorité des causes des hématomes intraparenchymateux spontanés (7)- ; des hématomes intraparenchymateux dits secondaires dus à une anomalie vasculaire (malformation artério-veineuse, anévrisme, cavernome, anomalie veineuse, une thrombose veineuse cérébrale), une tumeur, un trouble de la coagulation ou d'autres causes plus rares (**tableau 1**). Ces derniers surviennent chez une minorité de patients mais doivent être recherchés car ils peuvent nécessiter un traitement spécifique.

Causes primitives	Causes secondaires
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension artérielle • Angiopathie Amyloïde 	<ul style="list-style-type: none"> • Malformations vasculaires : Malformation artério-veineuse, Fistule durale Anévrisme intracrânien Cavernome Moya-moya Rendu Osler • Thrombose veineuse cérébrale • Transformation hémorragique d'un AVC ischémique • Tumeur cérébrale primitive ou secondaire • Vasculrite cérébrale • Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible • Anomalies acquises ou secondaires de la coagulation • Intoxication (cocaïne, amphétamines)

TABLEAU 1 : Principales causes des HIP spontanés

2. Données épidémiologiques

Les HIP spontanés représentent 10 à 15% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux, soit 10 à 30 cas pour 100000 habitants (15)(12). Cette incidence varie en fonction de l'âge, de l'ethnie et du sexe. S'ils surviennent classiquement à un âge plus précoce que les infarctus cérébraux, leur incidence augmente avec l'âge, surtout au-delà de 55 ans (16). De nombreuses études épidémiologiques ont montré un recul global de l'incidence des HIP spontanés au cours des 30 dernières années grâce au dépistage et au traitement de l'HTA (2,17). Cependant quelques registres récents, notamment celui de Dijon, ont mis en évidence une augmentation du nombre d'HIP chez les personnes âgées de plus de 75 ans, avec une proportion plus importante d'hématomes lobaires (3,18). Cette augmentation est attribuée d'une part au vieillissement de la population, mais aussi au caractère iatrogène non négligeable des traitements anticoagulants et/ou anti-thrombotiques, habituellement plus prescrits dans cette tranche d'âge (3).

L'incidence des HIP varie également en fonction de l'origine ethnique des patients : ils sont plus fréquents chez les populations issues d'Afrique noire (19) ou d'Asie, en particulier chez les patients d'origine japonaise (18). Enfin, la répartition homme/femme est plus difficile à établir et diffère beaucoup selon les registres. Une méta-analyse de 2010 mettait en évidence l'absence de différence significative de l'incidence des HIP entre les hommes et les femmes à l'exception du Japon où le sexe ratio était significativement plus faible (18). Une étude conduite aux Etats Unis en 2002 montrait un nombre significativement plus élevé d'HIP spontanés chez les hommes (20).

Plusieurs facteurs de risque de la survenue d'HIP spontané ont été publiés, dont l'HTA est le plus fréquent et reconnu d'entre eux. En effet, Ariesen et al a montré dans une méta-analyse de 2003, que la présence d'une HTA augmentait de 3,5 fois le risque d'hémorragie intracrânienne par rapport aux sujets normotendus (21). Le tabagisme, l'alcool, le diabète ou encore les dyslipidémies (hypertriglycémie et hypocholestérolémie) seraient aussi associés à un plus grand risque d'HIP (22). Des facteurs de risques génétiques ont également été identifiés. O'Donnell et al. a montré que la présence des allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ sur les gènes codant pour l'apolipoprotéine E était associé à un risque trois fois plus important de récurrence hémorragique (23). Il s'agit d'une mutation fréquemment associée à l'AA sporadique. D'autres gènes pourraient être associés à un plus grand risque d'HIP spontanés, comme par exemple la mutation du gène NOTCH3 impliquée dans le CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy), ou encore les gènes impliqués dans les formes familiales d'AA (24).

Enfin, les traitements anticoagulants ou antiagrégants sont la première cause iatrogène d'HIP spontané et augmenteraient le risque d'AVC hémorragique de 7 à 10 fois (25,26). En effet, plusieurs études ont dénoncé une augmentation de l'incidence des HIP spontanés parallèlement à l'utilisation croissante des anticoagulants, notamment de la warfarine (antivitamine K) (27,28). Des études plus récentes ont cependant montré une diminution notable de ce risque, probablement du fait d'un meilleur contrôle des niveaux d'anticoagulation par l'INR et d'un contrôle plus rigoureux de l'HTA. L'étude ROCKET a mis en évidence une diminution du risque d'HIP spontané par l'utilisation de nouveaux anticoagulants oraux (inhibiteurs du facteur X activé et thrombine) en comparaison avec la warfarine (antivitamine K), même s'il n'existe pas d'antagoniste (29). Néanmoins, il est important de noter que le bénéfice de ces traitements sur la prévention de l'infarctus cérébral ou cardiaque est supérieur au risque d'HIP.

3. Mortalité et complications

Comparativement aux accidents ischémiques cérébraux, les HIP sont associés à une mortalité plus élevée, essentiellement à la phase aiguë, qui peut être estimée à 50 % à un mois. La survie à un an est de 42% et la survie à cinq ans est de 27 % (26). Une détérioration clinique est généralement observée dans les 24 premières heures chez 30 à 50% des patients et peut être attribuable à l'expansion de l'hématome et l'œdème périlésionnel (30). En effet, le risque d'augmentation du volume de l'hématome est maximal durant les 3 premières heures suivant le saignement initial (31) L'œdème périlésionnel se développe dès la phase initiale avec une augmentation de plus de 75% de son volume dans les 24 premières heures et est à l'origine de l'effet de masse (32).

De nombreux facteurs pronostiques du devenir des HIP ont été publiés. Parmi ceux-ci figurent le score de Glasgow initial, l'âge, le volume de l'hématome et sa localisation (infra- ou supratentorielle), la présence d'une hémorragie ventriculaire, les comorbidités et les troubles cognitifs antérieurs à l'AVC. Les quatre facteurs associés à un mauvais pronostic neurologique sont le volume de l'hématome, la présence d'une hémorragie ventriculaire, une altération de la conscience et l'âge. L'ensemble de ces facteurs est regroupé dans le score ICH qui prédit la mortalité à 30 jours. En 2007, Wada et Goldstein ont montré qu'une extravasation de produit de contraste au sein de l'hématome sur un angioscanner (« spot sign »), était corrélée au risque d'expansion de l'hématome à la phase aiguë (33,34). Ce signe est également reconnu comme un facteur indépendant de mortalité hospitalière et de mauvais pronostic neurologique (35,36).

Les HIP sont également à l'origine de lourdes séquelles neurologiques et l'on estime qu'entre 15,6 et 28,6 % des survivants seulement ont un score de Rankin inférieur ou égal à 3/5 (définissant un handicap modéré c'est à dire un besoin d'aide mais une marche possible sans assistance ; le score maximal définissant un handicap majeur avec alitement permanent, incontinence et soins de nursing permanents) (37). Cette morbidité est largement influencée par les complications survenant à la phase aiguë (complications générales et neurologiques). Les complications générales sont dues à la gravité neurologique de l'AVC (complications thromboemboliques liées à l'alitement, troubles de la déglutition à l'origine d'infections pulmonaires par inhalation, sondage vésical en cas de rétention aiguë d'urine à l'origine d'infections urinaires ...). Les complications neurologiques, sont dominées par la récurrence hémorragique, l'hypertension intracrânienne et les crises d'épilepsie. Enfin, 20% des patients présentent des symptômes de dépression mentale trois mois après un AVC hémorragique. Le risque de dépression est lié à l'importance du déficit fonctionnel, à l'âge ainsi qu'aux comorbidités (30).

II. LES CAUSES PRIMITIVES D'HEMATOME INTRAPARENCHYMATEUX SPONTANE : mécanismes physiopathologiques et caractéristiques en imagerie

Ce travail s'intéresse aux causes dites primitives d'HIP, constituées par l'HTA et l'angiopathie amyloïde qui représentent la grande majorité des cas.

1. L'hypertension artérielle

L'HTA est le principal facteur de risque d'HIP spontané, et semble impliquée dans 50 à 70% des cas (17). Cette dernière est responsable d'une microangiopathie cérébrale atteignant les artères perforantes corticales longues, les artères lenticulo-striées, et les artères perforantes du tronc basilaire (4). Les lésions vasculaires induites par l'HTA sont constituées par la lipohyalinose et la nécrose fibrinoïde (38) (**figure 1**). La lipohyalinose entraîne une désorganisation de la paroi vasculaire avec un remplacement des cellules musculaires lisses par du tissu fibreux hyalin. Il en résulte une fragilité pariétale exposant aux hémorragies soit de façon directe soit secondaire au développement de microanévrismes (microanévrismes de Charcot et Bouchard) (39,40). La nécrose fibrinoïde est secondaire aux dépôts de fibrine dans la paroi vasculaire induite par la lipohyalinose et peut également être à l'origine de pseudo anévrysmes (38).

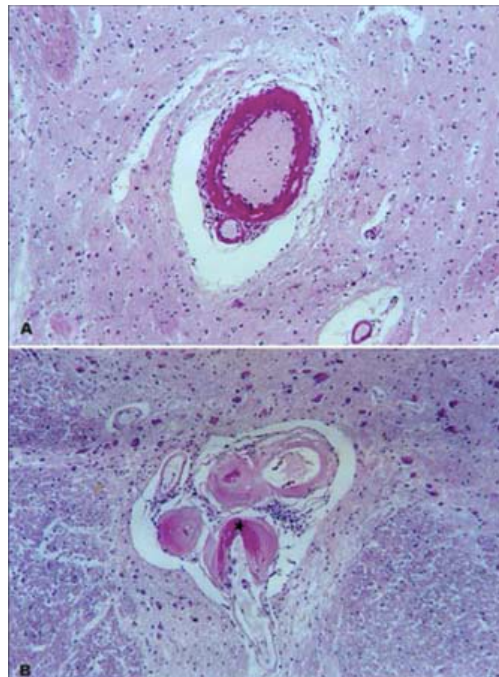


FIGURE 1. *Lipohyalinose hypertensive d'une artère lenticulo-striée*

- A. *Stade aigu : nécrose fibrinoïde de la paroi*
- B. *Stade avancé : amincissement pariétal par remplacement des cellules musculaires lisses par un infiltrat éosinophile hétérogène avec nécrose fibrinoïde (astérisque)*

L'HTA peut être responsable de deux types de manifestations hémorragiques ; un hématome aigu focal et des microhémorragies multiples (microbleeds) dont la distribution est corrélée à celle des lésions de microangiopathie (7) :

- L'hématome focal est généralement de topographie profonde, secondaire à la rupture des vaisseaux pénétrants. Il intéresse majoritairement les NGC, le thalamus étant intéressé dans 15 à 25% des cas. Une atteinte de la fosse postérieure est plus rare (pont et cervelet) et l'hématome peut être lobaire dans 10% des cas (41).

- Les microhémorragies (microbleeds) sont visibles sous la forme de petits hyposignaux punctiformes intraparenchymateux de moins de 5mm, en rapport avec des dépôts d'hemosidérine suite à une extravasation mineure d'érythrocytes à travers un vaisseau pathologique (42). Ils sont détectables exclusivement sur les séquences en écho de gradient (T2 EG, T2*, SWI) de l'IRM. Leur topographie suit celle des lésions de microangiopathie avec une atteinte préférentielle des régions profondes (NGC, fosse postérieure) mais aussi sous corticales (43,44). Ils ne sont pas spécifiques de l'HTA chronique et peuvent aussi se retrouver dans l'angiopathie amyloïde.

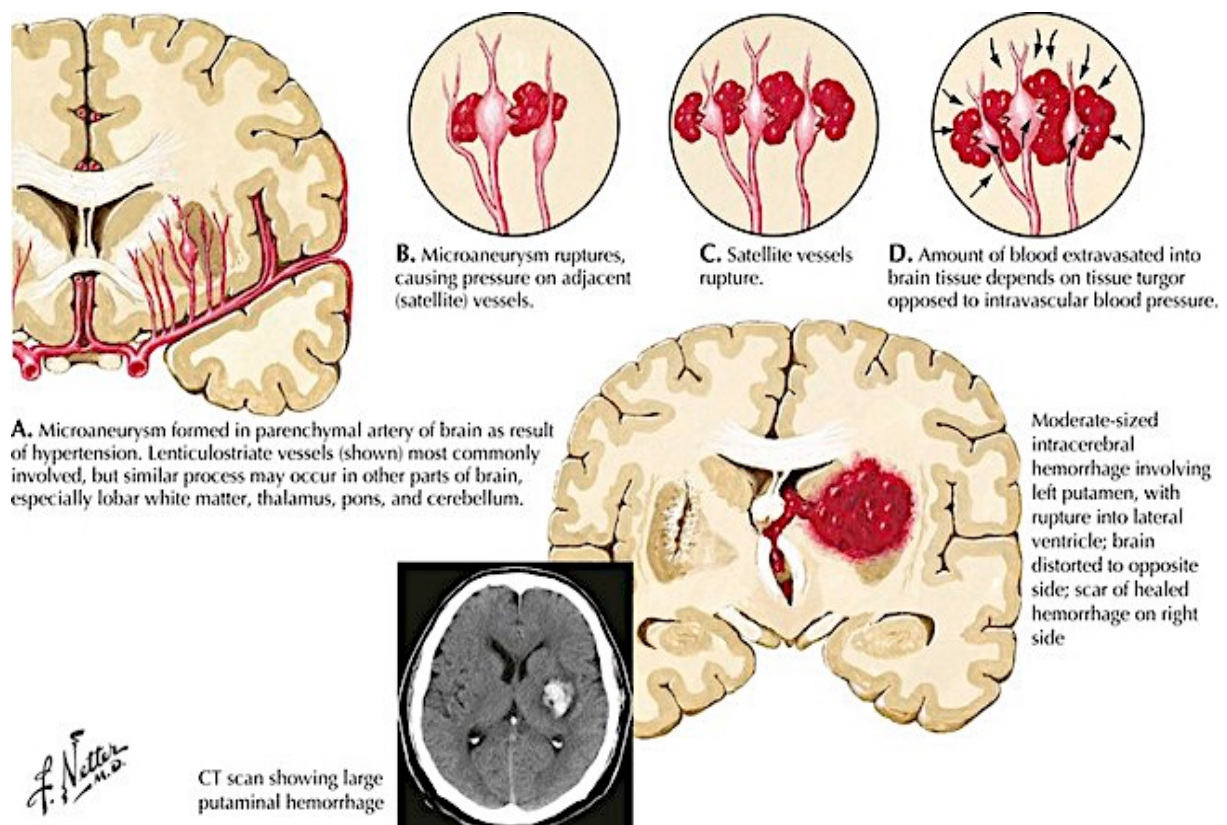


FIGURE 2 : *Formation des hématomes hypertensifs.* Source : Netter

La microangiopathie hypertensive s'associe également à :

- Des lésions de leucopathie vasculaire, intéressant la substance blanche profonde, et dans une moindre mesure sous corticale, se traduisant par des hypersignaux volontiers confluents sur les séquences T2 FLAIR de l'IRM. Ces anomalies correspondent sur le plan histopathologique à différentes lésions : une démyélinisation, une perte de cellules gliales, une axonopathie avec apoptose et vacuolisation conduisant à la spongieuse, et une dilatation des espaces périvasculaires (45,46). Les lésions d'athérosclérose et la lipohyalinose induite par l'HTA sont responsables d'une hypoperfusion à laquelle la substance blanche profonde est très sensible (4). Les fibres en U sous corticales et le corps calleux sont en général épargnés car ils possèdent un meilleur apport vasculaire que les fibres profondes (artères de la convexité pour les fibres en U et courtes artérioles perforantes pour le corps calleux) (47). Fazekas et al. propose en 1987 une classification de la microangiopathie hypertensive (48), qui reste aujourd'hui largement utilisée en pratique clinique et en recherche pour quantifier l'atteinte. Cette échelle distingue les anomalies de la substance blanche périventriculaire et celles de la substance blanche profonde. La sévérité de l'atteinte dans chacune de ces régions dépend du degré de confluence des hypersignaux (cf **figure 3**). Ces anomalies de la substance blanche seraient associées à un risque accru d'AVC, notamment hémorragiques (4).

- Des séquelles d'ischémies profondes dites infarctus lacunaires, secondaires à l'occlusion des petites artères perforantes remaniées par la lipohyalinose. Il s'agit de petits infarctus cavitaires de moins de 15mm de diamètre se caractérisant en IRM par une image ronde ou ovoïde en hyposignal cernée par un liseré en hypersignal sur les séquences pondérées T2 FLAIR ou un hypersignal FLAIR punctiforme s'il s'agit d'une lacune de petite taille (49). Ils sont préférentiellement localisés au niveau des noyaux gris centraux, des capsules internes, du pont et parfois de la substance blanche sous corticale (50).

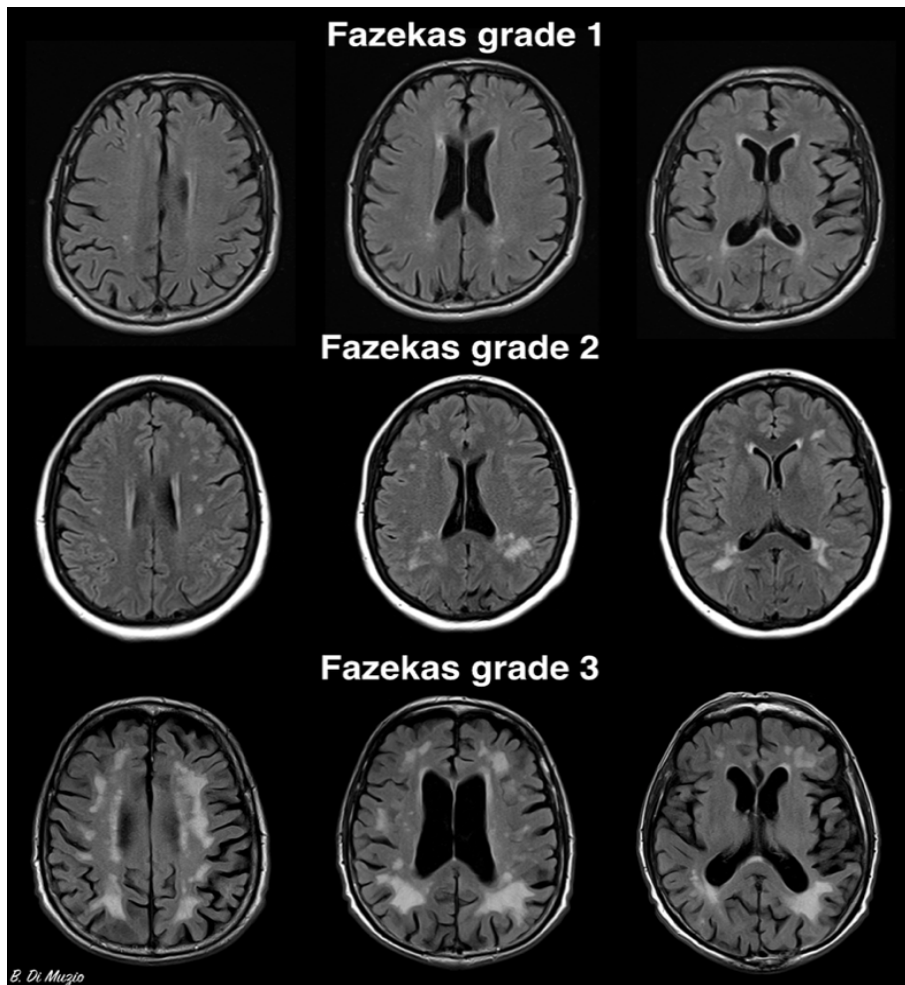


FIGURE 3 : *Echelle de Fazekas modifiée pour la quantification de la microangiopathie cérébrale :*

Fazekas 0 : aucun ou 1 hypersignal unique de la substance blanche

Fazekas 1 : multiples hypersignaux, **aspécifiques**, normaux pour l'âge

Fazekas 2 : multiples hypersignaux un **peu confluents**, en rapport avec une **leucopathie vasculaire**, devant faire rechercher une HTA sous-jacente

Fazekas 3 : plages en hypersignal FLAIR **confluents**, en rapport avec une **leucopathie vasculaire**, devant faire rechercher une HTA sous-jacente

2. L'angiopathie amyloïde

L'angiopathie amyloïde (AA) est une cause fréquente et reconnue d'hémorragie cérébrale récidivante chez le sujet âgé. Elle serait responsable de 5 à 20% des HIP spontanés, d'autant plus s'ils sont de localisation lobaire (5). Elle est retrouvée chez près de 50% des patients de plus de 80 ans (51,52). C'est une maladie caractérisée par le dépôt de protéines amyloïdes dans la média et l'adventice des artères leptoméningées et des petites artères corticales (53). Ces dépôts surviennent suite à un défaut de dégradation ou un excès de production des précurseurs de ces protéines. Les artères concernées subissent un épaissement progressif responsable de sténoses, puis d'une disparition des cellules musculaires lisses (cf. **figure 4**) à l'origine d'une fragilité pariétale et du développement de microanévrismes (53). Des lésions non spécifiques similaires à celles retrouvées dans l'HTA sont également observées (nécrose fibrinoïde). Des similitudes avec la maladie d'Alzheimer ont été rapportées (dépôts de plaques amyloïdes) et les patients développent fréquemment une démence dont l'origine est plurifactorielle (micro infarctus, leucoencéphalopathie, hémorragies multiples...) (54,55). Le diagnostic est un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques, et repose principalement sur l'utilisation des critères de Boston modifiés (5), présentés dans le **tableau 2**.

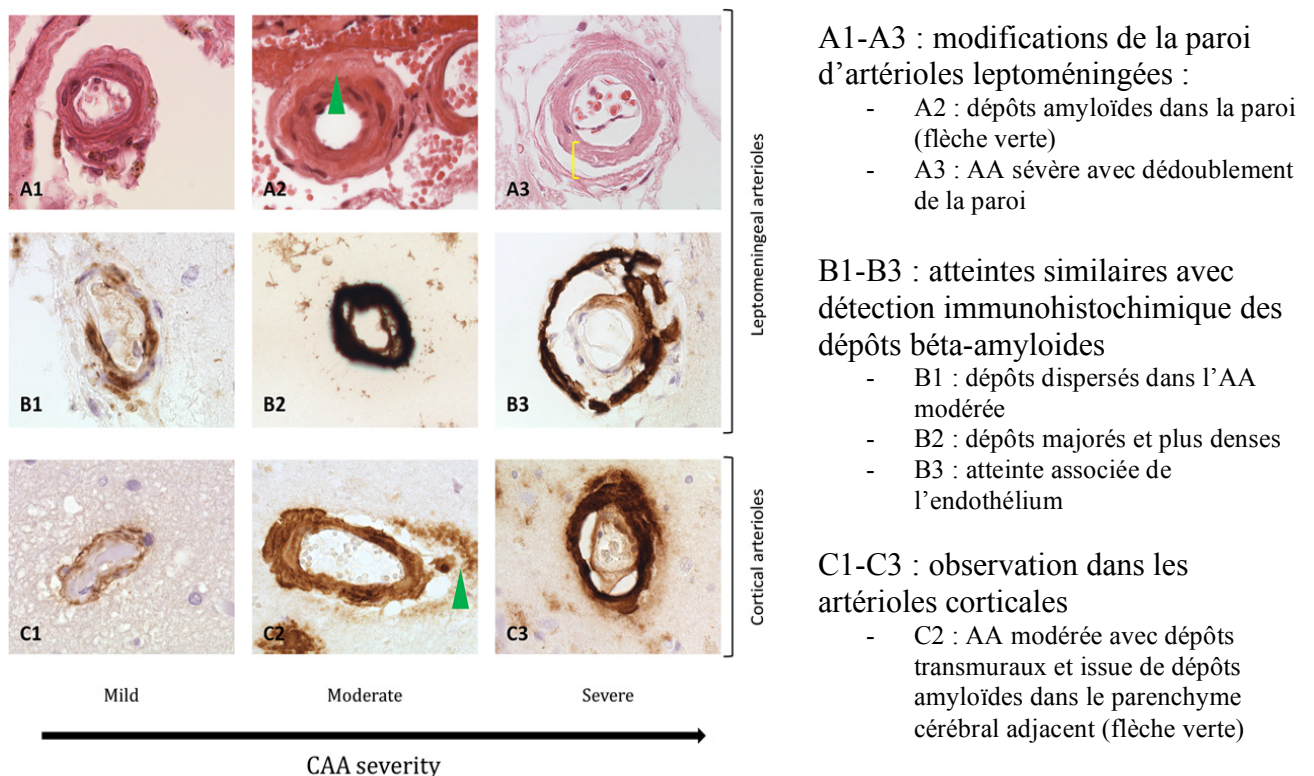


FIGURE 4 : Caractéristiques anatomopathologiques de l'AA

Critères de Boston classiques et modifiés pour le diagnostic d'AA cérébrale
<p>AA certaine Examen histologique <i>post mortem</i> complet :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie corticale, lobaire ou cortico-sous-corticale • Lésions sévères d'AA avec vasculopathie • Absence de lésion en faveur d'un autre diagnostic
<p>AA probable avec preuves anatomopathologiques Données cliniques et anatomopathologiques (biopsie corticale ou hématome évacué) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie corticale, lobaire ou cortico-sous-corticale • Lésion d'AA quel qu'en soit le degré • Absence de lésion en faveur d'un autre diagnostic
<p>AA probable Données cliniques et données IRM ou TDM :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragies multiples lobaires, corticales ou cortico-sous-corticale (atteinte cérébelleuse possible) • OU hémorragie lobaire ou cortico-sous-corticale unique ET hemosidérose focale** ou hemosidérose superficielle disséminée*** • Age > ou = à 55 ans • Absence d'autre cause d'hémorragie*
<p>AA possible Données cliniques ou radiologiques (IRM ou TDM) montrant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie lobaire ou cortico sous corticale unique • OU hemosidérose focale** ou hemosidérose superficielle disséminée*** • Age > ou = à 55 ans • Absence d'autre cause d'hémorragie* <p>*Autres causes d'hémorragie intracrânienne (diagnostic différentiel d'un hématome lobaire) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traumatisme crânien - Transformation hémorragique d'AVC ischémique - Malformation artério-veineuse - Tumeur hémorragique - Vascularite - Surdosage en AVK (INR>3) <p>** Hemosidérose focale : sidérose limitée à 3 gyri maximum ***Hemosidérose superficielle disséminée : sidérose touchant au moins 4 gyri</p>

TABLEAU 2 : *Critères de Boston classiques et modifiés (5)*

Elle est typiquement responsable d'hématomes spontanés unique ou multiples, de topographie lobaire (5). Ces hématomes surviennent dans le cortex ou la substance blanche sous corticale, notamment postérieure. Les régions les plus concernées sont dans l'ordre : les lobes occipitaux, puis les lobes frontaux, temporaux et pariétaux. L'atteinte préférentielle des régions postérieures serait due à une plus grande tortuosité des petites artères occipitales (53,56). Les NGC sont classiquement épargnés et on peut parfois observer une atteinte de la fosse postérieure (cervelet surtout) (57). Il s'y associe presque toujours des séquelles de microhémorragies ou microbleeds -comme dans la microangiopathie hypertensive- mais leur topographie est différente, préférentiellement lobaire et cortico-sous-corticale (58). La présence de microbleeds strictement lobaires constitue un critère diagnostique validé de l'AA (5). Il s'agit également d'un important marqueur pronostique de la pathologie, leur présence étant fortement corrélée au risque de récurrence d'HIP (59).

Une hémorragie sous arachnoïdienne (HSA) focale ou une hémosidérose superficielle sont fréquemment rencontrées et apparaissent comme assez caractéristiques de la maladie (5). L'HSA se définit par un saignement dans les espaces sous arachnoïdiens suite à une extension de l'hématome lobaire à la surface corticale mais peut parfois être isolée. Elle épargne les citernes de la base qui sont plus impliquées suite à une rupture d'anévrisme (60,61). La répétition de ces HSA focales peut être responsable de dépôts d'hémossidérine sur les couches superficielles du cortex cérébral communément appelés « hémossidérose » (60). Elle se caractérise par la présence d'hyposignaux corticaux linéaires « gyriformes » apparaissant en hyposignal sur les séquences T2 étoilé de gradient ou T2*, et atteignant la convexité ou la fosse postérieure (62).

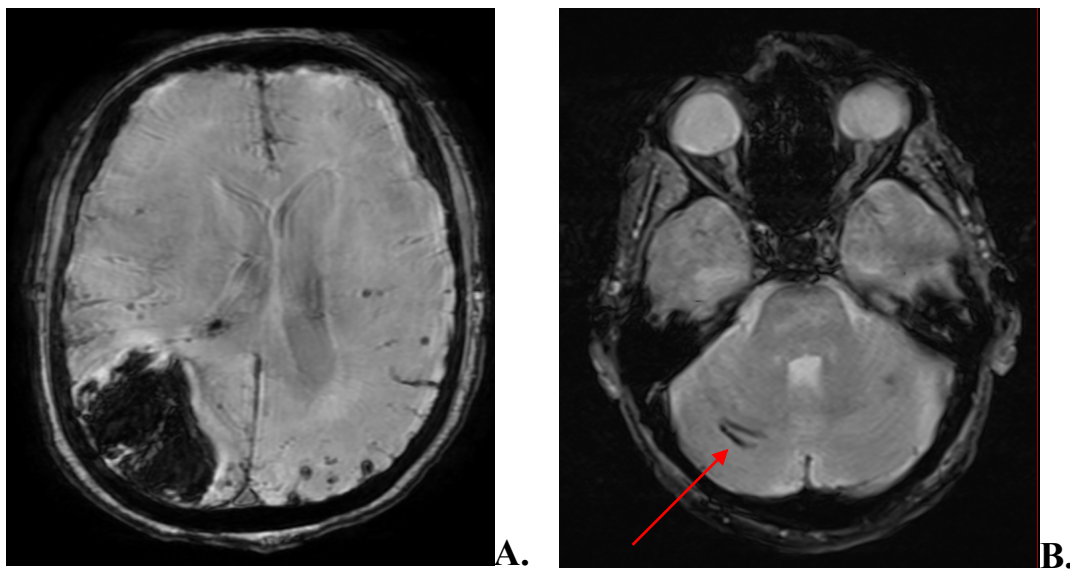


FIGURE 5 : Exemples de patients atteints d'AA

A : Hématome lobaire pariétal droit et multiples microbleeds périphériques sous corticaux, séquence en pondération SWI/SWAN

B : Séquelle d'HSA cérébelleuse (flèche rouge), séquence en pondération T2*

L'AA s'accompagne également d'anomalies de la substance blanche (leucopathie), visibles sous la forme d'hypersignaux sur les séquences FLAIR de l'IRM épargnant les fibres en U (63). Les mécanismes sont proches de la microangiopathie hypertensive avec une hypoperfusion de la substance blanche secondaire à l'épaississement pariétal des petites artères de l'AA (64) et/ou le rôle présumé de l'accumulation de micro-infarctus silencieux (65). La distribution spatiale de ces hypersignaux semble intéresser préférentiellement les régions postérieures du cerveau (lobes occipitaux) (66), mais certaines études ont montré une absence de différence significative de la distribution des lésions de la substance blanche entre l'HTA et l'AA (67,68). Des accidents ischémiques peuvent également être associés sous la forme de lacunes ischémiques prédominant dans les régions sous corticales ou d'infarctus corticaux de petite taille(7).

Une atrophie cortico-sous-corticale est fréquemment associée à la leucopathie, s'agissant de patients âgés. Cette dernière serait le résultat de l'hypoperfusion cérébrale chronique provoquée par les dépôts amyloïdes dans les vaisseaux de petite taille. La spécificité de l'association d'une atrophie et d'une leucopathie augmenterait lorsqu'elle s'accompagne de microbleeds (69). Chowdhury et al. a montré dans une étude rétrospective qu'une hypotrophie hippocampique est fréquemment retrouvée chez des patients âgés (de plus de 70 ans) même s'ils ne présentent pas de facteur de risque cardiovasculaire ; et en déduit également que cette observation pourrait être liée à l'AA pour les même raisons (70).

II. DIAGNOSTIC ET BILAN ETIOLOGIQUE EN IMAGERIE

La présentation clinique d'un HIP spontané étant aspécifique et plurielle, le diagnostic positif et étiologique repose principalement sur la réalisation d'une imagerie.

1. Rôle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM)

La Haute Autorité de Santé recommande depuis 2009 la réalisation d'une IRM en première intention dans le bilan diagnostique de l'AVC. Cette recommandation inclut donc le bilan des AVC hémorragiques au même titre que l'infarctus cérébral. En pratique, le diagnostic radiologique en urgence des HIP est souvent posé par le scanner sans injection de par sa grande sensibilité et sa disponibilité. Une injection de produit de contraste iodé peut être associée (angioscanner) pour le diagnostic étiologique (7). Cependant, de nombreuses études soulignent la supériorité de l'IRM dans le diagnostic positif précoce des HIP spontanés. En effet, la sensibilité des séquences T2 écho de gradient (ou T2*) est supérieure au TDM pour le diagnostic positif d'une hémorragie intracrânienne au stade hyperaigu (71). Elle doit comporter plusieurs séquences morphologiques et fonctionnelles (diffusion) à visée étiologique, dont les performances sont également supérieures à celles du scanner dans ce cadre (7).

Les séquences morphologiques en pondération T2 FLAIR, T1 spin écho (SE) et T2 écho de gradient (T2 EG ou T2*) ainsi que la diffusion font le diagnostic positif de l'hématome. La séquence T2* est très sensible aux produits de dégradation de l'hémoglobine tels que la désoxyhémoglobine et l'hémossidérine car ces substances entraînent des perturbations locales du champ magnétique à l'origine d'une perte de signal par déphasage des spins (susceptibilité magnétique) (42). Les caractéristiques de signal de l'hématome permettent de dater l'ancienneté de ce dernier. L'ancienneté de l'hématome peut être appréciée par la séquence T1 SE, qui n'est pas affectée par l'oxyhémoglobine présente à la phase hyper-aiguë. A la phase subaiguë, la méthémoglobine intra cellulaire est responsable d'un raccourcissement modéré du temps de relaxation T1 qui s'accroît à la phase tardive. L'hématome apparaît alors en hypersignal, qui progresse de la périphérie vers le centre (7). Les aspects évolutifs dans le temps du signal en T1 et T2* des HIP sont présentés dans le **tableau 3**. La séquence FLAIR permet le diagnostic d'HIP dès sa phase initiale en raison d'une bonne sensibilité et d'un très bon contraste. C'est la séquence la plus sensible pour la détection des HSA, visibles sous la forme d'hypersignaux dans les espaces sous arachnoïdiens (72). Cette séquence permet aussi d'évaluer l'œdème périlésionnel, les anomalies de la substance blanche associées (microangiopathie) ainsi que la présence ou non d'une hémorragie intra ventriculaire (7).

stade	temps	hémoglobine	Signal en T1	Signal en T2*
Suraigu	<24h	Oxyhémoglobine, eau libre	Hypo ou Iso	Hyper couronne Hypo
Aigu	J1-J3	désoxyhémoglobine	Hypo ou Iso	Hypo franc
Subaigu précoce	>J3	Méthémoglobine intracellulaire	Centre Iso couronne Hyper	Hypo franc
Tardif	>J7	Méthémoglobine extracellulaire	Hyper homogène	Hyper couronne Hypo
Chronique	>J14	hémossidérine	Hypo/Iso/Hyper	Hypo

TABLEAU 3 : Variations du signal en T1 et T2* d'un HIP au cours du temps

Le signal de l'hématome en diffusion dépend directement de son aspect en T2. En revanche, le coefficient apparent de diffusion (ADC) est abaissé au cours des stades hyper-aigu, aigu et subaigu de l'hématome alors qu'il est augmenté au stade chronique. La restriction initiale serait liée à la constitution du réseau de fibrine et à la rétraction du caillot (7).

L'injection de produit de contraste, en scanner et/ou en IRM sert principalement au diagnostic étiologique. Un angioscanner peut être réalisé à la phase précoce, à visée pronostique, la visualisation d'une extravasation de produit de contraste au sein de l'hématome (« spot sign ») serait un facteur prédictif d'augmentation de taille de ce dernier et de mauvais pronostic (36). L'exploration vasculaire peut également être réalisée en IRM avec des séquences d'angioMR (dont certaines ne nécessitent pas d'injection de produit de contraste : angioRM en « temps de vol » ou TOF). Les séquences d'angioRM dynamiques 4D type TRICKS permettent une acquisition à différentes phases de l'injection et apportent une information sur la cinétique de rehaussement des différentes structures vasculaires du cerveau. Elles sont utiles pour le diagnostic de malformations artério-veineuses en montrant un shunt avec opacification veineuse précoce. Enfin, les séquences T1 après injection de gadolinium permettent une étude du rehaussement parenchymateux, à la recherche de lésions tumorales par exemple, et d'évaluer la perméabilité veineuse.

2. Manque de consensus sur le protocole d'examen à réaliser en IRM

Cependant, il n'existe actuellement aucune recommandation précise ou consensus international sur le protocole d'examen IRM à réaliser dans le bilan étiologique des HIP spontanés, notamment en ce qui concerne la question de l'injection de produit de contraste (exploration vasculaire).

La Société Française de Radiologie propose une injection de chélates de gadolinium pour le bilan étiologique des hématomes intracérébraux sans précision concernant les caractéristiques du patient. X. Leclerc et al. souligne la nécessité de réaliser une exploration vasculaire chez le sujet de moins de 50ans, non hypertendu quelle que soit la localisation de l'hématome et en cas d'hématome lobaire ou intraventriculaire chez les patients de plus de 50 ans (7). Pour les hématomes profonds chez le sujet hypertendu connu, H. Desal et al. précise qu'un bilan étiologique n'est pas indispensable sans donner de seuil d'âge ou plus d'indications, mais recommande la réalisation d'une exploration vasculaire par IRM et/ou artériographie pour tout hématome lobaire (6).

Les recommandations européennes (European Stroke Initiative 2006) précisent que l'exploration vasculaire est inutile pour les hématomes profonds chez l'hypertendu âgé mais sans donner de seuil d'âge également. Elles indiquent aussi que l'exploration vasculaire est inutile en cas d'hématome lobaire associé à de multiples séquelles d'hémorragies cortico-sous-corticales sans donner de seuil sur le nombre de ces hémorragies, ce dernier item allant à l'encontre des recommandations françaises qui n'excluent pas l'exploration vasculaire dans ce cadre (73).

Dans les recommandations de l'American Stroke Association, il est précisé que les séquences d'IRM avec injection de gadolinium et d'angioMR peuvent être utiles pour éliminer une cause secondaire. Les facteurs de risque de cause secondaire sous-jacente sont décrits (âge inférieur à 65ans, sexe féminin, patient non-fumeur, hématome lobaire, extension intra-ventriculaire, absence d'antécédent d'HTA ou d'anomalie de la coagulation). Des signes cliniques et

radiologiques évocateurs de causes secondaires sont détaillés mais ces derniers sont parfois peu précis (« œdème disproportionné, aspect et/ou localisation inhabituelle de l'hématome... ») (74).

Les pratiques sont donc disparates entre les centres et beaucoup d'équipes pratiquent une injection systématique de produit de contraste à base de chélates de Gadolinium dans le bilan étiologique des HIP quels que soient la localisation de l'hématome ou l'âge du patient.

III. RISQUES LIES A L'INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE EN IRM

Le gadolinium est utilisé en IRM pour ses propriétés paramagnétiques. L'augmentation de contraste est obtenue par l'interférence du Gadolinium avec les propriétés magnétiques des protons présents dans les tissus explorés. Le gadolinium libre étant toxique pour les tissus, il doit être administré sous une forme chélatée avec un ligand ionique pour faciliter son élimination rénale.

Depuis leur mise sur le marché (fin des années 1980), il a longtemps été admis que les produits de contraste à base de gadolinium présentaient l'avantage d'être quasiment dénués de risque. Le risque d'effets secondaires immédiats sévères (hypersensibilité allergique ou non) est faible (0,03% des administrations) (75), mais non nul, plus fréquent pour les chélates linéaires de gadolinium (76). Cependant, plusieurs observations au cours des années 2000 ont souligné que l'injection de produit de contraste à base de chélates de gadolinium pouvaient être à l'origine d'effets secondaires retardés graves.

1. Effet indésirable grave connu des chélates de Gadolinium : la Fibrose Systémique Néphrogénique

En 2006, deux études ont révélé une association causale entre l'administration de chélates de gadolinium et le développement d'une fibrose systémique néphrogénique (FSN) chez des patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (dont la clairance de la créatinine était inférieure à 30 ml/min)(8)(9). Cette pathologie gravissime entraîne un épaississement du derme et se caractérise par une atteinte cutanée débutant au membres inférieurs, s'entendant au tronc puis aux membres supérieurs de façon symétrique. Les lésions se présentent sous la forme de plaques indurées et brunâtres avec un aspect de « peau cartonnée » et s'associent à des douleurs et un prurit (**figure 4**). Elles évoluent vers la fibrose et peuvent entraîner une impotence fonctionnelle de par la limitation des amplitudes articulaires. Des lésions systémiques (cardiaques, pulmonaires ou du système nerveux périphérique) ont été décrites et peuvent entraîner le décès. Le délai d'apparition entre la ou les doses de gadolinium et les signes de la maladie varie de quelques jours à quelques mois (77).

Les mécanismes de déclenchement de la FSN sont incomplètement élucidés. High et al. a montré la présence de gadolinium libre dans les biopsies cutanées des patients atteints (78). Un relargage in vivo de gadolinium libre dans les tissus cutanés après des doses répétées et élevées de gadolinium a été démontré chez des rats atteints de FNS (79). Tous les cas humains ont été observés avec des chélates de gadolinium linéaires, qui possèdent une constante d'affinité basse, ce qui favoriserait les phénomènes d'échanges ioniques et donc le relargage de gadolinium libre. La présence d'un syndrome inflammatoire chez le patient pourrait également jouer un rôle favorisant (80).



FIGURE 6 : *Cas de fibrose systémique néphrogénique. Source : CIRTACI*

Dès 2007, la pharmacovigilance européenne contre-indique l'utilisation des chélates linéaires de gadolinium (Omniscan®, Magnévist®, Optimark®) chez l'insuffisant rénal sévère (dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min)(81). Les recommandations européennes actuelles reconnaissent 3 classes de produits de contraste gadolinés pour grader le risque : les chélates linéaires, les chélates linéaires substitués et les macrocycliques. Ces dernières sont présentées dans le **tableau 4**. Une précaution d'utilisation est étendue chez les patients atteints d'insuffisance rénale de stade 3 (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 ml/min) pour les chélates de gadolinium de haut risque (linéaires) et chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale sévère de stade 4 ou 5 (clairance inférieure à 30 ml/min) pour les chélates de gadolinium de risque intermédiaire ou faible (linéaires substitués et macrocycliques)(82). Les patients atteints de syndrome hépatorénal, ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, ou en péri opératoire sont également décrits comme population à risque de FNS (80).

Linéaires (Omniscan®, Magnévist®, Optimark®)	Linéaires substitués (Multihance®, Primovist®, Vasovist®)	Macrocycliques (Dotarem®, Gadovist®, Prohance®)
Risque élevé de FSN	Risque intermédiaire	Risque faible
Contre indiqués chez : <ul style="list-style-type: none"> • IRC stade 4 ou 5 (clairance < 30ml/min) • IRA • Femmes enceintes • Nouveaux nés 	Précaution d'emploi chez : <ul style="list-style-type: none"> • IRC stade 3 Avec un intervalle de 7 jours minimum entre 2 injections 	Précaution d'emploi chez : <ul style="list-style-type: none"> • IRC stade 4 ou 5 Avec un intervalle de 7 jours minimum entre 2 injections
Précaution d'emploi chez : <ul style="list-style-type: none"> • IRC stade 3 (clairance entre 30 et 60 ml/min) Avec un intervalle de 7 jours minimum entre 2 injections • Enfant de moins de 1 an 	Utilisation possible chez la femme enceinte en cas d'indication formelle	Utilisation possible chez la femme enceinte en cas d'indication formelle
La dose ne doit pas dépasser 0,1mmol/kg		

TABLEAU 4 : *Recommandations européennes ESUR 2013 en IRM en fonction de la classe de l'agent de contraste utilisé*

2. Risques émergents : dépôts intracérébraux de gadolinium

En 2014, une équipe japonaise a montré une accumulation des cristaux de gadolinium au sein du tissu cérébral, se manifestant par un hypersignal T1 spontané du thalamus et du noyau dentelé chez des patients ayant reçu au moins 6 doses de chélates de gadolinium (Gabopentate Dimeglumine, Magnevist®) (83). Cette observation est d'autant plus intéressante qu'elle intervenait chez des patients ayant une fonction rénale normale (84). Ces travaux ont été confirmés par une série autopsique de 2015, montrant une association entre ces hypersignaux T1 spontanés et la présence de cristaux précipités avec une relation dose dépendante. La série étudiée concernait 13 patients ayant bénéficié d'au moins quatre IRM encéphaliques avec injection de gadolinium (Gadodiamide, Omniscan®). Les dépôts de gadolinium étaient principalement observés au sein de l'endothélium des vaisseaux intracrâniens et seule une partie traversait la barrière hémato-encéphalique pour se déposer au sein de l'interstitium cérébral. Les concentrations de gadolinium libre étaient plus importantes au sein du noyau dentelé (11). Le mécanisme physiopathologique du relargage du gadolinium pourrait être similaire à celui observé dans la FSN. En effet, deux études de 2015 ont montré que les hypersignaux T1 spontanés dans les noyaux dentelés étaient associés à des doses répétées de chélates linéaires de gadolinium (Gabopentate Dimeglumine, Magnevist® dans les deux études) mais pas en cas d'utilisation de chélates macrocycliques ioniques (Gadoterate Meglumine, Dotarem®) ou non

ioniques (Gadoteridol, Prohance®) (85,86). Les hypersignaux T1 observés pourraient donc résulter de la dissociation du gadolinium et de son ligand comme dans la FNS.

Les possibles répercussions cliniques de ces observations sont difficiles à établir. Plusieurs études préliminaires ont échoué à montrer un lien entre des effets secondaires neurologiques et l'administration intraveineuse de chélates de gadolinium (87). Une toxicité cérébrale du gadolinium a été démontrée chez le rat après injection intraventriculaire de Gadodiamide (Omniscan®) (88) mais aussi après injection intraveineuse en cas de rupture de la barrière hémato-encéphalique (89). Il est donc concevable que les dépôts de gadolinium dans le cerveau humain puissent être associés à des effets secondaires retardés, notamment cognitifs. Deux études récentes ont tenté de mettre en évidence une association entre des symptômes cliniques et l'injection de chélates de gadolinium. Il s'agissait des deux études rétrospectives menées sur des patients ayant une fonction rénale normale et bénéficié d'un examen IRM avec injection de chélates de gadolinium le mois précédant l'étude. Les patients répondaient à un questionnaire sur internet de façon anonyme. Parmi les 50 patients qui ont participé à la première étude, tous rapportaient l'apparition d'effets secondaires indésirables immédiatement ou dans les semaines suivant l'injection (90). Les symptômes les plus fréquents incluaient : douleurs ostéo-articulaires, céphalées, troubles visuels et auditifs (acouphènes). Chez les 42 patients ayant répondu à la seconde étude, des modifications cutanées étaient également décrites, ceci après injection unique ou multiples de chélates de gadolinium (91). Bien qu'aucune conclusion significative ne puisse être retenue de ces travaux, leurs constatations encouragent la réalisation d'autres études pour établir de façon certaine si ces dépôts de gadolinium in vivo sont associés à des effets secondaires retardés significatifs.

A la lumière de ces constatations, il apparaît souhaitable et justifié de cibler au mieux les indications de l'injection de chélates de gadolinium, et de l'éviter quand cela est possible.

2EME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle diagnostique transversale, prospective et monocentrique conduite de mars 2015 à mars 2016 au CHU de Bordeaux (Hôpital Pellegrin).

L'étude a été soumise au comité de protection des personnes Sud-Ouest et Outre-Mer III, et approuvée le 26 août 2015 (**annexe 1**).

I. POPULATION

Ont été inclus consécutivement tous les patients de plus de 18 ans, admis aux urgences et hospitalisés, ayant bénéficié d'une IRM pour un hématome cérébral intraparenchymateux spontané. Le diagnostic pouvait se faire soit au préalable sur un scanner, soit au moment de l'IRM. Le radiologue en charge de la vacation incluait le patient en notant les références de l'examen sur une liste rangée dans un classeur spécifique. Afin de ne pas omettre de patients, nous avons réalisé une recherche par thésaurus sur le RIS (Radiological Information System) et les données ont été croisées avec les données cliniques des services de neurologie.

Les patients présentant un des critères suivants n'étaient pas inclus :

- Contre-indication à la réalisation d'une IRM
- Hémorragie sous arachnoïdienne pure
- Contexte post traumatique
- Etat clinique nécessitant une évacuation chirurgicale urgente, ne permettant pas la réalisation d'une IRM diagnostique
- Agitation trop importante pour la réalisation d'une IRM exploitable

Information du patient

Il était prévu qu'une lettre d'information (**annexe 2**) soit remise à la fin de l'examen de chaque patient inclus. En pratique, compte tenu de la multiplicité des radiologues réalisant ces examens et de l'impossibilité de savoir réellement si chaque patient a bien reçu l'information, nous avons fait le choix d'envoyer à postériori une fiche d'information par courrier à tous les patients inclus.

Les patients avaient alors la possibilité de recueillir plus d'informations sur l'étude en contactant le service de neuro-imagerie.

Les coordonnées du service étaient indiquées au verso de chaque enveloppe en cas de non remise du courrier.

II. TECHNIQUE D'IMAGERIE ET ANALYSE DES IMAGES

Tous les patients inclus ont bénéficié d'une IRM encéphalique selon les recommandations, pour le diagnostic étiologique des HIP spontanés.

1. Protocole IRM

Tous les examens d'IRM encéphalique ont été réalisés sur un des appareils du parc IRM de l'hôpital Pellegrin :

- Siemens Avanto 1,5 Tesla, mise en service : 04/05/2010
- Philips Achieva 1,5 Tesla, mise en service : 01/04/2009
- General Electrics Discovery MR 750w GEM 3 Tesla, mise en service : 26/12/2011

Le protocole suivant était préconisé (durée d'environ 30 minutes) :

- Acquisition dans le plan axial :
 - o Séquence FLAIR
 - o Séquence en pondération T2 écho de gradient
 - o Séquence SWI dite de susceptibilité magnétique
 - o Séquence de Diffusion
- Acquisition 3D :
 - o Séquence en pondération T1 écho de gradient sans injection
 - o Séquence d'angiographie en temps de vol (TOF) sans injection
 - o Séquence en pondération T1 écho de gradient après injection de gadolinium, en coupes millimétriques jointives sans chevauchement ou séquence dite de neuronavigation
- Séquence d'angiographie dynamique 4D, première séquence réalisée après l'injection de chélates de gadolinium

L'agent de contraste utilisé était le Dotarem® (acide gadotérique, Guerbet France) à la dose de 0,2 ml/kg. Les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min selon MDRD ou un état de grossesse n'étaient pas injectés (sauf absolue nécessité déterminée par le radiologue en charge de la vacation). Ces patients ont tout de même été inclus, le critère d'évaluation principal pouvant être évalué.

Une variante a été appliquée pour les patients modérément agités pouvant supporter un protocole court (durée d'environ 10 minutes), comprenant les séquences suivantes, toutes réalisées dans le plan axial :

- FLAIR
- T2 écho de gradient
- Diffusion
- 3D TOF
- T1 écho de gradient sans injection
- T1 écho de gradient après injection de gadolinium

Les paramètres des séquences utilisées dans ces deux protocoles sont présentés en annexe **(annexe 3)**.

2. Analyse des images et grille de lecture

L'analyse des images a été effectuée par deux lecteurs indépendants :

- Un radiologue spécialisé en neuroimagerie (10 ans d'expérience)
- Un interne de radiologie dans sa cinquième année d'internat

La lecture était faite en deux temps, en insu du diagnostic de certitude et des données cliniques du patient (en dehors de l'âge et du genre) :

- Une première lecture sur les séquences sans injection uniquement
- Une deuxième lecture sur l'ensemble des séquences dont celles avec injection de chélates de gadolinium

Plusieurs mois séparaient les deux phases de relecture pour éviter le biais de mémorisation.

Une grille de lecture et un arbre diagnostique ont été utilisés pour conclure sur la nature de l'hématome : primitive, secondaire ou indéterminée. L'objectif était de créer une grille avec une bonne spécificité pour ne pas méconnaître d'hématome d'origine secondaire et simple d'utilisation.

La même grille de lecture a été utilisée pour les deux phases d'analyse des images avec recueil des critères/items suivants :

- **Localisation de l'hématome** : profond, lobaire, fosse postérieure ou indéterminée quand ce dernier était très volumineux
- **Microbleeds** : nombre > ou < à 10, localisation sus-tentorielle profonde et/ou périphérique et/ou fosse postérieure (pont et/ou cervelet)
- **Hypersignaux de la substance blanche** : Nombre > ou < à 10, localisation sus-tentorielle et/ou sous-tentorielle (pont), caractère confluent
- **Séquelles vasculaires** : lacune, ischémie territoriale, d'hématome ou hémorragie
- **Lésion ischémique récente** (en restriction de diffusion)
- **Atrophie globale**
- **Anomalie de signal d'un sinus veineux intracrânien** (DD : thrombophlébite cérébrale)
- **Présence de vaisseaux anormaux** (DD : MAV, anévrisme...)
- **Œdème périlésionnel** : disproportionné (DD : tumeur) et/ou en hypersignal T1 (DD : cavernome)
- **Lésion associée** : tumorale ou autre

Ces items ont été déterminés, avant le début de l'étude, après relecture et analyse rétrospective de l'ensemble des IRM réalisées pour HIP spontané au CHU de Bordeaux de novembre 2013 à novembre 2014, en connaissance du diagnostic de certitude. Ainsi, sur 158 examens relus, on dénombrait 129 hématomes d'origine primitive, c'est à dire dus soit à l'HTA soit à l'AA.

Ceci nous a permis de créer un arbre diagnostique à 2 branches associant des critères positifs et négatifs :

- Une en faveur de l'HTA
- Une en faveur de l'AA

L'arbre est présenté en annexe (**annexe 4**).

Ces associations de critères pour les hématomes primitifs avaient pour but d'être spécifiques avant tout, afin de ne pas méconnaître une cause secondaire.

L'hématome était classé secondaire s'il existait des arguments pour une cause secondaire et indéterminé s'il ne s'intégrait pas dans l'arbre diagnostique et qu'il n'existait pas d'argument pour une cause secondaire.

Les items choisis telles que l'appréciation des hypersignaux de la substance blanche ou l'atrophie étaient volontairement simplifiés pour permettre une utilisation de la grille par tout radiologue, même non spécialiste. Ainsi, le critère « atrophie » était apprécié de manière subjective, globale, sans tenir compte des différentes échelles validées dans l'appréciation de l'atrophie cérébrale. De même, les anomalies de la substance blanche et notamment leur caractère confluent, ne suivaient pas strictement l'échelle de Fazekas, trop lourde à mettre en œuvre pour un recueil rapide. Un critère numérique/quantitatif (absence, plus de 10 ou moins de 10) a été préféré pour l'appréciation des hypersignaux de la substance blanche et des microbleeds.

III. TEST DE REFERENCE / DIAGNOSTIC DE CERTITUDE

Le diagnostic de certitude (test de référence pour l'analyse statistique) reposait sur le diagnostic étiologique final de certitude retenu par le médecin clinicien (neurologue ou neurochirurgien) en charge du patient au cours de son hospitalisation. Il était basé sur une association de critères cliniques, biologiques et radiologiques. En pratique :

Un hématome était étiqueté d'origine hypertensive si les critères suivants étaient respectés :

- Le patient présentait une HTA connue et traitée à la phase aiguë (HTA prouvée) quel que soit l'âge **ou**
- Le patient présentait une HTA possible, diagnostiquée après démonstration d'une atteinte d'organe d'origine hypertensive par un bilan complet : fond d'œil à la recherche d'une rétinopathie hypertensive, bilan rénal à la recherche d'une insuffisance rénale chronique, échocardiographie à la recherche d'une hypertrophie ventriculaire gauche.
- **Et** la localisation de l'hématome était profonde, et il n'y avait pas d'argument pour une cause secondaire (imagerie)

Le diagnostic d'angiopathie amyloïde reposait exclusivement sur l'utilisation des critères de Boston modifiés (critères incluant l'âge (plus de 55ans) et des données d'imagerie (hématome lobaire unique ou multiples (microbleeds), HSA focale, hémosidérose...cf. **tableau 4**) (5).

Le recueil du diagnostic de certitude a été fait rétrospectivement sur le dossier médical informatisé du patient (DXCARE), à partir des comptes rendus d'hospitalisation ou des courriers de suivi (consultation à 3 mois) de l'unité neurovasculaire ou des services de neurochirurgie. Ce recueil a été fait après les deux phases de relecture des IRM pour éviter tout biais de mémorisation.

IV. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons procédé à une analyse descriptive des données de la population incluse. Les résultats sur les données qualitatives sont exprimés en moyenne ou pourcentages.

Les conclusions des deux relectures ont été comparées pour chacun des observateurs au diagnostic de certitude posé par le médecin clinicien en charge du patient au cours ou à la fin de l'hospitalisation initiale (=test de référence). Les conclusions « cause primitive » étaient considérées comme positives tandis que les conclusions « cause indéterminée » et « cause secondaire » étaient considérées comme négatives pour l'analyse.

Nous avons ensuite calculé les performances diagnostiques intrinsèques (sensibilité, spécificité et valeur globale) de l'IRM encéphalique sans injection, puis de l'IRM avec injection de chélates de gadolinium, pour évaluer l'exactitude diagnostique des séquences sans injection d'une part et de l'ensemble des séquences pour l'identification des causes primitives par rapport au test de référence.

Le test de Mc Nemar a été utilisé pour comparer les résultats des 2 lectures -sans et avec injection- pour l'ensemble des patients ayant pu être injecté. La différence était considérée comme significative si $p < 0.05$.

Une étude de la reproductibilité intra et inter-observateur a également été réalisée concernant les 2 phases de lecture avec étude de tableaux de contingence. Le coefficient de Kappa a été calculé.

Ces calculs ont été réalisés à partir du logiciel Excel 2010.

3EME PARTIE : RESULTATS

I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ET DES HEMATOMES

1. Population étudiée

Au total, 163 patients présentant un hématome cérébral supposé spontané et ayant bénéficié d'une IRM encéphalique ont été inclus de mars 2015 à mars 2016. Le diagramme de l'étude est présenté dans la **figure 7**.

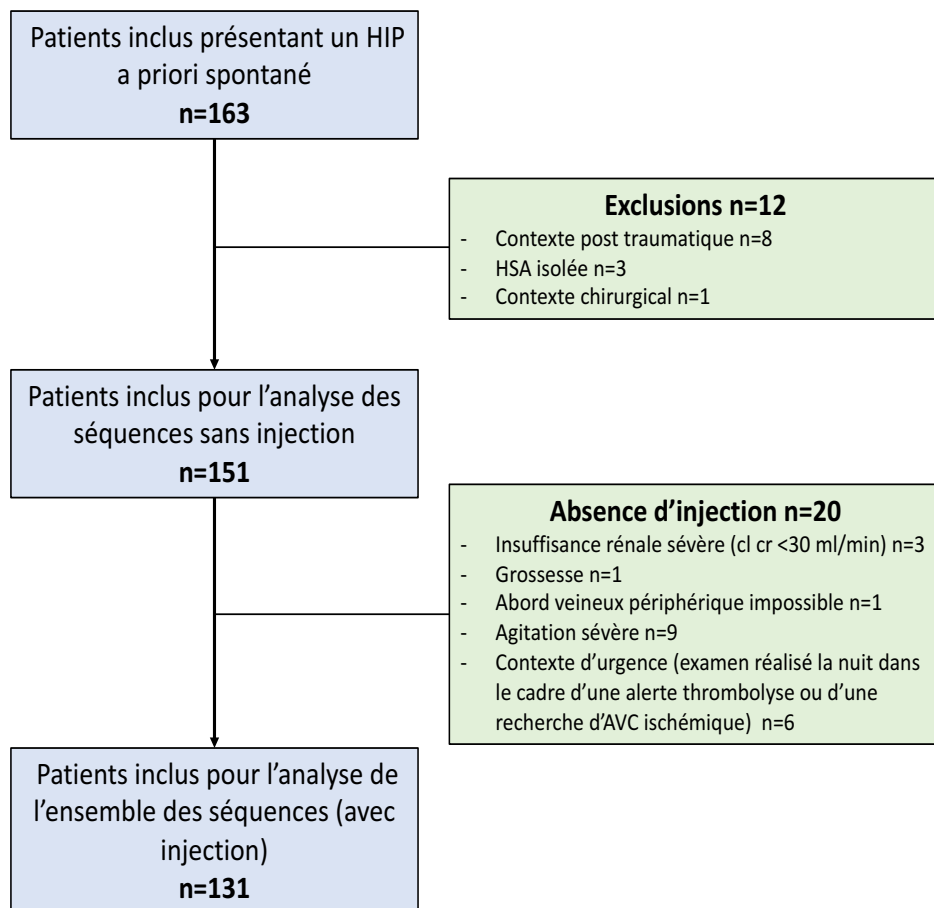


FIGURE 7 : Diagramme de l'étude

La moyenne d'âge des patients inclus était de 67,4 ans (minimum 21 – maximum 96) et était plus élevée chez les femmes (69,4 ans). Une prédominance masculine a été observée.

Un tiers des patients était sous traitement anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire. Des troubles de l'hémostase étaient retrouvés dans 10% des cas, et étaient principalement secondaires à un surdosage en AVK.

Une HTA était constatée ou diagnostiquée chez 65% des patients inclus.

L'ensemble des caractéristiques cliniques des patients est présenté dans le **tableau 5**.

Caractéristique	Valeur
Age (années)	
Age moyen	67,4
Min-max	21-96
Genre (n)	
Hommes	96
Femmes	66
Décès précoces (n (%))	12 (7)
Traitement anticoagulant et/ou antiagrégant (n (%))	54 (33)
Anticoagulant	22 (13)
Antiagrégant plaquettaire	27 (16,5)
Association des deux	5 (3)
Troubles de la coagulation (n (%))	16 (10)
Surdosage en AVK	12 (7)
Hémopathie primaire ou secondaire	1 (0,6)
Insuffisance hépatocellulaire	3 (1,8)
Insuffisance rénale (n (%))	20 (12)
Insuffisance rénale aiguë	3 (1,8)
Insuffisance rénale chronique	7 (4)
Dont insuffisance rénale sévère (cl<30 ml/min)	3 (1,8)
Hypertension (n (%))	106 (65)
Connue et/ou traitée	102 (62)
Inconnue avant l'hospitalisation (découverte par le bilan)	4 (2)

TABLEAU 5 : *Caractéristiques cliniques de la population*

2. Causes et caractéristiques des hématomes

Parmi les 151 hématomes étudiés en IRM, on dénombrait 56% hématomes d'origine primitive, 28% d'origine secondaire et 16% d'origine indéterminée. Les causes des hématomes sont détaillées dans le **tableau 6**.

Cause	Valeur %(n)
Primitive	56 (85)
HTA	38 (58)
AA	18 (27)
Secondaire	28 (42)
Malformations vasculaires	12 (18)
Cavernome	5(8)
Malformation artérioveineuse	6 (9)
Anévrisme disséquant	0,6 (1)
Autres causes vasculaires	7 (11)
Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible	0,6 (1)
Thrombophlébite cérébrale	1 (2)
AVC ischémique secondairement hémorragique	3 (5)
Vascularite	2 (3)
Leuco encéphalopathie postérieure réversible	0,6 (1)
Tumeur	3 (5)
Troubles de la coagulation	2,6 (4)
Iatrogène / toxique (vasospasme)	2 (3)
Indéterminée	16 (24)

TABLEAU 6 : *Causes des hématomes*

Les caractéristiques principales en IRM des hématomes étudiés sont présentées dans le **tableau 7**. On notera que la majorité présentaient une localisation sus-tentorielle avec une plus grande proportion d'hématomes lobaires. Les HIP primitifs n'intéressaient que très rarement la fosse postérieure (3% des hématomes hypertensifs et 4% des hématomes liés à l'AA). Des séquelles de microhémorragies (microbleeds) étaient retrouvées fréquemment dans les deux étiologies primitives (55% des cas dans l'HTA et 74% des cas dans l'AA) mais avec une répartition spatiale différente. L'HTA et l'AA étaient toutes deux associées à des anomalies de signal de la substance blanche dans presque tous les cas (94% des cas dans l'HTA et 100% des cas dans l'AA). Une atrophie était observée chez la moitié des patients présentant un HIP primitif.

Caractéristique	Valeur %(n)	
Ensemble des hématomes étudiés		
Localisation		
Profonde	38 (58)	
Lobaire	46 (69)	
Fosse postérieure	7 (10)	
Indéterminée	9 (14)	
Extension intraventriculaire	25 (38)	
Causes primitives	HTA (n=58)	AA (n=27)
Localisation		
Profonde	71 (41)	11 (3)
Lobaire	19 (11)	81 (22)
Fosse postérieure	3 (2)	4 (1)
Indéterminée	7 (4)	4 (1)
Microbleeds	55 (32)	74 (20)
>10	14 (8)	48 (13)
<10	41 (24)	26(7)
Sus-tentoriels périphériques	46 (27)	63 (17)
Sus-tentoriels profonds	27 (16)	18 (5)
Fosse postérieure	27 (16)	18 (5)
Hypersignaux T2 de la substance blanche profonde	94 (55)	100 (27)
>10	86 (50)	100 (27)
<10	9 (5)	0
Confluents	60 (35)	74 (20)
Atrophie corticale	50 (29)	55 (15)
Autres signes		
Lacune(s) ischémique(s)	76 (44)	55 (15)
Séquelle ischémique territoriale	21 (12)	48 (13)
Séquelle d'hématome lobaire	17 (10)	18 (5)
HSA focale ou hémosidérose	3 (2)	30 (8)

TABLEAU 7 : *Caractéristiques IRM des hématomes étudiés, notamment primitifs*

3. Exemples illustrés d'hématomes considérés primitifs en IRM par la grille de lecture et l'arbre diagnostique utilisés

- Hématomes dus à l'HTA

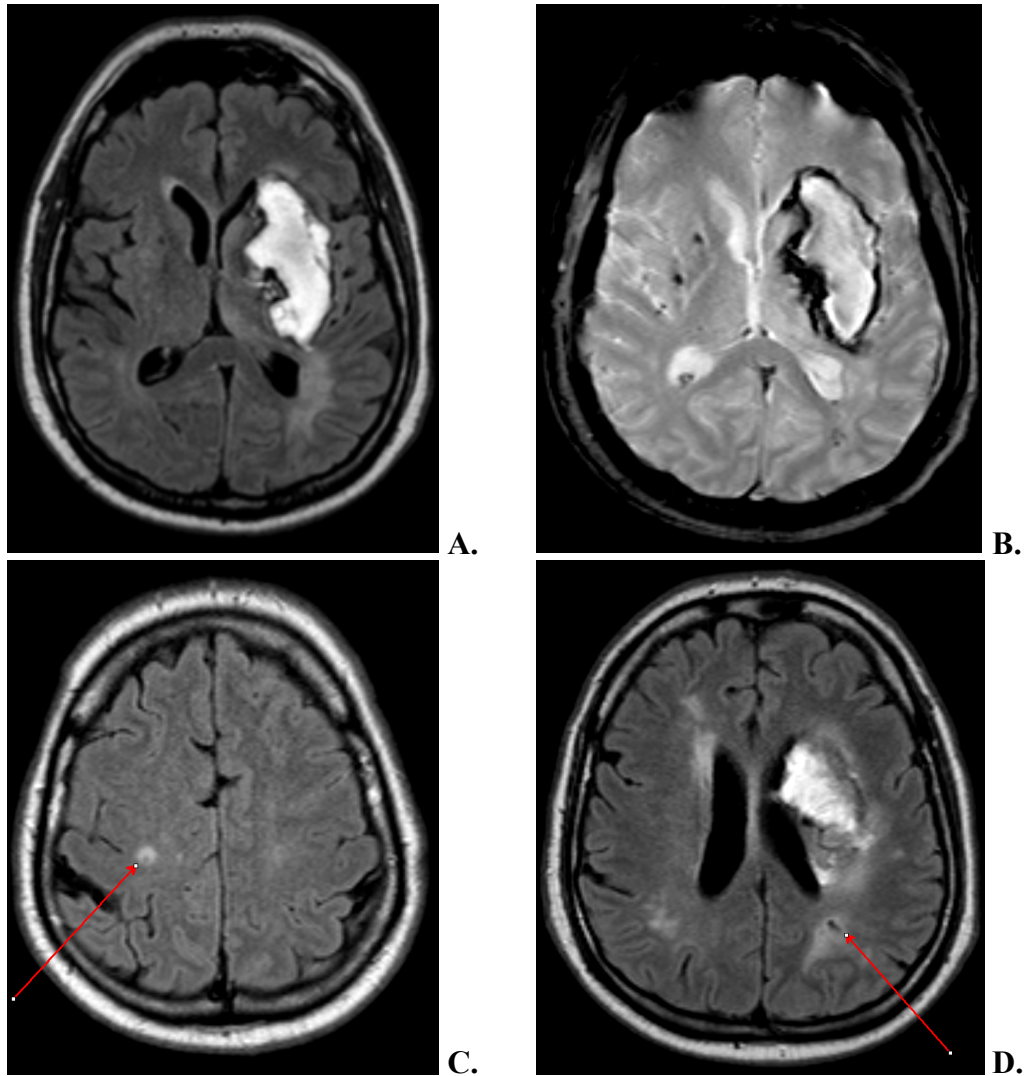


FIGURE 8 : Hématome hypertensif typique

A : Localisation profonde, capsulo-lenticulaire gauche. Aspect en pondération T2 FLAIR

B : Aspect en pondération T2*, microbleeds profonds controlatéraux

C et D : >10 hypersignaux de la SB et lacunes ischémiques (flèches rouges) ; aspect en pondération T2 FLAIR

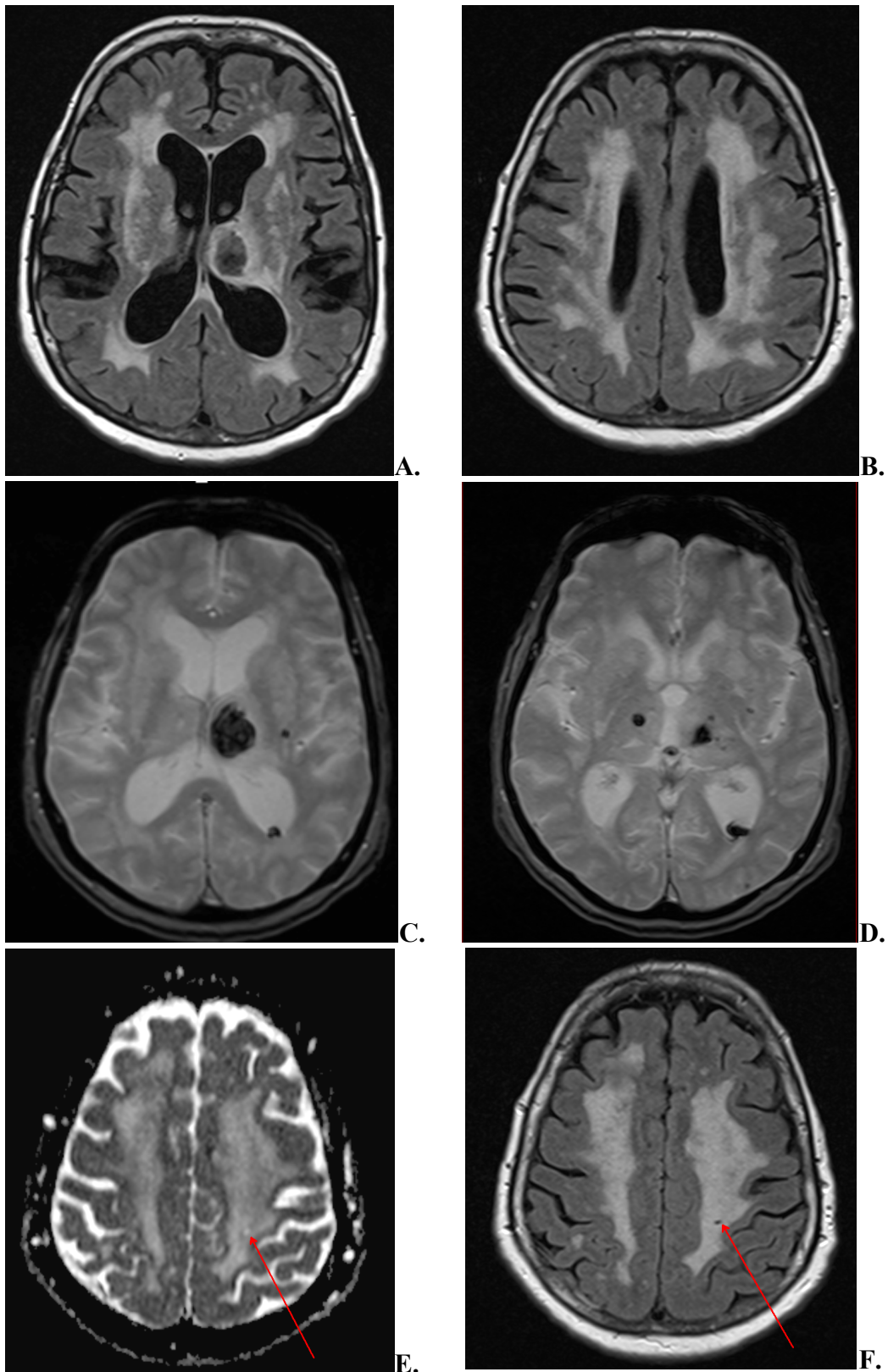


FIGURE 9 : Hématome hypertensif typique avec microangiopathie plus évoluée

A et B : Hématome profond thalamique gauche avec >10 hypersignaux de la SB confluents et atteinte des NGC. Aspect en pondération T2 FLAIR

C et D : Aspect en pondération T2* avec microbleeds profonds homo et controlatéraux

E et F : Lacune ischémique typique (flèches rouges). Aspect en pondération T2 FLAIR et diffusion (avec cartographie ADC)

- Hématomes dus à l'AA

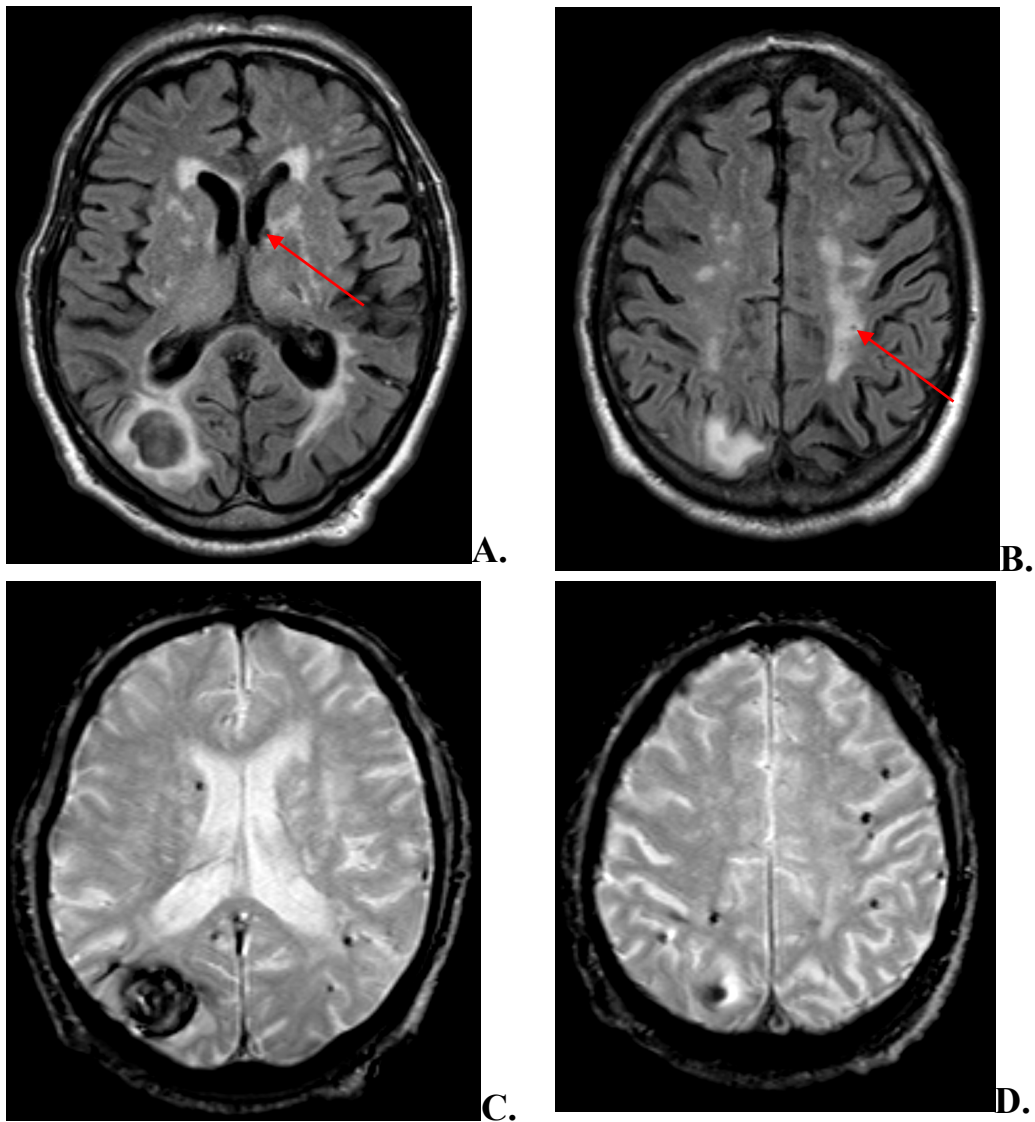


FIGURE 10 : Hématome typique de l'AA

A et B : Hématome lobaire occipital droit avec >10 hypersignaux de la SB, confluents, lacunes ischémiques (flèches rouges) et atrophie globale. Aspect en pondération T2 FLAIR

C et D : Aspect en pondération T2* de l'hématome avec multiples microbleeds de topographie périphérique cortico-sous-corticale

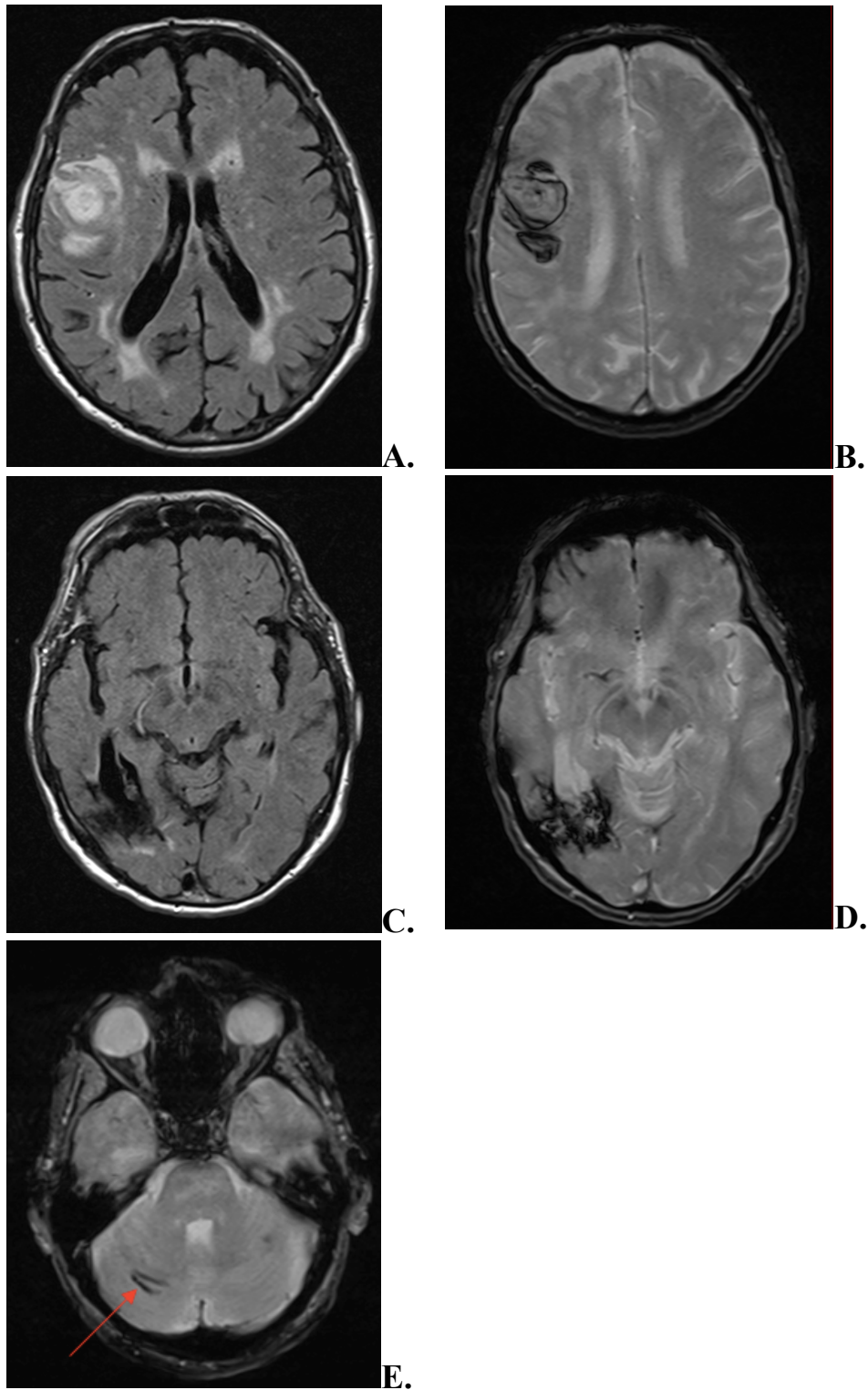


FIGURE 11 : Autre hématome typique de l'AA

A et B : Hématome lobaire frontal droit, hypersignaux de la substance blanche confluents, peu de microbleeds. Aspect en pondérations T2 FLAIR et T2*

C et D : Séquelle d'hématome lobaire occipital droit. Aspect en pondération T2 FLAIR et T2*

E : Séquelle d'HSA focale cérébelleuse droite (flèche rouge), aspect en pondération T2*

II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES SEQUENCES SANS INJECTION DE L'IRM ENCEPHALIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES CAUSES PRIMITIVES D'HIP SPONTANE

Les performances diagnostiques ont été calculées pour chaque lecteur à partir des tableaux de contingence suivants :

1. Performances diagnostiques du premier lecteur

		Diagnostic de référence posé par clinicien	
		primitif	non primitif
IRM Séquences non injectées	primitif	38	2
	non primitif	49	62

La sensibilité était de 43,02%, IC 95% (0,3308-0,5356)

La spécificité était de 96,88%, IC 95% (0,893-0,9914)

La valeur globale ou efficacité diagnostique était de 66,23%, IC 95% (0,5836-0,7328)

Deux hématomes ont été considérés primitifs à tort par la relecture des séquences sans injection de l'IRM encéphalique (faux positifs). Il s'agissait de 2 patients présentant un hématome profond et un hématome lobaire, classés indéterminés du fait de décès précoces chez des sujets âgés de 60 et 91 ans.

2. Performances diagnostiques du second lecteur

		Diagnostic de référence posé par le clinicien	
		primitif	non primitif
IRM Séquences non injectées	primitif	43	3
	non primitif	44	61

La sensibilité était de 49,43%, IC 95% (0,3917-0,5973)

La spécificité était 95,31%, IC 95% (0,871-0,9839)

La valeur globale était de 68,87%, IC 95% (0,6110-0,7571)

Trois hématomes ont été considérés primitifs à tort par la relecture des séquences sans injection de l'IRM encéphalique (faux positifs). Il s'agissait d'un hématome lobaire et d'un hématome profond classés secondaires à des troubles de la coagulation (cirrhose éthylique) chez des patients âgés de 71 ans ; ainsi que d'un hématome de la fosse postérieure classé secondaire à un cavernome chez un patient de 44 ans.

III. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES SEQUENCES SANS ET AVEC INJECTION DE L'IRM ENCEPHALIQUE DANS LE DIAGNOSTIC DES CAUSES PRIMITIVES D'HIP SPONTANE

Les performances diagnostiques ont été calculées pour chaque lecteur à partir des tableaux de contingence suivants :

1. Performances diagnostiques du premier lecteur

		Diagnostic de référence posé par le clinicien	
		primitif	non primitif
IRM Ensemble des séquences	primitif	27	1
	non primitif	47	56

La sensibilité était de 36,49%, IC 95% (0,2644-0,4787)

La spécificité était de 98,25%, IC 95% (0,9071-0,9969)

La valeur globale était de 63,36%, IC 95% (0,5484-0,7112)

Un seul hématoxe a été considéré primitif à tort par la relecture de l'ensemble des séquences (sans et avec injection) de l'IRM encéphalique (faux positif). Il s'agissait d'une patiente âgée de 91 ans présentant un hématoxe lobaire classé indéterminé car décédé précocement.

2. Performances diagnostiques du second lecteur

		Diagnostic de référence posé par le clinicien	
		primitif	non primitif
IRM Ensemble des séquences	primitif	30	0
	non primitif	44	57

La sensibilité était de 39,73%, IC 95% (0,2929-0,5119)

La spécificité était de 100%, IC 95% (0,9369-1)

La valeur globale était de 66,41%, IC 95% (0,5796-0,7393)

Au total, après application du test de Mac Nemar aux conclusions des deux lecteurs pour chaque phase de relecture, on ne notait aucune différence significative ($p=0,7893$ pour les deux lecteurs) entre les performances diagnostiques de l'IRM sans injection et celles d'une IRM complète avec injection de gadolinium pour le diagnostic des causes primitives (HTA et AA) d'HIP spontané.

IV. ETUDE DE REPRODUCTIBILITE / CONCORDANCE INTRA ET INTER-OBSERVATEURS

Chaque hématoxe était classé en cause primitive/secondaire/indéterminée par chacun des lecteurs après recueil des caractéristiques définies par la grille de lecture et utilisation de l'arbre diagnostique précédemment présentés (partie II : Matériel et Méthodes).

1. **Concordance inter-observateurs :**

- Phase de relecture des séquences non injectées de l'IRM seules :

L'accord inter-observateur pour la phase de relecture des séquences non injectées de l'IRM encéphalique était modéré : indice **kappa = 0,5238** (IC 95% (0,4080-0,6396)).

		Lecteur 1		
		primitif	secondaire	indéterminé
Lecteur 2	primitif	32	3	12
	secondaire	0	17	14
	indéterminé	8	7	58

Tableau de contingence de l'accord inter-observateur (séquences non injectées de l'IRM)

- Phase de relecture de l'ensemble des séquences de l'IRM (sans et avec injection) :

L'accord inter-observateur pour la phase de relecture de l'ensemble des séquences (sans et avec injection) de l'IRM encéphalique était modéré : indice **kappa = 0, 5245** (IC 95%(0,4020-0,6470)).

		Lecteur 1		
		primitif	secondaire	indéterminé
Lecteur 2	primitif	19	0	10
	secondaire	0	27	15
	indéterminé	9	5	46

Tableau de contingence de l'accord inter-observateur (ensemble des séquences de l'IRM)

2. Concordance intra-observateurs :

- Lecteur 1

L'accord intra-observateur pour le lecteur 1 était bon, indice **kappa** = **0,6520** (IC 95% (0,5276-0,7764)).

		Séquences sans injection		
		primitif	secondaire	indéterminé
Ensemble des séquences	primitif	22	0	6
	secondaire	1	22	9
	indéterminé	7	4	60

Tableau de contingence de l'accord intra-observateur du lecteur 1

- Lecteur 2

L'accord intra-observateur pour le lecteur 2 était modéré, indice **kappa** = **0,5235** (IC 95% (0,4026-0,6445)).

		Séquences sans injection		
		primitif	secondaire	indéterminé
Ensemble des séquences	primitif	27	0	3
	secondaire	0	22	20
	indéterminé	10	7	42

Tableau de contingence de l'accord intra-observateur du lecteur 2

4EME PARTIE : DISCUSSION

Notre étude est, à notre connaissance, la première à tenter de démontrer que les performances diagnostiques des séquences non injectées de l'IRM encéphalique ne sont pas inférieures à celle d'un examen complet réalisé avec injection pour le diagnostic d'un HIP primitif (dû à l'HTA ou l'AA). L'idée était d'éviter l'injection de chélates de gadolinium pour ces hématomes qui représentent la majorité des étiologies d'HIP spontané. L'enjeu était surtout présent pour la caractérisation des hématomes lobaires dont la distinction entre une cause primitive (AA) et une cause secondaire peut parfois être délicate, et conduit souvent à l'injection systématique de produit de contraste pour lever le doute (6,7). Cordonnier et al souligne dans une revue de la littérature de 2010, le faible nombre d'études portant sur le diagnostic radiologique des HIP spontanés et en particulier sur la stratégie d'examen à adopter en fonction de l'âge, de la localisation ou des antécédents des patients. Ceci serait à l'origine d'une grande disparité dans les pratiques, en particulier pour les indications d'exploration vasculaire et donc, en imagerie de coupe, de l'injection de produit de contraste (92).

I. POPULATION ET CARACTERISTIQUES DES HEMATOMES ETUDIÉS

1. Caractéristiques de la population et causes des hématomes

Les caractéristiques de la cohorte étudiée sont assez similaires aux registres et données épidémiologiques concernant l'âge, le sexe et la répartition des étiologies des hématomes. L'âge moyen des patients était de 67,4 ans (avec une moyenne d'âge plus élevée chez les femmes) ce qui est légèrement inférieur aux moyennes nationales de l'AVC, déterminées à partir du registre dijonnais (3). Une prédominance masculine a également été observée (sex ratio de 1,45, 59% d'hommes et 40,5% de femmes), à l'instar des observations effectuées dans la population américaine (20). Une HTA était retrouvée chez 65% des patients, ce que l'on pouvait attendre dans ce type de population, la prévalence de l'HTA en France étant de 71% chez les patients de plus de 65 ans (93).

Après exclusions, 151 HIP spontanés ont pu être retenus pour l'analyse. Parmi ces derniers, on dénombrait 55% hématomes d'origine primitive, 28% d'origine secondaire, et 17% des hématomes classés indéterminés par les cliniciens, ce qui est superposable aux données d'une étude rétrospective de 2014 réalisée en Finlande (94). Les hématomes classés indéterminés étaient pour la plupart des hématomes lobaires sans cause retrouvée à l'issue du bilan diagnostique immédiat et par le suivi précoce à 3 mois. Leur nombre non négligeable peut s'expliquer par le fait que certaines étiologies secondaires sont initialement masquées par de l'effet de masse de l'hématome. Cette donnée souligne l'importance d'une exploration vasculaire et d'un contrôle à distance dans ces cas.

Parmi les hématomes primitifs, 68% étaient attribués à une HTA (38% de l'ensemble des hématomes étudiés), ce qui est paraît moindre comparé à la plupart des études de population réalisées ces 20 dernières années. En effet, Velly et al. estime qu'entre 50 et 70% des hématomes intracrâniens seraient secondaires à une HTA (30). Ceci s'explique peut-être par une diminution de l'incidence des hématomes liés à l'HTA du fait d'une meilleure prise en charge de cette dernière comme suggéré dans l'étude d'Ikram et al (22). En revanche, la

proportion d'hématomes de notre étude liée à une AA semble concordante avec les données de la littérature (32% des hématomes primitifs liés à une AA, soit 16% de l'ensemble des hématomes étudiés) (73). Dans tous les registres, les causes secondaires sont rares avec une proportion relativement importante de patients très jeunes (1), ce qui était également le cas dans notre cohorte (14% de moins de 30 ans contre 1% pour les causes primitives). On notera toutefois que 64% des patients ayant un hématome secondaire étaient âgés de plus de 55ans, dont 7 MAV et 5 tumeurs. Parmi ces derniers, on dénombrait 2 hématomes profonds versus 7 hématomes lobaires, un hématome de la fosse postérieure et 2 hématomes de localisation indéterminée (volumineux). Le critère de l'âge seul n'apparaît donc pas suffisant pour différencier un hématome primitif d'un hématome d'origine secondaire, quelle que soit sa localisation.

2. Caractéristiques en IRM des hématomes étudiés

Dans notre étude, on dénombrait 38% d'hématomes profonds et 46% d'hématomes lobaires. Ceci diffère de la plupart des études de population mais montre la même tendance que celle du registre Dijonnais des AVC, qui a mis en évidence un plus grand nombre d'hématomes chez des patients de plus de 75 ans avec une plus grande proportion d'hématomes lobaires (3). Dans notre étude, 35,5 % des patients étaient âgés de plus de 75 ans et 43% d'entre eux présentaient un hématome lobaire. Seulement 32% des hématomes lobaires étaient attribués à une AA de façon certaine. Comme observé dans la littérature, la majorité des hématomes dus à l'AA étaient de localisation lobaire mais c'était également le cas pour 19% des hématomes classés hypertensifs (41).

L'HTA et l'AA sont connues pour s'accompagner de séquelles de microhémorragies (microbleeds) (42,43). Notre grille de lecture incluait donc ce critère d'analyse. Notre étude confirme les données connues sur la localisation préférentielle de ces microbleeds en fonction d'une origine hypertensive (plutôt profonds) ou secondaire à une AA (plutôt périphériques et cortico-sous-corticaux) (5,44). Le nombre de microbleeds était proportionnellement plus important chez les patients atteints d'AA (74% des patients contre 55% des patients dans l'HTA) avec une répartition essentiellement périphérique sus-tentorielle, ce qui conforte le fait qu'il s'agit d'un excellent marqueur de la pathologie (5). De même, dans les hématomes dus à l'AA, on notait un plus grand nombre de séquelles d'hématome ou d'HSA focales, qui sont fréquemment associées à cette maladie (60,61).

Les hématomes classés primitifs par les cliniciens étaient presque toujours (94% des cas dans l'HTA et 100% des cas dans l'AA) associés à des anomalies de la substance blanche témoignant de la microangiopathie présente dans ces deux pathologies (4,5). Un plus grand nombre d'hypersignaux de la substance blanche avec un degré de confluence plus important était observé dans l'AA, ce qui peut être expliqué par la moyenne d'âge élevée des patients atteints d'AA dans notre étude et donc une microangiopathie plus évoluée. Enfin, une atrophie n'était retrouvée que dans la moitié des hématomes primitifs, ce qui peut laisser penser que ce critère est peu contributif pour le diagnostic étiologique des HIP spontanés. En effet, 5 hématomes lobaires présentant toutes les caractéristiques d'une AA ont été classés indéterminés par la relecture car ils ne présentaient pas d'atrophie. L'ensemble de ces hématomes ont été classés primitifs par les cliniciens (diagnostic de certitude), ce qui souligne que ce critère est non indispensable pour la détection des HIP primitifs.

II. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DE L'IRM SANS INJECTION POUR L'IDENTIFICATION DES HIP PRIMITIFS

Sur les 151 patients retenus pour l'analyse (après exclusions), 90 ont bénéficié du protocole IRM complet avec injection défini avant les inclusions. Dans 21 cas, le protocole raccourci pour les patients modérément agités a été utilisé. Pour 20 patients, l'injection de gadolinium n'a pas été possible (cf. **figure 7** : diagramme de l'étude). On notera que dans 6 cas, certains praticiens n'ont pas respecté le protocole au détriment des séquences avec injection (contexte urgent, garde de nuit, découverte fortuite de l'hématome à l'occasion d'une IRM réalisée pour recherche d'AVC ischémique). Ces patients ont tout de même été inclus car le critère d'évaluation principal pouvait être évalué (séquences sans injection). Néanmoins, le protocole proposé semble applicable en routine pour le bilan étiologique des HIP spontanés car il a été réalisé dans la majorité des cas avec de faibles contraintes : temps d'examen (moins de 30 minutes), séquences utilisées compatibles avec la pratique courante, cf. **annexe 3**). Les séquences spécialisées SWI/SWAN (séquences longues très sensibles aux artéfacts de mouvements) étaient peu rentables dans la mesure où elles étaient illisibles chez de nombreux patients du fait d'artéfacts de mouvement. En revanche, la séquence d'angioRM 4D s'avère intéressante pour la détection des MAV, en montrant un shunt avec opacification précoce du réseau veineux cérébral. En effet, cette séquence a permis la détection de 2 MAV non visibles sur les séquences morphologiques standards, sur un total de 9 MAV.

Une spécificité élevée et une relative faible sensibilité était observée pour chaque tableau de contingence, ce qui était l'objectif de la grille. Notre spécificité était élevée (>95% dans tous les cas) dans le but de ne pas entraîner de perte de chance pour le patient (cause secondaire non diagnostiquée). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les performances diagnostiques (Se, Sp, Valeur globale) des séquences sans injection de l'IRM encéphalique et celles d'une IRM complète réalisée après injection de gadolinium, pour le diagnostic des causes primitives d'HIP. Seulement 2 patients (lecteur 1) et 3 patients (lecteur 2) ont été classés primitifs à tort lors de la première lecture des séquences non injectées de l'IRM (faux positifs FP).

Les FP du premier lecteur, étaient classés indéterminés suite à un décès trop précoce et à l'absence de données de suivi pour établir un diagnostic de certitude. Parmi les FP du second lecteur, deux étaient classés secondaires à des troubles de la coagulation (tous deux dans un contexte de cirrhose éthylique) par les cliniciens. Le dernier patient FP présentait un cavernome isolé de la fosse postérieure et a été classé primitif à tort (HTA) par le second lecteur, alors que l'arbre diagnostique utilisé excluait la localisation en fosse postérieure dans cette étiologie. Il s'agit donc d'une erreur d'application de notre arbre et non d'un vrai FP.

Enfin, il est important de souligner que notre analyse des séquences sans injection a permis de classer de façon certaine, près de la moitié (38 patients pour le lecteur 1 et 43 patients pour le lecteur 2) des hématomes diagnostiqués primitifs par le test de référence (85 patients au total). Une injection de chélates de Gadolinium aurait pu être évitée chez ces patients.

III. LIMITES DE L'ETUDE ET CRITIQUE DE LA REPRODUCTIBILITE DE LA GRILLE DE LECTURE

1. Limites de l'étude

La limite principale de l'étude est l'utilisation d'un test de référence imparfait pour l'analyse. En effet, il n'existe pas de gold standard pour le diagnostic étiologique d'un HIP spontané. L'IRM avec injection de contraste s'en approche mais nous voulions en tester les performances. Ainsi, pour limiter le biais d'incorporation nous avons décidé de prendre en référence le diagnostic final posé par les cliniciens, pour chaque patient inclus, au décours de l'hospitalisation.

Il s'agit d'un critère composite incluant des données cliniques et biologiques, de l'imagerie (par IRM, TDM et éventuellement artériographie) recueillies au cours de l'hospitalisation du patient mais aussi des données de suivi (consultation et éventuellement IRM de contrôle à 3 mois). On notera qu'un grand nombre d'hématomes sont restés classés indéterminés suite à l'impossibilité d'établir un diagnostic de certitude sur la période de notre étude (1an).

La caractéristique monocentrique de l'étude, réalisée au sein d'un centre de référence du traitement des AVC a pu également influencer ce diagnostic de certitude. En effet, il existe une possible subjectivité des différents critères cliniques avec une interprétation des cliniciens en charge des patients peut-être plus similaire quand ils sont dans un même centre. Néanmoins, ce potentiel biais a été limité dans la mesure où plusieurs diagnostics reposent sur des recommandations/consensus validés tels que les critères de Boston dans l'AA par exemple.

2. Reproductibilité de la grille de lecture utilisée

Notre grille de lecture était volontairement restrictive pour avoir la plus grande spécificité possible et ne pas manquer de cause secondaire. Pour chaque patient, l'hématome était classé en fin de relecture en cause primitive s'il remplissait tous les critères de notre arbre diagnostique (**cf. annexe 3**), en cause secondaire s'il présentait un des signes négatifs de l'arbre diagnostique ou en cause indéterminée s'il ne remplissait aucun des critères.

La concordance inter-observateur était modérée pour les deux phases de relecture ($\kappa=0,53$ pour les séquences non injectées et $\kappa=0,52$ pour l'IRM complète avec injection).

Ceci peut s'expliquer par le fait que plusieurs critères relevés dans la grille étaient subjectifs (œdème périlésionnel, atrophie) et que certaines IRM présentaient des artéfacts de mouvement rendant difficile la relecture, notamment pour les critères quantitatifs. Les différences de lecture se faisaient principalement sur les séquences non injectées (T2EG pour l'analyse quantitative des microbleeds ; FLAIR pour l'analyse quantitative de la microangiopathie et des lacunes ischémiques, ainsi que pour l'évaluation subjective de l'œdème).

La majorité des désaccords étaient des désaccords de classement de l'hématome entre cause primitive et cause indéterminée. Pour chaque phase de relecture, l'appréciation de l'œdème périlésionnel ou du nombre de microbleeds / hypersignaux de la substance blanche a été différente dans 29 cas, modifiant ainsi la conclusion de l'un des lecteurs en faveur d'une cause indéterminée. Sur l'ensemble de ces désaccords, les IRM étaient artéfactées par l'agitation des patients dans 5 cas. Quelques erreurs d'application de la grille (non-respect strict de l'arbre diagnostique) ont également été relevées telles que le cas du cavernome de la fosse postérieure

retenu à tort par l'un des lecteurs comme primitif (HTA) alors que la grille excluait cette étiologie en cas de localisation en fosse postérieure de l'hématome.

Dans 2 cas, l'inexpérience du 1^{er} lecteur comparativement au 2^{ème} lecteur (neuroradiologue expérimenté) a entraîné un désaccord de classement entre cause primitive et cause secondaire (2 patients classés secondaires à tort par la relecture : un hématome hypertensif dont un artéfact sur la séquence de diffusion avait été retenu comme lésion ischémique récente et un hématome sur AA pris pour une thrombose corticale alors qu'il s'agissait d'une HSA focale). Ces erreurs d'appréciation du premier lecteur ont également entraîné une plus grande proportion d'hématomes classés indéterminés alors qu'il s'agissait d'hématomes secondaires (13 cas). Ceci n'a néanmoins pas de conséquence puisque selon les recommandations de la grille, les hématomes indéterminés doivent bénéficier d'une injection. La grille utilisée semble donc utilisable par l'ensemble des radiologues.

La concordance intra-observateur était modérée à bonne ($\kappa=0,65$ pour le lecteur 1 et $\kappa=0,52$ pour le lecteur 2).

Les désaccords observés étaient également majoritairement des désaccords entre cause primitive et cause indéterminée.

L'analyse des discordances entre chaque phase de relecture montre qu'il s'agissait dans la plupart des cas (26 cas) d'une appréciation différente de critères sur les séquences non injectées de l'IRM (nombre de microbleeds, nombre de lacunes ou d'hypersignaux de la substance blanche). Sur l'ensemble de ces désaccords, les IRM étaient artéfactées par les mouvements des patients dans 9 cas.

Dans seulement 4 cas, l'adjonction des séquences avec injection de produit de contraste a modifié la conclusion d'un des lecteurs, en faveur d'une cause indéterminée au lieu de primitive (critères de l'arbre diagnostique non remplis pour une cause primitive et présence d'une prise de contraste au sein de l'hématome liée à une rupture de la barrière hémato-encéphalique). Sur ces 4 cas, aucun hématome n'a été retenu comme secondaire par les cliniciens (diagnostic de référence). L'injection a donc changé à tort la conclusion. Dans 2 cas, l'adjonction des séquences d'angioRM 4D a permis le diagnostic de MAV, et donc un classement en cause secondaire au lieu de cause indéterminée par la relecture des séquences non injectées. Ces patients, en utilisant la grille, auraient tout de même reçu une injection de produit de contraste. Dans 4 cas (2 cas pour chaque lecteurs), le relevé des critères IRM était identique pour chaque phase de relecture mais la conclusion différait suite à un non-respect strict de l'arbre diagnostique des causes primitives. Un seul désaccord de classement entre cause primitive et cause secondaire a été relevé. Il s'agissait d'une erreur de lecture de la séquence de diffusion (artéfact) modifiant à tort la conclusion d'un hématome primitif en faveur d'une vascularite.

Au total, il en ressort que certains critères de notre grille de lecture étaient d'une moins grande précision ou peu utiles pour le diagnostic des causes primitives d'HIP. Ainsi, le critère subjectif « œdème périlésionnel » était rarement contributif et parfois à l'origine de confusions entre cause primitive et cause indéterminée. Néanmoins, il reste utile pour ne pas méconnaître de cause secondaire tumorale sur les séquences sans injection. Les critères quantitatifs sur le nombre d'hypersignaux de la substance blanche, ou le nombre de microbleeds étaient satisfaisants si l'IRM n'était pas artéfactée, et permettaient une spécificité élevée. Enfin, il est important de noter que seulement très peu de « désaccords vrais » entre hématome étiqueté primitif et hématome étiqueté secondaire ont été relevés (3 cas détaillés ci-dessus) même si la concordance apparaît modérée.

IV. PROPOSITION D'UN ALGORITHME DE PROTOCOLE IRM A REALISER POUR LE DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE DES HIP SPONTANES

Nous proposons de surseoir à l'injection de produit de contraste chez les patients dont les séquences non injectées en pondération FLAIR, T2*, diffusion, T1 et l'angioRM en temps de vol (TOF), de l'IRM encéphalique font poser le diagnostic de cause primitive.

En cas d'hématome lobaire, l'injection reste nécessaire si le patient est âgé de moins de 55 ans (critères de Boston). En effet, même si notre grille ne prenait pas en compte de critère d'âge, il semble important de respecter les recommandations internationales, et le diagnostic d'AA ne peut être posé chez un patient de moins de 55 ans.

Si l'hématome ne remplit pas les critères de l'arbre diagnostique en faveur d'une cause primitive, il est considéré indéterminé et une exploration vasculaire et parenchymateuse avec injection de chélates de gadolinium est également nécessaire. Un contrôle systématique peut s'envisager à 3 mois, selon les mêmes modalités d'examen, afin de ne pas méconnaître une cause secondaire masquée par l'œdème.

L'algorithme décisionnel du protocole IRM que nous proposons pour le diagnostic étiologique des HIP spontanés est présenté en annexe (**annexe 5**).

CONCLUSION

Notre étude montre l'absence de différence significative entre les performances diagnostiques des séquences sans injection de l'IRM encéphalique et une IRM complète réalisée avec injection de chélates de gadolinium pour le diagnostic des causes primitives d'HIP spontanés, à savoir l'HTA et l'AA.

L'utilisation de notre grille de lecture, basée sur le recueil de critères morphologiques simples sur les séquences sans injection de l'IRM encéphalique, permet une grande spécificité, et donc de surseoir à l'injection de produit de contraste quand elle pose le diagnostic de cause primitive. Nous proposons un algorithme de protocole IRM à utiliser pour le diagnostic étiologique des HIP spontanés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009 Apr;8(4):355–69.
2. Lovelock C, Molyneux A, Rothwell P. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007 Jun;6(6):487–93.
3. Bejot Y, Cordonnier C, Durier J, Aboa-Eboule C, Rouaud O, Giroud M. Intracerebral haemorrhage profiles are changing: results from the Dijon population-based study. *Brain*. 2013 Feb 1;136(2):658–64.
4. Cottier J-P, Edjlali M, Gaillard M-A, Domengie F, Aljishi A, Casals X, et al. [Pathology of small cerebral arteries demonstrated by MRI: a marker of aging?]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011 Dec;9(4):465–75.
5. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Feb;83(2):124–37.
6. Desal HA, Auffray-Calvier E, Guillon B, Toulgoat F, Madoz A, De Kersaint-Gilly A, et al. Emergency imaging of cerebrovascular accidents. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2004 Sep;31(4):327–33.
7. Leclerc X, Khalil C, Silvera S, Gauvrit JY, Bracard S, Meder JF, et al. Imaging of non-traumatic intracerebral hematoma. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2003 Dec;30(5):303–16.
8. Grobner T. Gadolinium--a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006 Apr;21(4):1104–8.
9. Marckmann P. Nephrogenic Systemic Fibrosis: Suspected Causative Role of Gadodiamide Used for Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Aug 9;17(9):2359–62.
10. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J 'ichi, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. *Radiology*. 2015 Jul;276(1):228–32.
11. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015 Jun;275(3):772–82.
12. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1450–60.

13. Steiner T, Diringer MN, Schneider D, Mayer SA, Begtrup K, Broderick J, et al. Dynamics of intraventricular hemorrhage in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: risk factors, clinical impact, and effect of hemostatic therapy with recombinant activated factor VII. *Neurosurgery*. 2006 Oct;59(4):767-773-774.
14. Halleivi H, Albright KC, Aronowski J, Barreto AD, Martin-Schild S, Khaja AM, et al. Intraventricular hemorrhage: Anatomic relationships and clinical implications. *Neurology*. 2008 Mar 11;70(11):848–52.
15. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol*. 2003 Jan;2(1):43–53.
16. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Ezzeddine MA, Divani AA, et al. Changes in cost and outcome among US patients with stroke hospitalized in 1990 to 1991 and those hospitalized in 2000 to 2001. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Jul;38(7):2180–4.
17. Jolink WMT, Klijn CJM, Brouwers PJAM, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1318–24.
18. van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 Feb;9(2):167–76.
19. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Racial differences in the incidence of intracerebral hemorrhage: effects of blood pressure and education. *Neurology*. 1999 May 12;52(8):1617–21.
20. Ayala C, Croft JB, Greenlund KJ, Keenan NL, Donehoo RS, Malarcher AM, et al. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995-1998. *Stroke*. 2002 May;33(5):1197–201.
21. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke*. 2003 Aug;34(8):2060–5.
22. Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Aug;14(4):300–6.
23. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl*. 2010 Jul 10;376(9735):112–23.
24. Rost NS, Greenberg SM, Rosand J. The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):2166–73.
25. Franke CL, de Jonge J, van Swieten JC, Op de Coul AA, van Gijn J. Intracerebral hematomas during anticoagulant treatment. *Stroke J Cereb Circ*. 1990 May;21(5):726–30.
26. Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg*

Psychiatry. 2005 Nov;76(11):1534–8.

27. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007 Jan 9;68(2):116–21.
28. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2431–5.
29. Ahrens I, Lip GYH, Peter K. What do the RE-LY, AVERROES and ROCKET-AF trials tell us for stroke prevention in atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2011 Apr;105(4):574–8.
30. Velly L, Bruder N, Pellegrini L. Hématomes intra-craniens non traumatiques. Congrès Médecins Conférence Actual SFAR 2012. 2012;
31. Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 2009 May 9;373(9675):1632–44.
32. Gebel JM, Jauch EC, Brott TG, Khoury J, Sauerbeck L, Salisbury S, et al. Natural history of perihematomal edema in patients with hyperacute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2002 Nov;33(11):2631–5.
33. Goldstein JN, Fazen LE, Snider R, Schwab K, Greenberg SM, Smith EE, et al. Contrast extravasation on CT angiography predicts hematoma expansion in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007 Mar 20;68(12):889–94.
34. Wada R, Aviv RI, Fox AJ, Sahlas DJ, Gladstone DJ, Tomlinson G, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2007 Apr;38(4):1257–62.
35. Kim J, Smith A, Hemphill JC, Smith WS, Lu Y, Dillon WP, et al. Contrast extravasation on CT predicts mortality in primary intracerebral hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):520–5.
36. Delgado Almandoz JE, Yoo AJ, Stone MJ, Schaefer PW, Oleinik A, Brouwers HB, et al. The spot sign score in primary intracerebral hemorrhage identifies patients at highest risk of in-hospital mortality and poor outcome among survivors. *Stroke*. 2010 Jan;41(1):54–60.
37. Tatu L, Moulin T. [Prognosis and treatment of spontaneous intracerebral hematoma: review of the literature]. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. 2003 Dec;30(5):326–31.
38. Lammie GA, Brannan F, Slattery J, Warlow C. Nonhypertensive cerebral small-vessel disease. An autopsy study. *Stroke*. 1997 Nov;28(11):2222–9.
39. Takebayashi S, Kaneko M. Electron microscopic studies of ruptured arteries in hypertensive intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 1983 Feb;14(1):28–36.
40. Yamori Y, Horie R, Handa H, Sato M, Fukase M. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke*. 1976 Feb;7(1):46–53.

41. Chung CS, Caplan LR, Yamamoto Y, Chang HM, Lee SJ, Song HJ, et al. Striatocapsular haemorrhage. *Brain J Neurol.* 2000 Sep;123 (Pt 9):1850–62.
42. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999 Apr;20(4):637–42.
43. Kinoshita T, Okudera T, Tamura H, Ogawa T, Hatazawa J. Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1646–50.
44. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI: correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke.* 2002 Jun;33(6):1536–40.
45. Song CJ, Kim JH, Kier EL, Bronen RA. MR imaging and histologic features of subinsular bright spots on T2-weighted MR images: Virchow-Robin spaces of the extreme capsule and insular cortex. *Radiology.* 2000 Mar;214(3):671–7.
46. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Thore CR, Anstrom JA. Apoptosis in leukoaraiosis lesions. *J Neurol Sci.* 2002 Nov 15;203–204:169–71.
47. Moody DM, Bell MA, Challa VR. The corpus callosum, a unique white-matter tract: anatomic features that may explain sparing in Binswanger disease and resistance to flow of fluid masses. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988 Dec;9(6):1051–9.
48. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 1987 Aug;149(2):351–6.
49. Veglio F, Paglieri C, Rabbia F, Bisbocci D, Bergui M, Cerrato P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis.* 2009 Aug;205(2):331–41.
50. Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother.* 2009 Feb;9(2):179–96.
51. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol.* 2009 Jan 13;9:3.
52. Xuereb JH, Brayne C, Dufouil C, Gertz H, Wischik C, Harrington C, et al. Neuropathological findings in the very old. Results from the first 101 brains of a population-based longitudinal study of dementing disorders. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Apr;903:490–6.
53. Attems J, Jellinger K, Thal DR, Van Nostrand W. Review: sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011 Feb;37(1):75–93.
54. Greenberg SM, Gurol ME, Rosand J, Smith EE. Amyloid angiopathy-related vascular cognitive impairment. *Stroke.* 2004 Nov;35(11 Suppl 1):2616–9.

55. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713.
56. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, et al. Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2005 Sep;58(3):459–62.
57. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Otomo E, Miyatake T. Cerebral amyloid angiopathy: a significant cause of cerebellar as well as lobar cerebral hemorrhage in the elderly. *J Neurol Sci*. 1993 Jun;116(2):135–41.
58. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009 Feb;8(2):165–74.
59. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke*. 2004 Jun;35(6):1415–20.
60. Linn J, Herms J, Dichgans M, Brückmann H, Fesl G, Freilinger T, et al. Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Jan;29(1):184–6.
61. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology*. 2010 Mar 16;74(11):893–9.
62. Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, Miller GM, Piepgras DG, Ahlskog JE. Superficial siderosis. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1144–52.
63. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666.
64. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
65. Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, Rosand J, Viswanathan A, Smith EE, et al. Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2009 Apr 7;72(14):1230–5.
66. Smith EE. Leukoaraiosis and stroke. *Stroke*. 2010 Oct;41(10 Suppl):S139-143.
67. Smith EE, Nandigam KRN, Chen Y-W, Jeng J, Salat D, Halpin A, et al. MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2010 Sep;41(9):1933–8.
68. Holland CM, Smith EE, Csapo I, Gurol ME, Brylka DA, Killiany RJ, et al. Spatial distribution of white-matter hyperintensities in Alzheimer disease, cerebral amyloid

angiopathy, and healthy aging. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1127–33.

69. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF. Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2006 Oct;26(5):1517–31.

70. Chowdhury MH, Nagai A, Bokura H, Nakamura E, Kobayashi S, Yamaguchi S. Age-related changes in white matter lesions, hippocampal atrophy, and cerebral microbleeds in healthy subjects without major cerebrovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2011 Aug;20(4):302–9.

71. Patel MR, Edelman RR, Warach S. Detection of hyperacute primary intraparenchymal hemorrhage by magnetic resonance imaging. *Stroke*. 1996 Dec;27(12):2321–4.

72. Noguchi K, Ogawa T, Seto H, Inugami A, Hadeishi H, Fujita H, et al. Subacute and chronic subarachnoid hemorrhage: diagnosis with fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. 1997 Apr;203(1):257–62.

73. Recommendations for the Management of Intracranial Haemorrhage – Part I: Spontaneous Intracerebral Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(4):294–316.

74. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032–60.

75. Granata V, Cascella M, Fusco R, dell’Aprovitola N, Catalano O, Filice S, et al. Immediate Adverse Reactions to Gadolinium-Based MR Contrast Media: A Retrospective Analysis on 10,608 Examinations. *BioMed Res Int*. 2016;2016:3918292.

76. Raisch DW, Garg V, Arabyat R, Shen X, Edwards BJ, Miller FH, et al. Anaphylaxis associated with gadolinium-based contrast agents: data from the Food and Drug Administration’s Adverse Event Reporting System and review of case reports in the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):15–23.

77. Comité Interdisciplinaire de Recherche et de Travail sur les Agents de Contraste en Imagerie. [Guidelines for the use of contrast agents]. *J Radiol*. 2005 Jun;86(6 Pt 1):671–87.

78. High WA, Ayers RA, Chandler J, Zito G, Cowper SE. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Jan;56(1):21–6.

79. Sieber MA, Lengsfeld P, Frenzel T, Golfier S, Schmitt-Willich H, Siegmund F, et al. Preclinical investigation to compare different gadolinium-based contrast agents regarding their propensity to release gadolinium in vivo and to trigger nephrogenic systemic fibrosis-like lesions. *Eur Radiol*. 2008 Oct;18(10):2164–73.

80. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Nephrogenic systemic fibrosis (NSF): a late adverse reaction to some of the gadolinium based contrast agents. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2007 Sep 24;7:130–7.

81. Thomsen HS, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol*. 2007 Oct;17(10):2692–6.
82. Thomsen HS, Morcos SK, Almén T, Bellin M-F, Bertolotto M, Bongartz G, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2013 Feb;23(2):307–18.
83. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):834–41.
84. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Invest Radiol*. 2014 Oct;49(10):685–90.
85. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J 'ichi, Haruyama T, et al. High Signal Intensity in Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images: Association with Linear versus Macrocyclic Gadolinium Chelate Administration. *Radiology*. 2015 Jun;275(3):803–9.
86. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015 Jun;275(3):783–91.
87. Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, Abraham JL. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis--an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011 Nov;26(11):3616–26.
88. Ray DE, Holton JL, Nolan CC, Cavanagh JB, Harpur ES. Neurotoxic potential of gadodiamide after injection into the lateral cerebral ventricle of rats. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Sep;19(8):1455–62.
89. Roman-Goldstein SM, Barnett PA, McCormick CI, Ball MJ, Ramsey F, Neuwelt EA. Effects of gadopentetate dimeglumine administration after osmotic blood-brain barrier disruption: toxicity and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991 Oct;12(5):885–90.
90. Burke LMB, Ramalho M, AlObaidy M, Chang E, Jay M, Semelka RC. Self-reported gadolinium toxicity: A survey of patients with chronic symptoms. *Magn Reson Imaging*. 2016 Oct;34(8):1078–80.
91. Semelka RC, Ramalho J, Vakharia A, AlObaidy M, Burke LM, Jay M, et al. Gadolinium deposition disease: Initial description of a disease that has been around for a while. *Magn Reson Imaging*. 2016 Dec;34(10):1383–90.
92. Cordonnier C, Klijn CJM, van Beijnum J, Al-Shahi Salman R. Radiological

investigation of spontaneous intracerebral hemorrhage: systematic review and trinational survey. *Stroke*. 2010 Apr;41(4):685–90.

93. Wagner A, Sadoun A, Dallongeville J, Ferrières J, Amouyel P, Ruidavets J-B, et al. High blood pressure prevalence and control in a middle-aged French population and their associated factors: the MONA LISA study. *J Hypertens*. 2011 Jan;29(1):43–50.

94. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, Curtze S, Haapaniemi E, Mustanoja S, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2592–7.

ANNEXES

ANNEXE 1 : APPROBATION DU CPP DU SUD-OUEST

COMITÉ DE PROTECTION DES PERSONNES SUD-OUEST ET OUTRE MER III

Président : Docteur Driss BERDAÏ

Professeur Vincent DOUSSET
Service de Neuro imagerie
Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux cedex

Bordeaux, le 9 septembre 2015.

Réf. CPP : DC 2015/113

Vos réf. : demande d'avis cadre réglementaire projet IRMHIP.

En date du 26 AOUT 2015, conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique, le CPP Sud-Ouest et Outre Mer III a examiné **la demande de cadre réglementaire** d'un projet de recherche intitulé :

**" EVALUATION DE L'EXACTITUDE DIAGNOSTIQUE DE L'IRM EN ENCEPHALIQUE SANS
INJECTION POUR L'IDENTIFICATION DES HEMATOMES INTRAPARENCHYMATEUX
PRIMITIFS. "**

Ce projet a pour objectif d'évaluer l'exactitude des séquences sans injection de l'IRM encéphalique dans l'identification des hématomes intraparenchymateux primitifs. Cette recherche est une étude observationnelle basée sur un recueil de données issues d'imagerie (TDM ou IRM).

Le projet est hors du champ des dispositions du code de la santé publique régissant la recherche biomédicale et les soins courants.

Cependant, bien qu'incompétent pour formuler un avis aux termes de l'article L. 1123-7 du Code de la Santé Publique, de par sa composition mentionnée dans les articles L. 1123-2 et R. 1123-4 du même Code, le comité a bien noté la pertinence scientifique et le caractère éthique de l'étude intégrant la protection des données personnelles des personnes. Du fait de son intérêt, les résultats de la recherche méritent publication.

Pour le Comité et le Président

Le Secrétaire général



Dr Roland-Igor GALPERINE

1/2

ANNEXE 2 : LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

DOCUMENT D'INFORMATION

ETUDE DE LA VALIDITE DIAGNOSTIQUE DE L'IRM SANS INJECTION POUR L'IDENTIFICATION DES HEMATOMES CEREBRAUX INTRAPARENCHYMATEUX PRIMITIFS

IRMHIP/Code : CHUBX 2015/00

Gestionnaire de la recherche : **Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux**

Personne qui dirige et surveille la recherche : **Professeur Vincent DOUSSET**, service de
Neuroimagerie Diagnostique et Interventionnelle

Madame, Monsieur,

Vous avez été hospitalisé en 2015/2016 pour un hématome cérébral spontané au CHU de Bordeaux et **bénéficié d'un bilan d'imagerie par IRM** dans ce contexte.

Les données de cette imagerie vont être réutilisées pour un travail de recherche visant à évaluer la validité des séquences sans injection de produit de contraste de l'IRM dans le diagnostic des causes primitives d'hématome cérébral, à savoir l'hypertension artérielle et l'angiopathie amyloïde.

Ce travail est conduit par le Docteur de Roquefeuil Elise, praticien hospitalier dans le service de Neuroimagerie du Professeur Dousset et par le Docteur Harbonnier Nina, interne de radiologie en dernière année.

Pourquoi cette recherche?

Les hématomes intracérébraux spontanés représentent 10 à 15% de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux. L'incidence de ces hématomes chez les patients atteints de pathologies dites microvasculaires (hypertension artérielle ou angiopathie amyloïde) augmente. Ces pathologies microvasculaires correspondent aux causes primitives d'hématome.

La prise en charge actuelle des hématomes cérébraux nécessite de réaliser un bilan diagnostique. Une IRM encéphalique est réalisée pour identifier la cause de ce saignement, ceci afin de pouvoir proposer un traitement adapté et d'éviter les récives ou complications.

Or, aucune recommandation internationale précise n'existe actuellement sur les séquences que doit comporter l'IRM pour le bilan des hématomes. Il est donc habituel de réaliser un protocole exhaustif comprenant une injection de produit de contraste (chélates de gadolinium) pour tous les patients. Une injection de produit de contraste n'est jamais anodine et peut entraîner des réactions allergiques. L'injection est aussi déconseillée en cas d'insuffisance rénale sévère. De plus, réaliser une injection de produit de contraste allonge le temps d'examen.

Nous pensons que les séquences sans injection de l'IRM encéphalique pourraient être suffisantes pour identifier une cause primitive d'un hématome intracérébral.

Quel est l'objectif de cette recherche?

Nous souhaitons déterminer si les séquences sans injection de l'IRM encéphalique suffisent à identifier un hématome lié à une pathologie microvasculaire, afin d'éviter à l'avenir les injections de produit de contraste dans ces cas.

Comment se déroule cette recherche?

Tous les patients de plus de 18 ans, hospitalisés au CHU de Bordeaux pour hématome intracérébral, ont été inclus de mars 2015 à mars 2016 soit environ 130 patients.

Une IRM encéphalique a été réalisée pendant l'hospitalisation comme cela est recommandé et l'examen a été interprété par le radiologue assurant la vacation, comme habituellement.

Dans le cadre de l'étude, une nouvelle lecture de votre examen est réalisée par deux radiologues du service de Neuroimagerie, en insu de vos données cliniques et du diagnostic retenu par les médecins vous ayant pris en charge. Des statistiques seront faites avec les résultats de ces lectures pour répondre à la question posée par l'étude. Votre identité n'apparaîtra pas dans ces résultats.

Aucune contre-partie ne vous sera demandée.

Quels sont vos droits ?

Si vous souhaitez ne pas participer à cette étude ou vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical établi au cours de votre hospitalisation et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Dans le cadre de la recherche à laquelle le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux vous propose de participer, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présenté. A cette fin, les données médicales vous concernant, seront transmises au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un code et/ou vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi « Politique de Santé Publique » :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de la région Sud-Ouest (approbation le 26/08/2015)

- lorsque cette recherche sera terminée, vous pourrez être tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin neurologue dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Nous nous tenons à votre disposition pour vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous pouvez nous joindre :

- soit par mail : nina.harbonnier@chu-bordeaux.fr

- soit par courrier : Dr Elise de ROQUEFEUIL, Hôpital Pellegrin, service de Neuroimagerie, Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux

Dr de Roquefeuil Elise, Praticien Hospitalier

Dr HARBONNIER Nina, interne

ANNEXE 3 : PARAMETRES DES SEQUENCES DU PROTOCOLE IRM, PAR MACHINE

- SIEMENS Avanto 1,5 Tesla

Exam card complète (fichier html) :

file:///Users/NINA/Downloads/HEMATOME%20EDR%20SIEMENS/HEMATOME%20EDR%20SIEMENS.html

- PHILIPS Achieva 1,5 Tesla

Exam card complète (fichier html) :

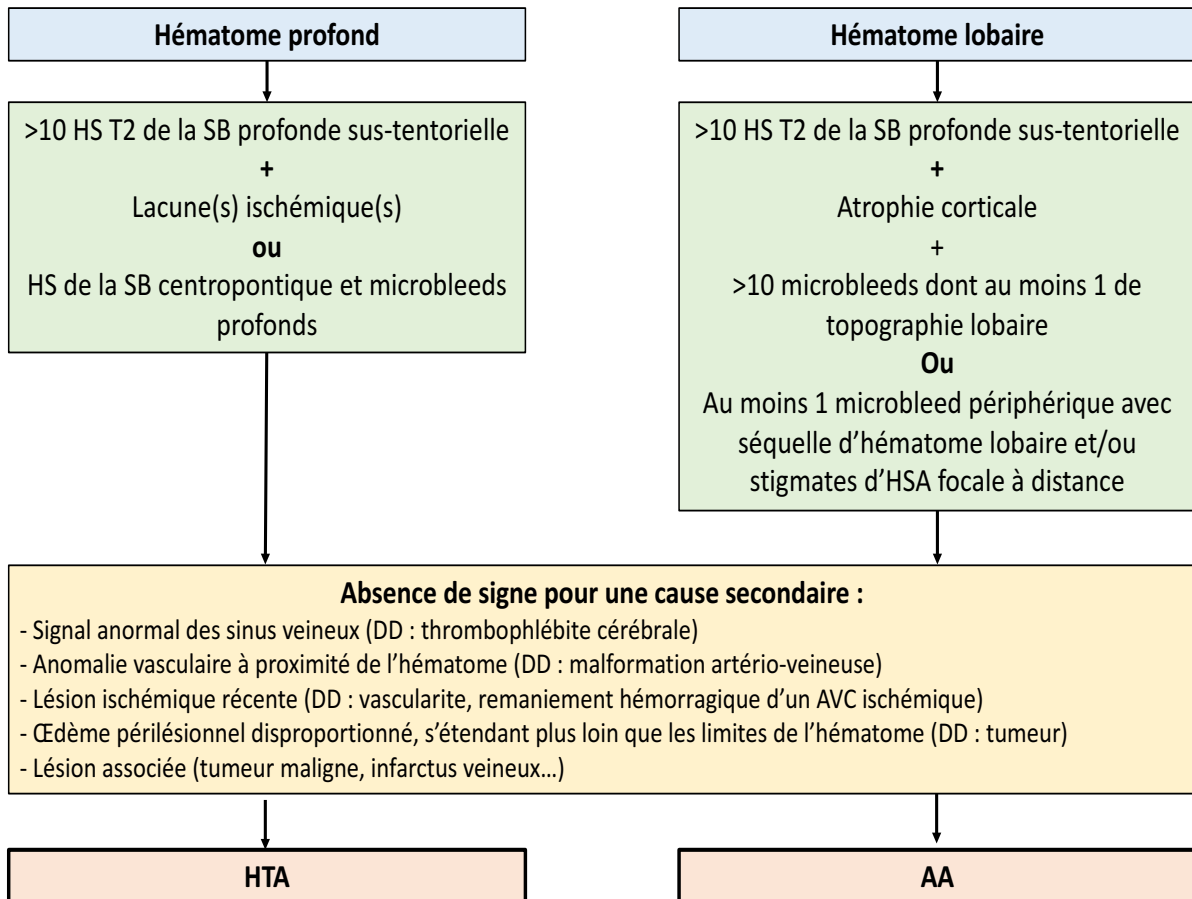
file:///Users/NINA/Downloads/EXAM%20CARD%20PHILIPS%20ACHIEVA%20-%20PROTOCOLE%20HEMATOME%20EDR/EXAM%20CARD%20PHILIPS%20ACHIEVA%20-%20PROTOCOLE%20HEMATOME%20EDR.html

- GE Discovery MR750w GEM 3 Tesla

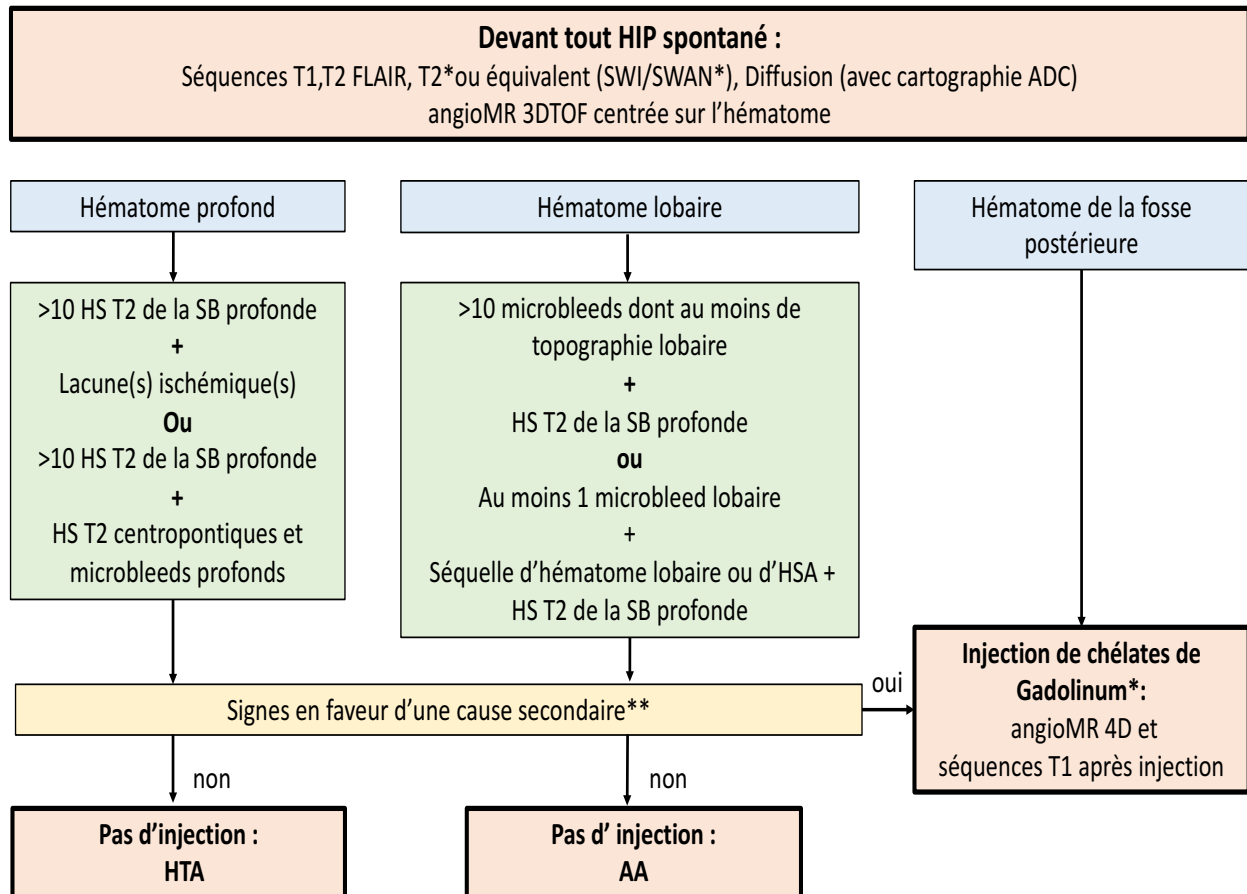
Exam card complète (fichier html) :

file:///Volumes/NINA/GE_ProtocolExchange/adult_head_CRANEHEMATOMEEDR_20150220171040225_5.html

ANNEXE 4 : ARBRE DIAGNOSTIQUE UTILISE POUR LE DIAGNOSTIC DES CAUSES PRIMITIVES D'HIP SPONTANE EN IRM (patterns retenus après analyse rétrospective des IRM encéphaliques de 2014)



ANNEXE 5 : ALGORITHME DE PROTOCOLE IRM PROPOSE POUR LE BILAN DES HIP SPONTANES



* si l'état du patient le permet

** Signes évocateurs de cause secondaire à rechercher :

- Signal anormal des sinus veineux (DD : thrombophlébite cérébrale)
- Anomalie vasculaire à proximité de l'hématome (DD : malformation artério-veineuse)
- Lésion ischémique récente (DD : vascularite, remaniement hémorragique d'un AVC ischémique)
- Œdème périlésionnel disproportionné, s'étendant plus loin que les limites de l'hématome (DD : tumeur)
- Lésion associée (tumeur maligne, infarctus veineux...)

RESUME EN FRANÇAIS

Objectifs : Comparer la validité diagnostique des séquences sans injection de l'IRM encéphalique avec celle d'une IRM complète avec injection de chélates de gadolinium pour l'identification des hématomas intraparenchymateux (HIP) primitifs dus à l'hypertension artérielle et l'angiopathie amyloïde.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude prospective monocentrique conduite de mars 2015 à mars 2016, ayant obtenu l'accord du comité d'éthique et des patients. Les patients ont été inclus consécutivement et ont bénéficié d'une IRM encéphalique avec injection de chélates de Gadolinium. Deux radiologues ont relu indépendamment les images IRM en 2 temps : Une première lecture des séquences non injectées et une seconde incluant l'ensemble des séquences. Les sensibilité, spécificité et valeur globale de l'IRM non injectée puis de l'IRM complète ont été calculées et la valeur globale de chacune a été comparée avec le test de Mc Nemar.

Résultats : Cent soixante-trois patients ont été inclus. La sensibilité, la spécificité et la valeur globale de l'IRM sans injection étaient de 43%, 96,8% et 66,2% (lecteur 1) contre 49,4%, 95,3% et 68,8% (lecteur 2). La sensibilité, la spécificité et la valeur globale de l'IRM avec injection étaient de 36,4%, 98,2 % et 63,3% (lecteur 1) contre 39,7 %, 100% et 66,4% (lecteur 2). Il n'y avait pas de différence significative ($p=0,7893$).

Conclusion : Il n'y a pas de différence significative entre les performances diagnostiques de l'IRM encéphalique sans injection et celles de l'IRM encéphalique avec injection, pour le diagnostic des causes primitives d'HIP. L'injection de chélates de gadolinium pourrait être évitée pour les patients dont l'hématome est classé primitif sur les séquences sans injection.

MOTS CLES : Hématome cérébral – Hypertension – HTA – Angiopathie amyloïde – IRM – Produit de contraste – Gadolinium

RESUME EN ANGLAIS

Purpose : To compare the diagnostic value of non-enhanced brain magnetic resonance imaging (MRI) with that of a complete brain MRI performed with an injection of gadolinium-based contrast agent (GBCA) for the identification of typical primary intracerebral hemorrhages (ICHs) caused by hypertension and cerebral amyloid angiopathy.

Materials and Methods : The local institutional ethics committee approved this prospective study, and all patients provided informed consent. One hundred sixty-three consecutive patients with a spontaneous ICH from March 2015 to March 2016 were included. Two radiologists independently analyzed the MRI images in a two-step procedure that included a diagnostic algorithm in which an intermediate conclusion was based on non-enhanced sequences and a final conclusion included all sequences. The sensitivity, specificity, and accuracy of each analysis were calculated, and the accuracy was compared using an adjusted McNemar test.

Results : The sensitivity, specificity and accuracy of the non-enhanced brain MRI were respectively 43%, 96.8% and 66.2% for reader 1, and 49.4%, 95.3% and 68.8% for reader 2. The sensitivity, specificity and accuracy of the complete-injected brain MRI were 36.4%, 98.2% and 63.3% for reader 1, and 39.7%, 100% and 66.4% for reader 2. The difference in accuracy was not significant ($p=0,7893$).

Conclusion : The diagnostic value of the non-enhanced brain MRI scans was similar to that of the complete brain MRI scans with GBCA injections for the identification of typical primary ICH. Thus, the injection of GBCAs could be avoided in patients with primary ICH identified by non-enhanced sequences.

KEY WORDS : Intracerebral Hemorrhage – Hypertension – Cerebral amyloid angiopathy – MRI – Contrast media – Gadolinium