



**HAL**  
open science

# Identification au sein d'une cohorte amiénoise de facteurs indépendants et prédictifs du risque de transformation hémorragique des infarctus cérébraux traités par rt-PA

Yann Buron

► **To cite this version:**

Yann Buron. Identification au sein d'une cohorte amiénoise de facteurs indépendants et prédictifs du risque de transformation hémorragique des infarctus cérébraux traités par rt-PA. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02924148

**HAL Id: dumas-02924148**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02924148>**

Submitted on 27 Aug 2020

**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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

ANNEE 2020

**Identification au sein d'une cohorte amiénoise de  
facteurs indépendants et prédictifs du risque de  
transformation hémorragique des infarctus  
cérébraux traités par rt-PA**

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE NEUROLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 2020  
par **Yann BURON**

Président du jury :

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Membres du jury:

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Chantal LAMY

## Remerciements:

**A mon Président de Jury,**

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Neurologie)

Chef du Service de Neurologie, Pôle "Autonomie"

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559)

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je ne serais trop vous remercier pour votre accueil dans votre service, mais surtout d'avoir permis cette évolution de l'enseignement pratique et théorique offert aux internes amiénois dans cette merveilleuse spécialité qu'est la neurologie.

Et bien sûr, pour votre précieux soutien et expertise lors de la réalisation de ce travail.

J'espère que vous trouverez ici le témoignage de mon éternel respect et reconnaissance.

**A mon Maître et Juge,**

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coreponsable de l'équipe universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Radiologie et Imagerie Médicale), Pôle "Imagerie"

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre savoir.

Je vous remercie de m'avoir soutenu et d'avoir apporté votre expertise à cette étude, et de l'avoir fait en sus de vos nombreuses activités hospitalières et universitaires.

Veillez accepter l'expression de mon éternelle reconnaissance et considération.

**A mon Maître et Juge,**

Monsieur le Professeur William SZURHAJ

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Physiologie)

Chef du Service Neurophysiologie Clinique

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre connaissance.

Je vous remercie de votre accueil au sein de ce service exemplaire qui est le vôtre, des enseignements que vous m'y avez prodigué et de m'avoir permis de participer à l'élaboration d'un projet scientifique abouti.

Veillez accepter l'expression de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

**A mon Maître et Juge,**

Monsieur le Professeur Michel LEFRANC

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier (Neurochirurgie)

Directeur du GRECO (Groupement de Recherche et d'Etudes en Chirurgie Robotisée) UPJV

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'y apporter votre savoir.

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez apporté, que je sais précieux, à la critique de ce travail et de sa présentation.

J'aimerais aussi vous rendre hommage pour cette expertise et cette collaboration prolifique que vous avez apporté à la neurologie amiénoise et à ses internes.

Veillez accepter mon profond respect et ma reconnaissance.

**A ma directrice de thèse,**

Madame le Docteur Chantal LAMY

Praticienne Hospitalière (Neurologie)

Je ne saurais trop vous remercier pour le soutien qui ont permis à ce projet devenu thèse d'aboutir, et de m'avoir apporté votre expertise dans toutes les étapes de sa réalisation.

Je souhaite vous faire savoir ma reconnaissance pour m'avoir inspiré par votre travail et votre enthousiasme envers la neurologie vasculaire, qui ont offert une base solide à l'élaboration de ce projet et à mon futur exercice.

Vous m'avez guidé par votre engagement dans la prise en charge des infarctus cérébraux en Picardie, devenue Hauts-de-France, et j'espère vous faire honneur à l'avenir dans mon exercice compiégnois.

Enfin, je serai un meilleur médecin grâce à l'exemple que vous m'avez donné par votre exercice quotidien auprès des patients, votre rigueur dans leur prise en charge, et grâce à l'enseignement offert à l'interne que j'ai été.

Je vous serais gré d'accepter mon respect et mes considérations éternelles.

**A mes parents**, je vous remercie pour votre soutien mais surtout pour les valeurs et la passion du soin et de la médecine que vous avez su m'inculquer, elles m'ont porté jusqu'à aujourd'hui. A l'heure où à mon tour, je deviens médecin, et peut-être un jour parent, je me sens tellement humble par rapport à vos accomplissements et ferais tout pour être à leur hauteur.

**A mes frères**, pour leur soutien et pour m'avoir transmis le virus de la science, je confie cette fraternité inoxydable que je compte bien voir demeurer.

**A mon grand-père**, le Dr Bagot, qui a donné sa vie à la médecine, et dont l'exemple a été suivi par de nombreux autres membres de la famille, je te remercie et espère te rendre fier là où tu résides. Je souhaite également remercier ma grand-mère Armelle Bagot, qui a durant toute sa vie accompagné mon grand-père et sa famille.

**A Jeanne**, qui partage ma vie depuis 15 ans, qui a su trouver les mots dans les coups durs, et m'accompagner dans ces épreuves que sont l'internat et la séparation. Tu as su m'apporter l'amour sans lequel je n'aurais su les traverser. Je te confie tout.

**A Pierre-Edouard**, mon ami de toujours, avec lequel j'ai vécu des moments inoubliables depuis la crèche, qui a toujours su être à part ou présent lorsqu'il le fallait. Tu es un ami comme l'on en trouve qu'une seule fois dans sa vie.

**A mes auxerrois**, Marion, Simon, Pol, Guillaume, Antoine, Axelle, pour toutes ces années d'amitiés, et celles futures, car même la distance n'a su nous séparer.

**A ma co-interne de toujours**, Mathilde, qui m'a accompagné dans nos débuts à Compiègne, puis dans l'Aisne, et jusqu'à Amiens, qui a su m'apporter le soutien dans ce début d'internat mais aussi l'exemple de sa capacité à surmonter les épreuves et en devenir plus fort, je te souhaite la plus belle des vies.

**A l'équipe de neurologie de Compiègne**, Anaïs ma première cheffe, Pierre-Yves, Manuel, Mélanie, Thomas, Habiba, et son équipe paramédicale exceptionnelle pour leur accueil et de formation qui m'ont amené à récidiver en temps qu'interne. Merci de m'accueillir à nouveau et je vous promets de faire ce qu'il faut pour pérenniser la compétence et l'enseignement compiégnais.

**A mon équipe d'internes de l'été 2018** qui a m'a laissé mon meilleur souvenir de la neurologie générale amiénoise, Laclanche, Alex, Mathilde, William, Mélodie, je souhaite vous remercier pour ce semestre incroyable, alliage d'amitié et d'entraide.

**A mes co-internes et membres passés ou actuels du BRAIN**, Emmanuel, Hugo, Laurent, Elisa, Carole, Fred, Clara, Jeanne, Eva, Lydia, Julia, Claire, Alexis, Sherifa et j'en oublie. Je vous remercie pour l'entraide et la générosité que vous continuerez de montrer, et dont peu de CHU peuvent se targuer. Restez comme tels.

**A mes cheffes de toujours**, Daniela, Mélanie et Audrey, pour tous les bons moments passés ensemble, et pour votre capacité hors norme à trouver une juste mesure entre supervision et soutien, qui a rendu mon internat si agréable.

**A tous les médecins, infirmières, aide-soignants**, du service de neurologie et de neurophysiologie clinique du CHU d'Amiens, qui m'ont montré chaque jour leur indéfectible détermination, en dépit des tempêtes que nous connaissons, et m'ont rappelé le sens de cette vocation. Merci pour tout.



## Table des matières

<b>1. Introduction</b>	<b>- 9 -</b>
<b>1.1. Généralités</b>	<b>- 9 -</b>
1.1.1. Contexte médical	- 9 -
1.1.2. Contexte thérapeutique	- 10 -
1.1.3. Risque hémorragique et pronostic	- 10 -
<b>1.2. Précédentes évaluations du risque de TH</b>	<b>- 11 -</b>
1.2.1. Cliniques et biologiques	- 11 -
1.2.2. Traitements influant l'hémostase	- 12 -
1.2.3. Radiologiques	- 13 -
1.2.4. Modèles et scores prédictifs	- 15 -
1.2.5. Enjeux actuels	- 15 -
<b>1.3. Plan et objectif de l'étude</b>	<b>- 16 -</b>
<b>2. Méthodes et statistiques</b>	<b>- 16 -</b>
2.1. Population	- 16 -
2.2. Ethique	- 17 -
2.3. Recueil du critère de jugement principal et secondaire	- 17 -
2.4. Recueil des données cliniques et biologiques	- 17 -
2.5. Recueil des données radiologiques	- 17 -
2.5.1. Acquisition des images IRM	- 17 -
2.5.2. Quantification des microhémorragies	- 17 -
2.5.3. Evaluation de la leucopathie	- 18 -
2.5.4. Mesure du volume lésionnel en séquence DWI	- 18 -
2.5.5. Evaluation du signal FLAIR	- 19 -
2.5.6. Recherche d'une hémorragie sur le scanner X à 36 heures du traitement	- 20 -
2.6. Analyse statistique	- 21 -
<b>3. Résultats</b>	<b>- 22 -</b>
3.1. Population	- 22 -
3.2. Facteurs prédictifs d'HIS	- 24 -
3.3. Elaboration d'un score prédictif d'HIS	- 27 -
3.4. Facteurs prédictifs d'HIT	- 29 -
<b>4. Discussion</b>	<b>- 30 -</b>
<b>5. Conclusion</b>	<b>- 35 -</b>
<b>6. Bibliographie</b>	<b>- 35 -</b>
<b>7. Annexes</b>	<b>- 37 -</b>

# **1. Introduction**

## **1.1. Généralités**

### **1.1.1. Contexte médical**

Les accidents ischémiques cérébraux (AIC) sont une des principales causes de handicap et de mortalité dans les pays développés [1]. Inaccessible à un traitement efficace en phase aiguë pendant de nombreuses années, leur prise en charge a été révolutionnée grâce aux progrès de l'imagerie médicale et de la thérapeutique. C'est en 1995, qu'un traitement fibrinolytique, le recombinaut tissue Plasminogen Activator (rt-PA), déjà utilisé dans les embolies pulmonaires et les infarctus du myocarde a prouvé un bénéfice avec une réduction du handicap et de la mortalité s'il était administré dans les trois heures après la survenue des symptômes [2].

Mais cette révolution thérapeutique entraîne une complication gravissime, la transformation hémorragique (TH). Cette complication, observée dans 4% à 11% des infarctus cérébraux traités par rt-PA [3,4], est responsable d'une morbi-mortalité précoce. Depuis, il a été recherché comment la prévenir. De multiples facteurs de risques, cliniques ou anamnestiques furent identifiés afin de prévenir ce risque et autant de contre-indication à l'administration de rt-PA. Des scores prédictifs de TH virent le jour, sans pour autant réduire le risque de survenue de cette complication à néant.

Dans le même temps, les méthodes d'imagerie diagnostique ont évolué avec l'amélioration de la définition des scanners X, l'utilisation de l'IRM cérébrale en routine clinique et les possibilités d'imagerie de perfusion. Ainsi, la meilleure définition de la lésion ischémique, du parenchyme cérébral et du réseau vasculaire a permis aux cliniciens de progresser dans leur approche thérapeutique.

Dès lors, de nouveaux éléments prédictifs du risque de TH virent le jour comme les microhémorragies, le volume de la lésion en séquence DWI, la positivité en FLAIR de la lésion en DWI et la présence d'une leucopathie. Ces marqueurs représentaient une nouvelle évaluation du risque hémorragique lié à l'utilisation de rt-PA, mais leur indépendance et leur supériorité face aux facteurs cliniques et anamnestiques restaient à définir.

La thrombectomie mécanique, depuis les études établissant son efficacité en 2015 [5] a révolutionné la prise en charge des infarctus cérébraux en phase aiguë. Cela a permis une diminution significative de la mortalité et du handicap dans les infarctus de la circulation antérieure avec

occlusion d'une artère de gros calibre (carotide interne, premier voire deuxième segment des artères cérébrales moyennes), connus pour un moindre bénéfice de l'administration de rt-PA. Cette thérapeutique efficace s'accompagne d'un risque d'hémorragie moindre, et pose la question alors du traitement radio-interventionnel (thrombectomie mécanique) seul. Ces questions ne sont actuellement pas tranchées mais les moyens radiologiques actuels nous permettent d'espérer une meilleure évaluation des patients pour préciser le traitement qui leur serait le plus bénéfique.

### **1.1.2. Contexte thérapeutique**

Les débuts de la thrombolyse dans les infarctus cérébraux dans les années 1970 se sont soldés par des échecs compte tenu d'une surmortalité liée au risque hémorragique lors de l'administration d'Urokinase ou Streptokinase, d'autres dérivés du Tissue Plasminogen Activator.

Il faudra donc attendre l'année 1995 pour que le rt-PA fasse la preuve de son efficacité en termes de diminution du handicap, sans augmenter la mortalité[2]. Cette avancée majeure est en grande partie due à une sélection des patients sur des critères d'âge, de sévérité clinique et de délai d'apparition des symptômes dans les trois heures, puis élargie à 4 heures 30[6] après la survenue des symptômes.

C'est par ce processus de sélection des patients et une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques des thromboses artérielles cérébrales que dix années plus tard la thrombectomie mécanique a prouvé son efficacité avec réduction du handicap dans les infarctus cérébraux de la circulation antérieure avec de grands essais randomisés contrôlés.

La thrombectomie mécanique est supérieure au rt-PA en termes de reperfusion dans le cadre des thromboses des artères cérébrales de gros calibres, mais le rt-PA reste la seule option en cas de thrombose inaccessible. Ainsi, ces deux thérapeutiques sont combinées le plus souvent ou utilisées séparément selon les indications et contre-indications inhérentes à chacune.

A ces difficultés s'ajoute la problématique inhérente des infarctus cérébraux, qui, lorsqu'ils surviennent durant le sommeil ou privent leurs victimes des capacités à signaler l'horaire précis de début des symptômes, compliquent la prise en charge mais grâce aux données de l'imagerie, certains d'entre eux peuvent encore bénéficier des traitements en phase aiguë.

### **1.1.3. Risque hémorragique et pronostic**

Le risque hémorragique après thrombolyse de patients présentant un AIC en phase aiguë est lié à l'administration de rt-PA, il représente dans la plus grande cohorte[3] 7,3% d'hémorragies intracérébrales symptomatiques (HIS), et 14,5% d'hémorragies intracérébrales totales (HIT)

Le pronostic des patients présentant une HIS est par ailleurs sombre, représentant dans l'étude SITS-MOST 43% de la mortalité[3]. Par ailleurs, bien qu'environ 50% des transformations hémorragiques soient dites asymptomatiques, elles impliquent généralement des conséquences thérapeutiques en empêchant temporairement la reprise d'une antiagrégation plaquettaire, ou d'une anticoagulation curative selon l'étiologie. Cela favorise le risque de récurrence ou de morbidité vasculaire extra-cérébrale dans cette population souvent âgée et/ou, ayant de multiples comorbidités cardiovasculaires.

## **1.2. Précédentes évaluations du risque de TH**

### **1.2.1. Cliniques et biologiques**

#### 1.2.1.1. Âge

De multiples études ont mis en évidence un risque de TH lié au traitement par rt-PA et un pronostic défavorable chez les sujets âgés, qui étaient par ailleurs peu représentés dans les études initiales sur la thrombolyse (Annexe N°1). L'âge est par ailleurs bien connu pour être un facteur de mauvais pronostic et de mortalité.

Cependant des études plus récentes notamment [7] ont montré un bénéfice des traitements de revascularisation chez des patients de 90ans, sans augmentation du risque hémorragique.

#### 1.2.1.2. National Institute of Health Stroke Score (NIHSS)

Ce score d'origine anglo-saxonne, qui permet une évaluation rapide et reproductible de la gravité clinique d'un infarctus cérébral, est bien connu des praticiens. Il s'agit d'un facteur de risque unanimement reconnu de TH des AIC[3,4]. Il est corrélé à la taille de l'infarctus, et donne une bonne valeur prédictive du pronostic moteur et cognitif[8].

Néanmoins, construit pour la circulation antérieure, il est moins performant pour la circulation postérieure et par ailleurs il néglige en partie les déficits cognitifs.

#### 1.2.1.3. Arythmie cardiaque par fibrillation atriale (ACFA)

Il s'agit d'une des causes principales d'AIC, au même titre que la microangiopathie cérébrale, ou l'athérome intra et extra-crânien. La présence d'une ACFA a montré qu'elle prédisposait [3,4] au risque de TH après traitement par rt-PA.

Cependant, ce marqueur clinique est sujet à confusion puisque cette pathologie cardio-emboligène est étroitement liée à l'âge, et responsable d'embolie de grosses artères cérébrales qui impliquent un NIHSS important, deux éléments eux-mêmes associés à un risque de TH important.

#### 1.2.1.4. Diabète et HTA

Les antécédents de diabète ou d'HTA, la présence d'une hyperglycémie sévère ou d'une HTA non contrôlée sont des facteurs de risques d'hémorragies cérébrales clairement établis [3, 4, 9], et justifie d'une correction d'une HTA supérieure à 185/110mmHg, ou de glycémie supérieure à 4g/litre avant la thrombolyse.

Mais ce risque hémorragique est en partie lié à la fragilité du parenchyme et des vaisseaux, conséquence de la microangiopathie cérébrale à laquelle prédisposent ces deux pathologies. Aujourd'hui des signes radiologiques en IRM (microhémorragies et leucopathie) ont émergé, et permettent de préciser le degré de sévérité de cette angiopathie.

#### 1.2.1.5. Thrombopénie

La thrombopénie, quelle qu'en soit la cause, est associée à un risque de transformation hémorragique, raison pour laquelle un taux de plaquettes inférieur à 100000/mm<sup>3</sup> est une contre-indication à la réalisation d'une injection de rt-PA selon les recommandations[10].

Toutefois, des résultats récents[11] confirment ce risque hémorragique mais sans augmentation de la mortalité, ce qui pourrait remettre en question cette contre-indication si d'autres études confirment ces résultats.

#### 1.2.1.6. Autres marqueurs biologiques

Certains marqueurs biologiques associés à l'inflammation systémique (polynucléaires neutrophiles[12], de ferritine [13], de métallo protéases), ou en lien avec l'activité du rt-PA (inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1, inhibiteur de la dégradation du fibrinogène [14]), ont montré une capacité à prédire le risque hémorragique après traitement par rt-PA. Cependant ces marqueurs ne sont pas utilisés en pratique en raison de leur inaccessibilité dans le contexte de l'urgence, et nécessitent leur validation dans des méta analyses.

### **1.2.2. Traitements influant l'hémostase**

Les traitements antiagrégants plaquettaires et anticoagulants augmentent sensiblement le risque de TH et d'hémorragie extra-cérébrale [3,4], raison pour laquelle la thrombolyse est contre-indiquée en cas d'anticoagulation curative avec un taux d' INR>1,7 (Index Normalised Ratio) [10].

Cependant, le traitement par rt-PA reste possible en cas de bi antiagrégation plaquettaire[15] ou dans certaines conditions concernant les anticoagulants oraux directs.

### **1.2.3. Radiologiques**

#### **1.2.3.1. Microhémorragie cérébrale**

Les microhémorragies visibles sous la forme d'un hyposignal sur les séquences T2\* (acquisition axiale en écho de gradient et pondération T2) d'une IRM cérébrale sont des marqueurs de microangiopathie.

De nombreuses études randomisées et méta analyses [16, 17], ont mis en évidence une association significative et indépendante entre TH et microhémorragies. Plus récemment, un nombre de microhémorragies supérieur à 10 fait partie des situations amenant à rediscuter la thrombolyse selon l'American Heart Academy (AHA) [10].

#### **1.2.3.2. Anomalies de substance blanche**

Les anomalies de substance blanche visibles en scanner et en IRM sont un moyen d'objectiver cette microangiopathie cérébrale. Elles sont mesurées selon plusieurs classifications, la plus utilisée étant celle de Fazekas.

Plusieurs études, et une méta-analyse [18, 19], ont montré que la sévérité de cette atteinte était corrélée au risque de TH et à un moins bon pronostic à 3 mois.

Néanmoins, elles furent réalisées principalement sur scanner X, permettant une gradation moins fine, et sans ajustement par rapport aux microhémorragies, qui témoignent elles aussi de la présence d'une microangiopathie et de son versant pro-hémorragique.

#### **1.2.3.3. Positivité du signal Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)**

Les anomalies de signal en séquence DWI (Diffusion Weighted Imaging) et FLAIR sur l'IRM cérébrale ont fait l'objet d'études comparatives radiologiques et histologiques [20]. Elles montraient que les anomalies de diffusion correspondaient à une association de dysfonction cellulaire et d'œdème cytotoxique, et les lésions en hypersignal FLAIR à un œdème vasogénique [21].

Partant de ce constat, plusieurs études [22] se sont attachées à démontrer que l'absence d'hypersignal FLAIR au sein de la zone ischémique correspondait à des infarctus précocement constitués et que la discordance DWI-FLAIR permettait de sélectionner des infarctus inférieurs à quatre heures trente, délai limite de l'indication à la thrombolyse.

Plus récemment, une étude randomisée [23] en double aveugle et multicentrique a montré que l'administration de rt-PA était bénéfique dans les AIC en cas de discordance DWI-FLAIR, sans augmenter le risque de TH. Cette étude entérinait l'hypothèse selon laquelle la discordance DWI-

FLAIR permettait de sélectionner des patients pour le traitement par rt-PA en dépit de l'absence d'horaire clair de survenue des symptômes.

Cependant, ce marqueur radiologique présente un défaut notable, son taux de concordance inter lecteur qui n'est que modérée dans les différentes études [Annexe n°2] y compris dans celles dont les investigateurs sont des neuroradiologues expérimentés[24], ayant bénéficié d'une formation et réussi un test de certification.

C'est pour cette raison qu'ont été mises au point d'autres méthodes, cette fois objectives, d'évaluation de cette discordance DWI-FLAIR[25,26], qui reposent sur le rapport entre le signal FLAIR intra lésionnel et controlatéral extra lésionnel. Cette méthodologie a permis de conforter le rôle prédictif de HIS de ce marqueur radiologique et d'améliorer son taux de concordance inter lecteur, elle restait cependant difficilement réalisable en condition d'urgence.

#### 1.2.3.4. Volume lésionnel en séquence DWI

Comme rapportés précédemment, les lésions ischémiques positives en diffusion correspondent à des zones privées d'oxygène, siège d'un œdème cytotoxique, et dont la dysfonction cellulaire aboutit à une perméabilisation des membranes cellulaires, exposant ainsi au risque de transformation hémorragique.

Plusieurs études comme celle de Singer et al [27] ont mis en évidence une association entre la survenue d'une transformation hémorragique et le volume de l'hypersignal diffusion évalué par le score DWI-ASPECT, lui-même dérivé du score ASPECT pour le scanner X. Cependant le score ASPECT présente deux failles, d'une part son agrément inter observateur est modeste, d'autre part son caractère semi quantitatif n'offre qu'une approximation du volume lésionnel. Enfin il n'évalue que les infarctus du territoire de l'artère cérébrale moyenne, contrairement à une méthode quantitative qui évalue les autres localisations ischémiques.

#### 1.2.3.5. Diminution du signal ADC

L'importance de la diminution de l'ADC intra lésionnel est associée à l'importance de l'hypoperfusion dans la zone infarctée, et donc de l'œdème cytotoxique. L'ADC est ainsi utilisée pour déterminer la présence d'une ischémie au sein d'une zone en hypersignal sur la séquence DWI. Ainsi, plusieurs études dont celle de Selim et al [28] ont montré que les lésions dont le signal ADC était le plus diminué comparativement à la zone controlatérale saine, étaient exposées à un risque hémorragique significativement élevé, cependant dans deux études récentes [29,30] ce facteur n'était

pas retenu après ajustement aux autres variables radiologiques. Ces données méritent cependant d'être confortés par d'autres études d'effectifs plus important avec des seuils de signal bien définis.

#### **1.2.4. Modèles et scores prédictifs**

Suite à l'identification des facteurs suscités, de multiples modèles et scores prédictifs furent développés [31, 32, 33, 34], dont les performances sont résumées dans l'annexe n°3. Les principaux facteurs cliniques prédictifs constituant ces scores étaient le NIHSS, l'âge, le délai de traitement, Cependant ces derniers n'avaient pas inclus des données issues de l'imagerie par IRM.

Ils ont permis de définir une population à très haut risque de TH et ainsi de démocratiser une utilisation moins craintive du rt-PA, mais ceux-ci ne se sont jamais soustraits à la décision médicale, compte tenu de performances jugés insuffisantes [10, 35].

#### **1.2.5. Enjeux actuels**

De récentes études ont modifié la prise en charge des patients présentant un infarctus cérébral en phase aigüe, en permettant de traiter par rt-PA les patients dont le délai d'apparition des symptômes est inconnu[23].

D'autre part, avec le développement de la thrombectomie mécanique qui n'expose pas à un surrisque hémorragique, se pose la question des moyens d'éviter un traitement par rt-PA potentiellement délétère. L'évaluation précise du risque hémorragique et du bénéfice lié à la thrombolyse intraveineuse est plus que jamais un enjeu crucial.

Parallèlement les différentes séquences actuelles de l'IRM renseignent sur plusieurs éléments :

- Le volume lésionnel
- Le degré d'hypoperfusion
- Le délai approximatif de début des symptômes
- Le parenchyme (FLAIR) notamment la présence d'ischémie ou hémorragie ancienne, la leucopathie, et les microhémorragies.
- La circulation artérielle, et le niveau de collatéralité.
- La perméabilité de la barrière hémato-encéphalique.

Certaines de ces séquences sont rapidement obtenues, tandis que d'autres comme les séquences après injection de gadolinium ou les séquences de perfusion sont chronophages et ne répondent pas



aux critères de la prise en charge en urgence. Notre hypothèse est que ces marqueurs radiologiques seraient plus performants et plus simples à obtenir que les marqueurs cliniques et biologiques utilisés jusqu'alors. Les modèles prédictifs actuels sont basés essentiellement sur le scanner, seul le score MRI DRAGON s'appuie sur l'IRM [36].

### **1.3. Plan et objectif de l'étude**

Nous allons vous présenter une étude observationnelle, monocentrique ayant pour objectif l'identification de facteurs de risques radiologiques indépendants de survenue de transformation hémorragique chez des patients pris en charge pour des infarctus cérébraux traités par rt-PA au sein du CHU d'Amiens.

Bien que les données soient recueillies de manière rétrospective, les patients étaient identifiés de manière prospective au sein d'un registre de patients traités par rt-PA.

Le critère principal étant la présence d'une HIS et le critère secondaire, la présence d'HIT.

## **2. Méthodes et statistiques**

### **2.1. Population**

La population étudiée est celle des patients hospitalisés dans le service de neurologie du CHU d'Amiens, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 décembre 2019 inclus. Ces patients provenaient soit d'une hospitalisation directe du CHU d'Amiens soit des centres hospitaliers travaillant avec le CHU d'Amiens dans le cadre de l'activité télé-thrombolyse (centres hospitaliers d'Abbeville et de Beauvais) ou du recours à la thrombectomie (centres hospitaliers de Saint Quentin, Compiègne, Beauvais, Abbeville). Le critère d'inclusion était la réalisation d'un traitement par rt-PA suivant les recommandations actuelles.

Le traitement consistait en une dose d'ALTEPLASE® à la posologie 0.9mg/kg, composée de 10% de la dose en bolus, suivie des 90% restant en perfusion intraveineuse à la seringue électrique sur une heure.

Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 18 ans, le refus de participation à l'étude, l'impossibilité de réaliser une IRM, la prise en charge initiale dans un centre hospitalier ne travaillant pas exclusivement avec le CHU d'Amiens (Centre hospitalier de Creil et de Montreuil), un recueil radiologique, clinique ou biologique incomplet. Les IRM ininterprétables ou incomplètes, ou l'absence de scanner X dans les 36 heures suivant le traitement étaient considérées comme un recueil radiologique incomplet.

## **2.2.Ethique**

Cette étude a reçu l'accord de la CNIL et porte le numéro d'identification PI2020\_843\_0001.

## **2.3.Recueil du critère de jugement principal et secondaire**

La classification SITS MOST a été choisie pour le critère principal compte tenu de son utilisation dans la plus grande cohorte d'infarctus cérébraux ayant reçu du rt-PA[3], elle correspond pour les HIS à une lésion hémorragique dont la taille est supérieure à 30% du territoire ischémié, et associé à un effet de masse, tandis que le retentissement clinique doit être supérieur ou égal à une majoration de 4 points du NIHSS, à une augmentation d'un point de vigilance du NIHSS ou conduisant au décès du patient.

La présence d'une hémorragie cérébrale était confirmée par un scanner X, réalisé dans les 36 heures suivant la thrombolyse, et interprété par un radiologue de l'établissement.

L'évaluation clinique était réalisée quotidiennement par le neurologue vasculaire en charge du patient et notée dans l'observation informatique de ce dernier.

## **2.4.Recueil des données cliniques et biologiques**

Les données cliniques (âge, diabète, HTA, ACFA, antiagrégation plaquettaire, NIHSS, délai de traitement) et biologiques (plaquettes) étaient obtenues à partir du dossier informatique de soins des patients du CHU d'Amiens et des courriers des neurologues des UNV de territoire ainsi que des urgentistes des centres de téléthrombolyse.

## **2.5.Recueil des données radiologiques**

### **2.5.1. Acquisition des images IRM**

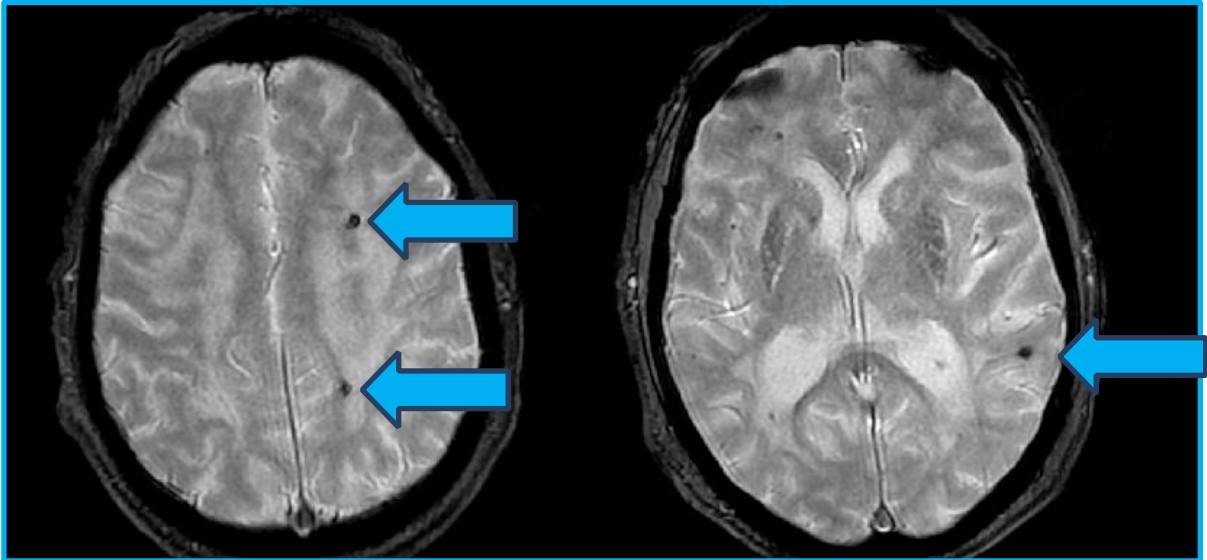
Les clichés d'IRM étaient obtenus à partir de cinq modèles différents, dont quatre ayant un champ magnétique à 1,5 Tesla (General Electrics OptimaMR450W, Siemens MAGNETOM Aera, Siemens MAGNETOM Sola, Canon VANTAGE Orian) et un à 3 Tesla (General Electrics Signa HDXT).

Les séquences étudiées étaient les séquences T2\*, FLAIR, DWI en b1000 en coupes axiales jointives espacées de 5 mm.

### **2.5.2. Quantification des microhémorragies**

La quantification des microhémorragies à partir des images en séquence T2\* était réalisée par un investigateur formé en neurologie, et en cas de doute une seconde lecture était réalisée par un expert en neuroradiologie.

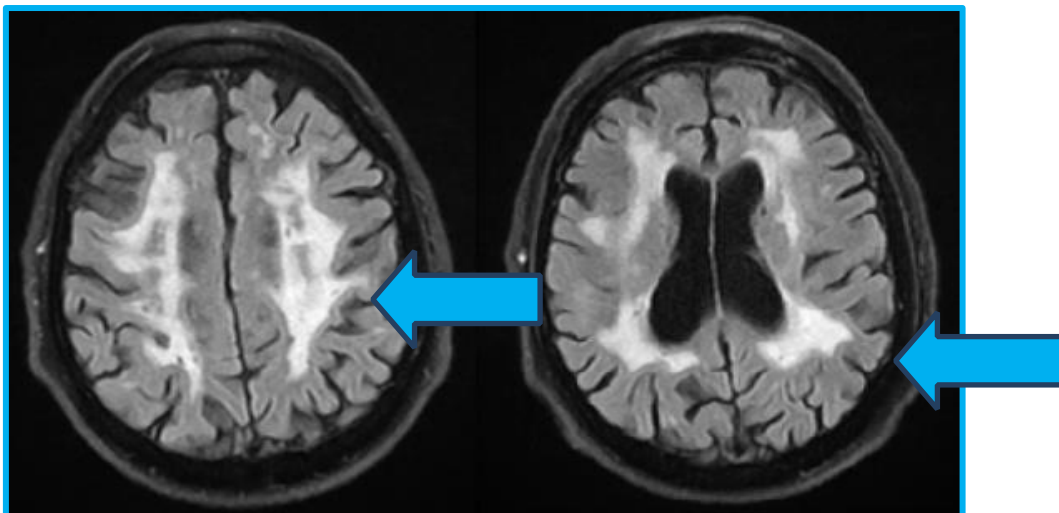
Image n°1 : microhémorragies en séquence T2\*



### 2.5.3. Evaluation de la leucopathie

L'évaluation qualitative de la leucopathie était réalisée selon la classification de Fazekas (annexe n°4), le grade le plus élevé entre la leucopathie sous corticale et périventriculaire étant retenu comme variables pour l'analyse. Cette interprétation était effectuée par un investigateur formé en neurologie et en cas de doute une seconde lecture était réalisée par un expert en neuroradiologie.

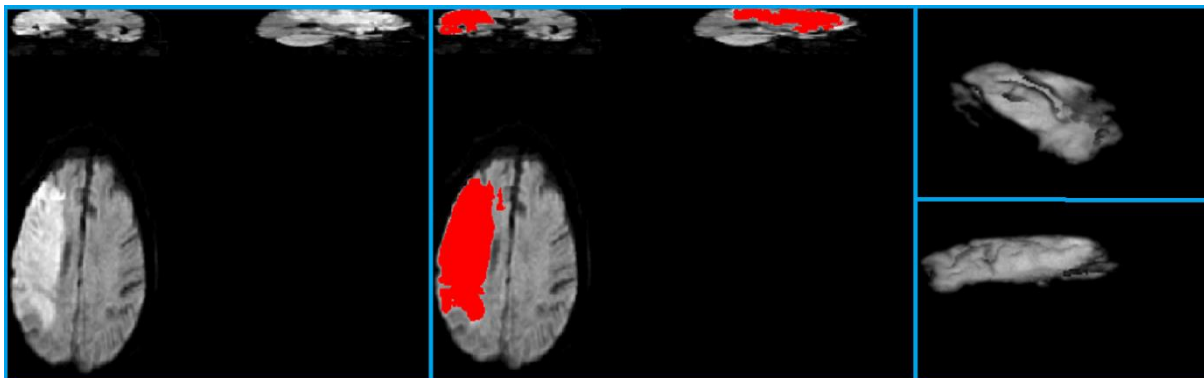
Image n°2 Anomalies de substance blanche de grade 3 selon la classification FAZEKAS



### 2.5.4. Mesure du volume lésionnel en séquence DWI

Les images des séquences de DWI étaient ensuite extraites en format DICOM puis le volume lésionnel était mesuré par un investigateur formé en neurologie de manière semi-automatique à l'aide du logiciel MRICRON®.

Image n°3 : Mesure et extraction des volumes lésionnels en séquence DWI



De gauche à droite : image primitive, mesure du volume semi-automatique, visualisation des volumes en 3D

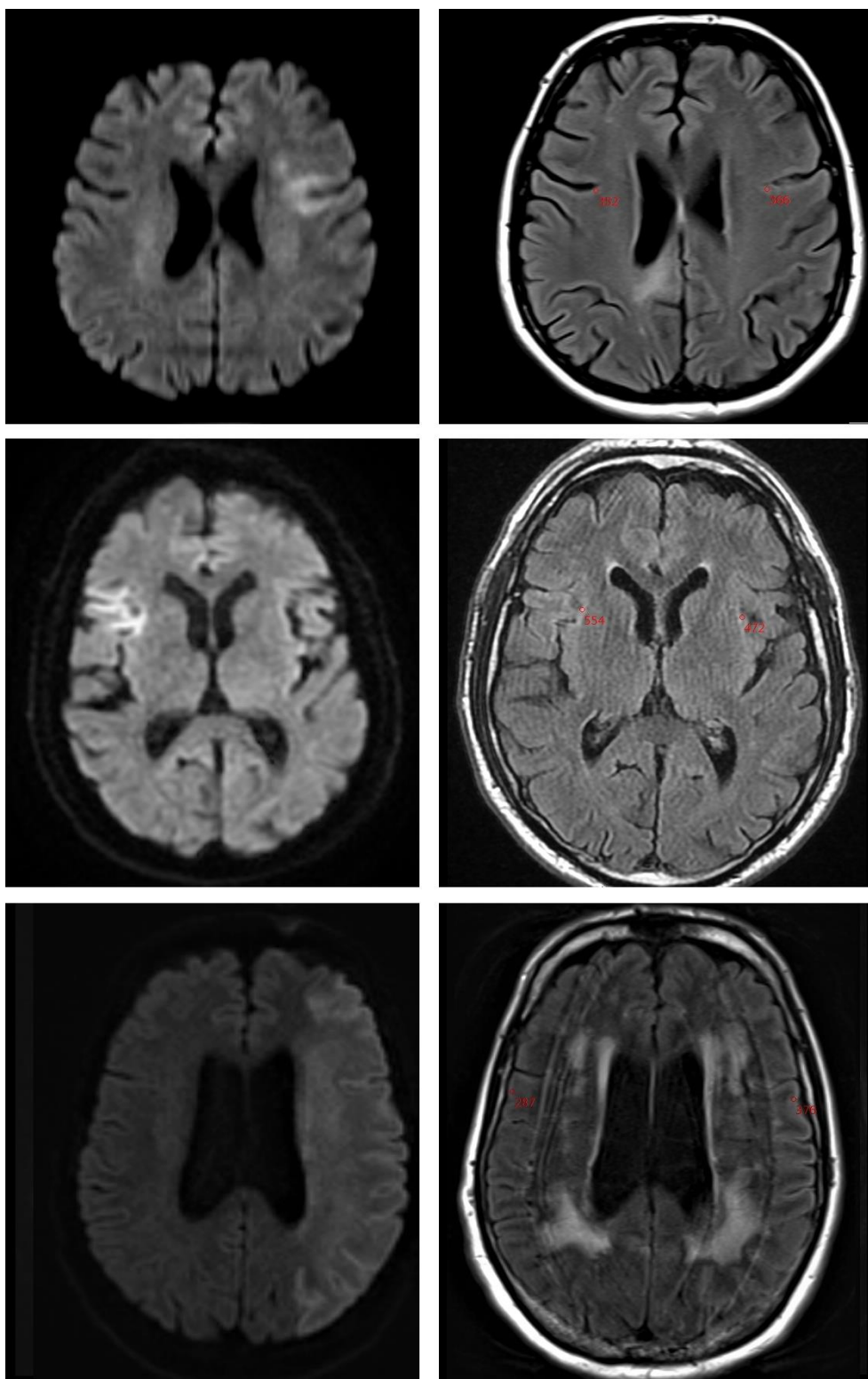
### 2.5.5. Evaluation du signal FLAIR

Trois mesures différentes de la positivité du signal FLAIR furent effectuées, deux méthodes qualitatives et une quantitative.

La positivité du FLAIR était évaluée dans le cadre de la prise en charge des patients par le radiologue responsable, ou le cas échéant par le neurologue en charge du patient. Une seconde lecture était réalisée par l'investigateur formé en neurologie, en cas de désaccord, une troisième lecture était réalisée par un expert en neuroradiologie et une experte en neurologie vasculaire.

Une mesure quantitative du signal FLAIR intra lésionnel et dans la zone controlatérale correspondante de la lésion ischémique était réalisée par un investigateur formé en neurologie à l'aide du logiciel DxMM® sur une surface de 9 pixels, la mesure du signal la plus élevée était retenue et un rapport entre le signal intra lésionnel et collatéral était effectué.

Image N°4 : discordance qualitative et quantitative des séquences DWI-FLAIR



Légende : En haut, un infarctus FLAIR négatif ;  $r \text{ FLAIR}=1.04$ , au centre un infarctus discrètement positif en FLAIR ;  $r \text{ FLAIR}=1.17$ , et en bas un infarctus positif en FLAIR ;  $r \text{ FLAIR} =1.31$ .

### 2.5.6. Recherche d'une hémorragie sur le scanner X à 36 heures du traitement

Une imagerie de contrôle par scanner X était réalisée systématiquement pour chaque patient resté stable neurologiquement entre 24 heures et 36 heures après le traitement par ALTEPLASE®, ou plus précocement en cas d'aggravation, dans ce cas précis un second scanner X était réalisé entre 24 et 36 heures après traitement. Trois appareils de scanner X (General Electrics OPTIMA CT660 128 barrettes, DISCOVERY CT750 64 barrettes, REVOLUTION CT 256 barrettes), furent utilisés afin d'obtenir des acquisitions sans injection de produit de contraste de 256 coupes axiales d'un millimètre d'épaisseur.

## **2.6. Analyse statistique**

Pour la description des caractéristiques de la population, les variables quantitatives étaient décrites à l'aide de la moyenne et de son écart type ou de la médiane et son intervalle inter quartile. Les variables qualitatives étaient quant à elles décrites par leur fréquence avec le pourcentage correspondant.

Les facteurs de risque associés à l'hémorragie cérébrale symptomatique ou totale ont été identifiés à l'aide:

- D'un test de Student pour échantillons indépendants (ou un test de Mann-Whitney selon que les données suivent une loi Normale ou non) pour les variables quantitatives
- D'un test du Khi-2 ou d'un test exact de Fisher selon le cas (Effectifs attendus <5) pour les variables qualitatives.

Les variables quantitatives statistiquement significatives en analyse bivariée ont été transformées en variables binaires en fonction du seuil optimal (Indice de Youden) déterminé à partir des courbes ROCs.

Afin de sélectionner la méthodologie d'évaluation du FLAIR la plus performante pour l'analyse multivariée, nous avons réalisé un test de corrélation de Spearman afin de mesurer le niveau de corrélation entre les différentes méthodes et la survenue d'une HIS. Une étude de corrélation était par ailleurs réalisé concernant l'ACFA et la prise d'antiagrégant plaquettaire ainsi que l'âge avec les autres variables.

Ensuite, les variables ayant une valeur de p inférieure à 5% en analyse bivariée ont été incluses dans un modèle de régression logistique multivariée avec la méthode de sélection descendante au seuil alpha de 5%.

La robustesse du modèle de régression logistique multivarié a été évaluée par une approche de *bootstrap* avec 1000 itérations. Ainsi, les variables qui sont restées plus de 500 fois étaient gardées dans le modèle final. Ce dernier a été validé et calibré par la méthode de HARREL.

Enfin, les coefficients du modèle final, après application de techniques de shrinkage, ont servi à la construction du score dont les performances ont été étudiées.

L'adéquation et la calibration, du modèle ainsi obtenu, étaient vérifiées par le test de Hosmer-Lemeshow.

L'ensemble de l'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels SAS version 9.4, R version 3.6.3 et SPSS version 22.0.

### **3. Résultats**

#### **3.1. Population**

Un total de 791 patients furent évalués, 265 furent exclus dont 104 pour lesquels l'IRM n'avait pas été réalisée, 87 dont le recueil IRM était incomplet, 13 dont le recueil clinique ou biologique était incomplet, 52 patients issus d'hôpitaux périphériques ne travaillant pas exclusivement avec Amiens, et 9 dont le diagnostic d'infarctus n'était pas retenu *a posteriori*.

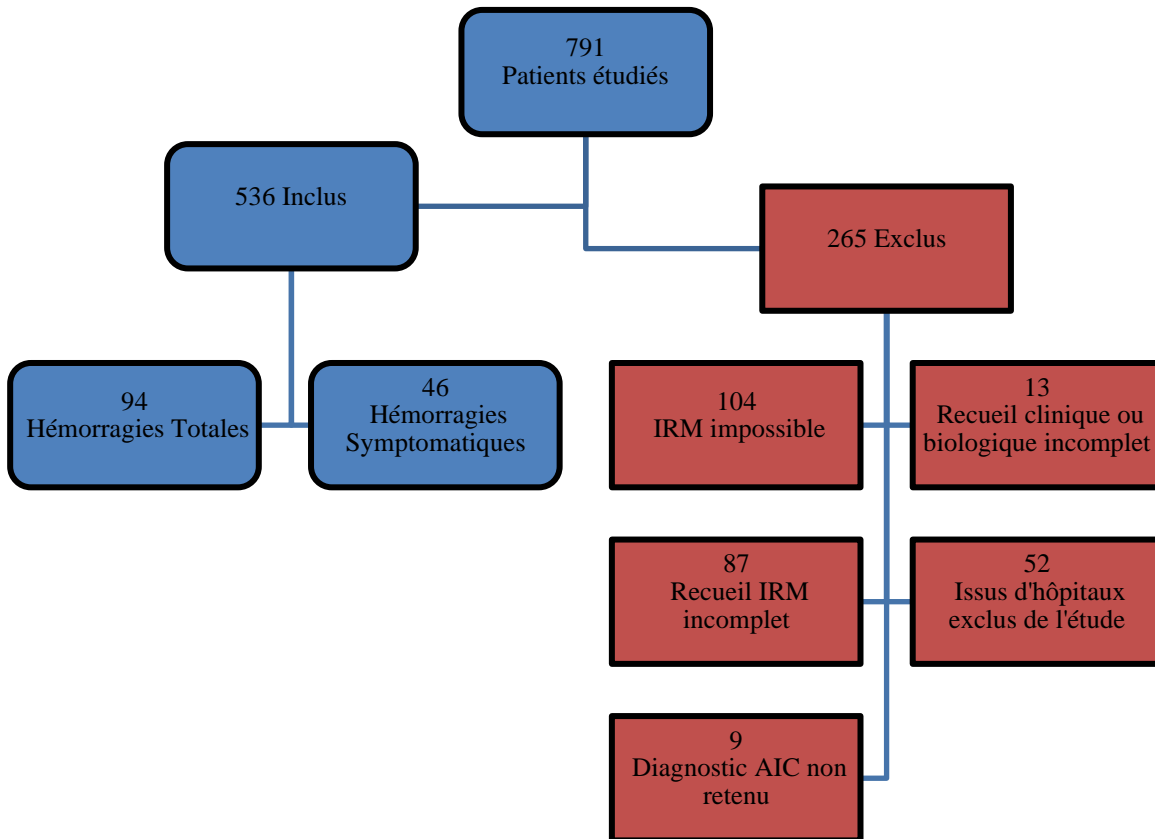
Tableau n°1 : Population et ses caractéristiques

Population	Population totale (n=536)	HIT (n=94)	HIS (n=46)	Pas d'hémorragie (n=442)
Sujets masculins (%)	50.7	51	56.5	50.2
Age (médiane [quartiles])	73 [63 - 82]	73 [65 - 85]	75 [62 - 82]	73 [63 - 82]
Délai de traitement (médiane[quartiles])	177 [143.75 - 220.25]	150 [94.5 - 210]	154 [127 - 221]	177 [145 - 220]
Horaire connu (%)	434 (81)	73 (77.6)	39 (84.8)	361 (81.7)
ACFA (%)	28.2	42.5	45.7	25.1
Diabète (%)	16.4	18	19.6	16.1
HTA (%)	63.1	72.3	76.1	61.1
Antiagrégation plaquettaire	36.4	42.5	50	35.1
NIHSS (médian [quartiles])	8 [4.00 - 16.00]	17 [10 - 22]	18 [11 - 22]	7 [4 - 14]
Plaquettes (médiane [quartiles])	224000 [187000 - 270250]	208000 [170500 - 250250]	211500 [173000 - 253000]	228500 [190000 - 275250]
Microhémorragies (moyenne [quartiles])	0.72 [0 - 1]	1.65 [0 - 1]	0.91 [0 - 1]	0.52 [0 - 1]
Microhémorragies >0 (%)	29.1	37.2	37	27.4
Leucopathie (médiane [quartiles])	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]
Score de leucopathie = 3 (%)	11.2	17	17.4	10
Volume de DWI (mL) (médian [quartiles])	5.20 [1.58 - 17.97]	16.18 [9.07 - 49]	27.13 [10.7 - 80.9]	3.68 [1.33 - 13.73]
Flair première lecture (%)	16	32	32.6	13.1
FLAIR relecture (%)	29	47.8	50	24.9
FLAIR ratio (médian [quartiles])	1.07 [1.02 - 1.14]	1.13 [1.06 - 1.23]	1.13 [1.05 - 1.22]	1.07 [1.02 - 1.13]
Atteinte cérébelleuse (%)	6.0	2.1	2.2	6.8
Atteinte tronc cérébral (%)	6.3	2.1	2.2	7.2
Atteinte profonde (%)	45.7	56.3	58.7	43.4
Atteinte superficielle (%)	63.1	72.3	73.9	61.1
Thrombectomie (%)	27.6	52.1	56.5	22.4

Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging ; HIS : Hémorragie intracérébrale symptomatique ; HIT : Hémorragie intracérébrale totale



Schéma n°1 : Flow Chart de l'étude



### 3.2. Facteurs prédictifs d'HIS

Après analyse bivariée, sept facteurs étaient prédictifs de survenue d'une HIS (Tableau n°2) ; la présence ou l'antécédent d'ACFA, la prise d'antiagrégant plaquettaire, le NIHSS, le volume lésionnel en DWI, la positivité du FLAIR en première lecture, la positivité du FLAIR en relecture, le ratio du FLAIR.

Tableau n°2 : résultats de l'analyse univariée et bivariée concernant la survenue d'HIS

Population	Pas d'HIS (n=490)	HIS (n=46)	p
Sujets masculins (%)	50.2	56.5	0.413
Age (médiane [quartiles])	73 [63 - 82 ]	75 [62 - 82]	0.340
Délai de traitement (médiane[quartiles])	176 [142.5 - 220 ]	154 [127.5 - 221.25]	0.715
Horaire connu (%)	395 (80.6)	39 (84.8)	0.491
ACFA (%)	26.5	45.7	<b>0.006</b>
Diabète (%)	16.1	19.6	0.547
HTA (%)	61.8	76.1	0.056
Antiagrégation plaquettaire (%)	35.1	50	<b>0.045</b>
NIHSS (médián [quartiles])	7.5 [4 - 15]	17.5 [11 - 22]	<b>&lt;0.0001</b>
Plaquettes (médiane [quartiles])	224000 [187000 - 270250]	211500 [173000 - 253000]	0.059
Microhémorragies (moyenne [quartiles])	0.7 [0 - 1]	0.91 [0 - 1]	0.147
Microhémorragies >0 (%)	28.4	37	0.147
Leucopathie (médiane [quartiles])	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	0.481
Score de leucopathie = 3 (%)	10.6	17.4	0.163
Volume de DWI (mL) (médián [quartiles])	4.2 [1.42 - 14.94]	27.13 [10.7 - 80.9]	<b>&lt;0.0001</b>
Flair première lecture (%)	17.5	32.6	<b>0.002</b>
FLAIR relecture (%)	26.9	50	<b>0.001</b>
FLAIR ratio (médián [quartiles])	1.07 [1.02 - 1.14]	1.13 [1.05 - 1.22]	<b>0.0005</b>
Atteinte cérébelleuse (%)	6.3	2.2	0.256
Atteinte tronc cérébral (%)	6.7	2.2	0.225
Atteinte du territoire profond (%)	44.5	58.7	0.064
Atteinte du territoire superficiel (%)	62	73.9	0.111

Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging ; HIS : Hémorragie intracérébrale symptomatique

Concernant les anomalies observées en séquence FLAIR, l'analyse bivariée a montré que la survenue d'une HIS était corrélée plus fortement au ratio du FLAIR qu'à la première lecture et à la relecture visuelle des anomalies FLAIR (Tableau n°3). Le ratio du FLAIR a donc été retenu pour l'analyse multivariée.

Tableau n°3 : table de corrélation des méthodes d'évaluation du FLAIR et des HIS

Coefficient de Pearson (valeur de p)	HIS	Ratio de FLAIR	FLAIR relecture	FLAIR première lecture
HIS	1	<b>0.163 (&lt;0.001)</b>	0.142 (0.001)	0.134 (0.002)
Ratio de Flair		1	0.646 (<0.001)	0.567 (p<0.001)
Flair relecture			1	0.695 (<0.001)

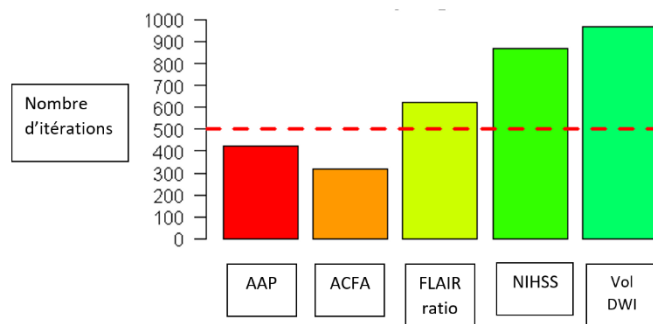
Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; HIS : Hémorragie intracérébrale symptomatique

Concernant la recherche de corrélation entre les autres variables, il existait une corrélation significative entre le NIHSS et le Volume lésionnel en DWI ( $\rho=0.57$ ,  $p<0,001$ ), ainsi qu'entre la présence d'une ACFA et la prise d'antiagrégant plaquettaire ( $\rho=0.087$ ,  $p=0.045$ ). L'âge était corrélée à de nombreuses variables, voir l'annexe n°5.

La recherche de seuil concernant les variables continues obtenues lors de l'analyse bivariée a retenu le seuil de 15 points de NIHSS, 9.03mL de volume lésionnel en DWI, et 1.1 de ratio du FLAIR, avec des AUC respectives de 0.75, 0.8 et 0.67. Ces seuils ont donc été utilisés dans l'analyse multivariée.

La sélection factorielle descendante pas-à-pas associée à une approche par bootstrap a permis de sélectionner trois facteurs qui étaient retenus sur plus de 500 itérations sur 1000 (graphique n°1), le seuil du ratio de FLAIR (623 itérations sur 1000), le seuil du NIHSS (870 itérations sur 1000), le seuil du volume lésionnel en DWI (966 itérations sur 1000).

Graphique n°1 : Résultats de l'approche par bootstrap

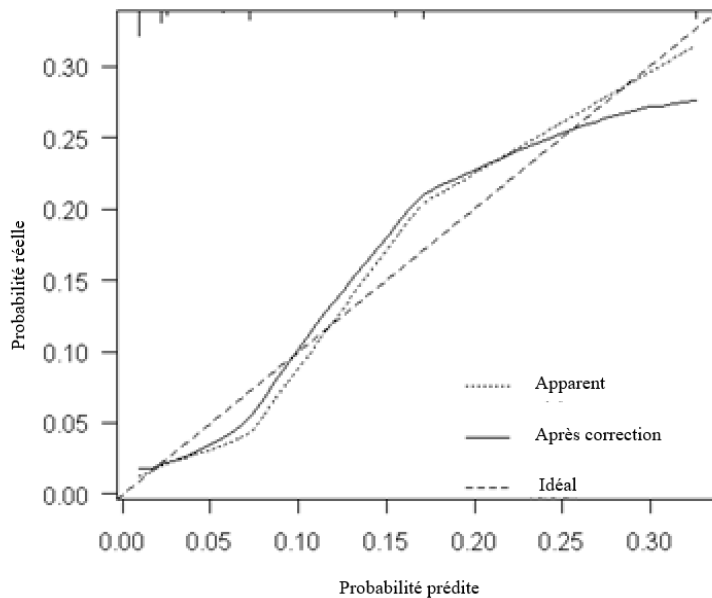


Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; AAP : Antiagrégation plaquettaire ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; vol DWI : volume lésionnel en Diffusion Weighted Imaging

Pour le modèle incluant ces 3 variables, après validation par bootstrap (1000 répétitions) et calibration (HARRELL), la C-statistic brute et la C-statistic corrigée de son optimisme (sur-

ajustement) sont de 0.827 et 0.822 respectivement. Le graphique n°2 montre comment se présentent les probabilités prédites par le modèle construit et celles observées dans l'échantillon avec les 1000 répétitions. Le test de Hosmer-Lemeshow testant l'adéquation et la calibration du modèle final est non significatif avec une p-value = 0.715.

Graphique n°2 : Calibration du modèle par la méthode de F.Harrell



### 3.3.Elaboration d'un score prédictif d'HIS

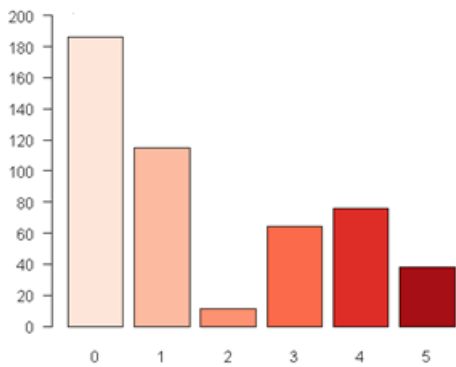
Le score construit après applications aux variables de coefficients obtenus par les méthodes de shrinkage est présenté dans le tableau n°4. La distribution des HIS ou l'absence d'HIS en fonction des valeurs du score est présentée dans les graphiques n°3 et n°4 respectivement.

Tableau n°4 : score prédictif d'HIS

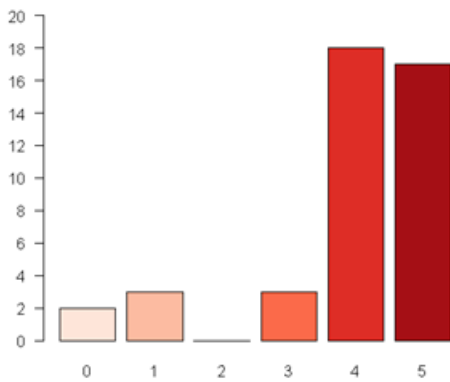
Facteurs	Points
NIHSS>15 :	
Oui	1
Non	0
Volume DWI>9.03 :	
Oui	3
Non	0
FLAIR R >1.1 :	
Oui	1
Non	0

Légende : FLAIR R : Fluid Attenuated Inversion Recovery Ratio ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging

Graphique n°3 : Répartition des valeurs du score chez les patients n'ayant pas de HIS

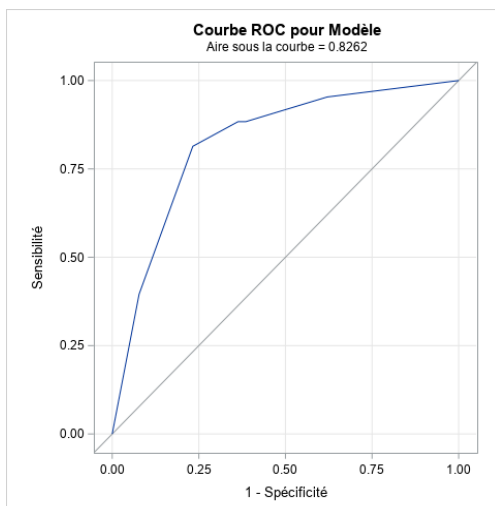


Graphique n°4 : Répartition des valeurs du score chez les patients ayant une HIS



Les performances du score obtenues à partir de la fonction d'efficacité du receveur sont un AUC de 0.83 [IC95% 0.77 , 0.89], une sensibilité de 81%, une spécificité de 77%, résumé par le graphique n°5.

Graphique n°5 : Courbe ROC du modèle après analyse multivariée



### 3.4. Facteurs prédictifs d'HIT

En analyse bivariée, dix facteurs étaient prédictifs de survenue d'une HIS (tableau n°5); la présence d'une ACFA, l'antécédent d'HTA, le NIHSS, le nombre de plaquettes, le volume lésionnel en DWI, la positivité du FLAIR en première lecture, la positivité du FLAIR en relecture, le ratio du FLAIR, le nombre de microhémorragies, un score de leucopathie égal à 3, l'atteinte du territoire superficiel ou profond des artères cérébrales de la circulation antérieure et postérieure.

Tableau n°5 : Résultats de l'analyse univariée et bivariée concernant les facteurs prédictifs d'HIT

Population	Pas d'HIT (n=442)	HIT (n=94)	p
Sujets masculins (%)	50.2	53.1	0.602
Age (médiane [quartiles])	73 [63 - 82]	73 [65 - 85]	0.14
Délai de traitement (minutes)(médiane [quartile])	177 [145 - 220]	150 [94.5 - 210]	0.927
Horaire connu (%)	361 (81.7)	73 (77.7)	0.368
ACFA (%)	25.1	42.6	<b>0.001</b>
Diabète (%)	16.1	18.1	0.631
HTA (%)	61.1	72.3	<b>0.040</b>
Antiagrégation plaquettaire (%)	35.1	42.6	0.171
NIHSS (médian [quartiles])	7 [4 , 14]	17 [9.75 , 22]	<b>&lt;0.001</b>
Plaquettes (médiane [quartiles])	228500 [190000 - 275250]	208000 [170500 - 250250]	<b>0.002</b>
Microhémorragies (moyenne [quartiles])	0.52 [0 - 1]	1.65 [0 - 1]	<b>0.036</b>
Microhémorragies >0 (%)	27.4	37.2	0.056
Leucopathie (médiane [quartiles])	2 [1 - 2]	2 [1 - 2]	0.079
Score de leucopathie = 3 (%)	10	17	<b>0.048</b>
Volume de DWI (mL) (médian [quartiles])	5.2 [1.58 - 17.97]	16.19 [9.07 - 49]	<b>&lt;0.001</b>
Flair première lecture (%)	13.1	31.9	<b>&lt;0.001</b>
FLAIR relecture (%)	24.9	47.9	<b>&lt;0.001</b>
FLAIR ratio (médian [quartiles])	1.07 [1.02 - 1.13]	1.13 [1.06 - 1.23]	<b>&lt;0.001</b>
Atteinte cérébelleuse (%)	6.8	2.1	0.083
Atteinte tronc cérébral (%)	7.2	2.1	0.065
Atteinte du territoire profond (%)	43.4	56.4	<b>0.023</b>
Atteinte du territoire superficiel (%)	61.1	72.3	<b>0.040</b>

Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging ; HIT : Hémorragie intracérébrale totale

L'analyse multivariée incluait ces différents facteurs hormis la première et deuxième lecture du FLAIR au profit du ratio du FLAIR pour les raisons vues précédemment. Après régression logistique pas-à-pas ascendante, quatre facteurs prédictifs sont retenus dans le modèle final, le NIHSS, le volume lésionnel en DWI, le ratio de FLAIR, et le taux de plaquettes. La sensibilité du modèle est mesurée à 22.3% et la spécificité à 97.3%.

#### 4. **Discussion**

Cette étude retrouve les 3 facteurs prédictifs d'hémorragie symptomatique suivants, le volume DWI, le ratio FLAIR et le score NIHSS. Elle est la première à proposer un score prédictif de la survenue d'une HIS après traitement par rt-PA des infarctus cérébraux en prenant en compte les variables issues du traitement des données de l'IRM initiale. Elle montre par ailleurs l'intérêt de cette approche radiologique puisque deux variables sur trois du score sont issues des données IRM (volume lésionnel en DWI et ratio du FLAIR). Les performances du score proposé (AUC=0.83) sont meilleures que celles des scores se basant sur une acquisition initiale scanographique (AUC du score SEDAN = 0.77, AUC du score HAT =0.74, AUC du score THRIVE = 0.65, AUC du score Start SICH 0.74) mais très légèrement inférieures à l'AUC du score MRI-DRAGON = 0.85, qui prédisait le mauvais pronostic indépendamment de la survenue d'une HIS.

Le poids du volume lésionnel en DWI dans le score est un élément marquant de cette étude, corroboré par des études récentes montrant l'impact net de ce facteur dans le risque hémorragique. Un atout de notre étude est l'utilisation d'une mesure quantitative objective du volume à l'aide de logiciels radiologiques dont la disponibilité actuelle est réelle, et qui permettent de se soustraire à d'autres méthodes semi quantitatives, comme le score DWI-ASPECT, exposant à un biais d'interprétation et de reproductibilité.

Un autre atout de cette étude est d'intégrer le signal FLAIR intra lésionnel dans la mesure du risque hémorragique et pas seulement dans la datation de la lésion. Un essai clinique randomisé[23] a permis de prouver qu'il était bénéfique sans surrisque hémorragique de traiter les infarctus cérébraux par rt-PA en l'absence de discordance DWI-FLAIR intra lésionnel. Cependant, cette étude, parmi d'autres, a aussi montré l'écueil que représentait le médiocre agrément inter lecteur dans l'évaluation du signal FLAIR, en raison de la difficulté sur une étude purement visuelle de trancher entre un FLAIR positif ou négatif dans les modifications légères de signal. L'analyse quantitative du

signal FLAIR a été largement étudié depuis une dizaine d'années et a montré sa performance dans la reproductibilité inter lecteur et de datation de la lésion mais peu d'entre elles avait montré sa capacité à prédire le risque hémorragique. Dans la présente étude, nous avons utilisé non seulement les méthodes qualitatives visuelles, qui confirmaient cette médiocre concordance inter lecteur entre la première interprétation et celle effectuée par un expert, mais aussi une méthode quantitative qui s'est révélé être un facteur prédictif indépendant. Enfin on observe que la relecture du FLAIR par un expert est plus performante pour évaluer le risque hémorragique et la plus associée au ratio de FLAIR, ce qui témoigne de l'importance de l'apprentissage de l'analyse qualitative du signal FLAIR.

En concordance avec l'immense majorité des publications traitant du sujet, en dépit des progrès radiologiques, cette étude montre que le NIHSS reste à ce jour un des meilleurs facteurs pour prédire le pronostic clinique des AVC. Nous avons donc choisi de garder le NIHSS dans le modèle final, bien qu'il soit moins performant que le volume de DWI et surtout qu'il y soit corrélé de manière significative, car son absence diminuait les performances du score. Cette réalité est probablement liée au fait que le NIHSS est le reflet non seulement du volume lésionnel mais aussi du volume d'hypoperfusion, qui n'a pu être analysé dans notre étude. Il rend aussi certainement compte d'autres éléments en lien avec le risque hémorragique, comme la topographie lésionnelle.

Autre atout notable, nous avons pu analyser le risque d'HIT, et ces trois facteurs qui sont prédictifs d'HIS le sont vis-à-vis des HIT. On observe que de nombreux autres facteurs étaient associés au risque d'HIT dans l'analyse bivariée, et que le taux de plaquettes restait présent dans l'analyse multivariée, ce qui est concordant avec d'autres études notamment Gensicke et al [11]. Les hémorragies considérées comme asymptomatiques selon la classification utilisée dans notre étude sont très hétérogènes, allant de la simple pétéchie hémorragique sans conséquence à l'hématome peu symptomatique et retardant la prévention secondaire. Ces hémorragies sont peu étudiées dans la littérature, notamment leur impact sur le pronostic fonctionnel et cognitif. Si celui-ci se confirmait, cela renforcerait la nécessité d'une évaluation du risque hémorragique.

Par ailleurs, la démarche que nous avons entreprise dans cette étude se veut pragmatique, puisque les facteurs étudiés sont rapidement accessibles après l'admission du patient, afin de limiter le délai d'initiation du traitement. Le traitement des données d'imagerie est relativement court (environ 5 minutes pour obtenir le volume et le ratio du FLAIR), et tend à se réduire à l'avenir au vu des progrès des logiciels de traitement d'image (RAPID ou OLEA). Le seul facteur imposant un délai notable est le nombre de plaquettes qui n'est finalement pas inclus dans le score final.

Enfin, la population étudiée a un effectif comparable à la plupart des études du même type. Il faut ajouter qu'elle est le reflet d'une population d'une UNV de recours, avec des patients plus graves



puisqu'elle a inclus les patients thrombolysés des UNV de territoire relevant d'une thrombectomie. Concernant les éléments cliniques de la population vis-à-vis d'une étude observationnelle de grande envergure<sup>3</sup>, on observe peu de différence en terme de taux d'HIS (8.6% vs 7.3%) d'antécédents d'ACFA ( 28.2% vs 23.9% ), d'HTA (63.1% vs 58.7%), de diabète (16.4% vs 16%), de prise d'antiagrégant plaquettaire (36.4% vs 29.8%) mais un âge supérieur (âge médian 73 vs 68ans). En revanche la sévérité clinique selon le NIHSS était inférieure (médiane à 8 contre 12). En comparaison à deux cohortes françaises d'effectif comparable et traitant du même sujet [30, 29 respectivement], on observe sur le plan radiologique un pourcentage de leucopathie de grade 3 similaire au premier mais inférieur au second, un plus grand nombre de patients ayant au moins une microhémorragie, un taux de FLAIR positif comparable [29], un volume médian de 5,2mL du même ordre de grandeur. Le détail des caractéristiques des populations de ces 2 études est résumé dans l'annexe 1.

A la différence de certaines études[16,17], nous n'avons pas trouvé d'association significative entre le nombre de microhémorragie, ou leur présence, et le risque d'HIS, bien qu'il existe une tendance ( $p=0.147$  pour le nombre de microhémorragie) et une association avec la survenue d'HIT ( $p=0.036$ ). Cette disparité a été observée dans de nombreuses autres études, nous l'attribuons à un manque de puissance, seules les études ayant un effectif plus nombreux, notamment des méta analyses, ont pu montrer le caractère prédictif d'HIS des microhémorragies. Il en est de même pour la présence d'une leucopathie qui n'est pas un facteur prédictif statistiquement significatif dans notre étude, hormis la présence d'une leucopathie extensive (i.e grade 3 de la classification Fazekas) qui était prédictive de la survenue d'hémorragie totale ( $p=0.048$ ) mais finalement exclue du modèle final au terme de l'analyse multivariée. Par ailleurs, la publication d'études précédentes et de recommandations de sociétés savantes[10] remettant en question le bénéfice du rt-PA en cas de très nombreuses microhémorragies ou d'anomalies de substance blanche sévère a pu conduire à un biais de recrutement, ces patients n'étant pas traités par rt-PA sur décision personnelle du neurologue en charge du patient.

Nous notons de plus que de manière comparable à de nombreuses études, la présence d'une ACFA était associée au risque d'HIS et HIT dans l'analyse bivariée. Cependant, elle ne rentrait pas dans le modèle final après régression logistique et approche par *bootstrap*. A notre sens, ce phénomène est lié à l'association de l'ACFA aux lésions de grand volume en DWI, ce dernier étant un facteur plus performant du risque hémorragique.

Nous observons que l'âge n'était pas associé au risque d'HIS dans notre étude comme dans d'autres [37, 38] alors qu'il l'était dans de nombreuses études et méta analyses [3, 4, 39], qui avait un effectif plus important ou une population moins âgée. Nous proposons plusieurs explications, en dehors des éléments pré cités, l'âge est intriqué avec de nombreux facteurs prédictifs du risque

hémorragique, comme c'est le cas dans notre étude (Annexe n°5). D'autre part dans la plus grande méta analyse [4], son poids bien que significatif était faible (OR=1.01, IC95% 1.01 – 1.04). Cette même étude montrait un effet seuil notable entre les plus de 70ans et ceux plus âgés [OR=4.03], mais moins important les nonagénaires ou leurs cadets [OR=1.78], seuils que nous n'avons pas étudiés dans notre étude. Par ailleurs, nous émettons l'hypothèse que cet effet de seuil est lié au fait que les patients qui survivent au-delà d'un certain âge ne présente pas les comorbidités qui favorisent le risque hémorragique (ACFA, HTA, diabète, leucopathie microhémorragies) ce qui limite le pouvoir prédictif de l'âge envers le risque d'HIS. Ces éléments reflètent la différence entre l'âge chronologique et physiologique, ce dernier étant plus pertinent au plan clinique.

Dans notre étude, le taux de plaquettes n'était pas associé au risque d'HIS, bien qu'il existe une tendance ( $p=0.059$ ), mais à celui d'HIT, dont il était un facteur prédictif indépendant retenu dans le modèle final. Le taux de plaquettes est connu pour être prédictif de la survenue d'une HIS dans plusieurs publications comme celles de Gensicke et al [11]. Nous expliquons cette disparité par le faible nombre de patient dans notre cohorte présentant une thrombopénie sévère inférieure à  $100000/\text{mm}^3$  ( $n=3$ , 0.5%) ou modérée entre  $100000/\text{mm}^3$  et  $150000/\text{mm}^3$  ( $n=29$ , 5.4%). En effet, dans notre établissement notamment, nous attendons les résultats de la numération plaquettaire pour traiter les patients suspects de thrombopénie, et contre indiquons le rt-PA en dessous de  $100000$  plaquettes/ $\text{mm}^3$  suivant les recommandations actuelles.

Autre fait notable, nous avons observé que la prise d'un antiagrégant plaquettaire était associée au risque d'HIS dans l'analyse bivariée, bien qu'elle ne figure pas dans le modèle final. Il s'agit d'une observation corroborée par de nombreuses études y compris dans une méta-analyse [4] mais remise en question par d'autres[15]. Le fait que ce facteur disparaisse après analyse multivariée pourrait s'expliquer par un facteur confondant, en effet sachant qu'un certain nombre de patients sont traités de cette sorte en prévention primaire d'une ACFA, et cette dernière étant responsable d'infarctus dont le volume lésionnel en diffusion est important. D'autres facteurs confondants peuvent cependant être la source de cette disparité entre publications.

Cependant, cette étude présente des limites car en dépit d'un recueil prospectif des patients traités par rt-PA, le recueil des données cliniques, biologiques et radiologiques se faisait majoritairement de manière rétrospective. Cela a entraîné un nombre important d'exclusion pour données manquantes ou insatisfaisantes (100/791 soit 12.6%). Ces pertes de données nous ont par ailleurs empêché d'étudier l'évolution à trois mois qui aurait pu étayer ou remettre en question notre score. Nous observons que le choix initial d'exclure les patients venant de centres non affiliés au CHU d'Amiens, justifié par la crainte d'un biais de recrutement, a été responsable d'un nombre notable d'exclusion, puisque ces centres ont fini par se tourner majoritairement vers le nôtre pour le traitement par

thrombectomie mécanique. Cet élément est le reflet de l'évolution du réseau de prise en charge des infarctus cérébraux en région Hauts-de-France depuis 2015, en lien avec la révolution que représente la thrombectomie mécanique.

Par ailleurs, la grande diversité des appareils radiologiques dans cette étude entraîne un certain degré d'hétérogénéité dans l'étude des facteurs radiologiques. Nous avons cependant entièrement relu l'ensemble des IRM avec relecture dans les cas de discordance par un neuroradiologue sénior ou une neurologue vasculaire sénior.

De plus, certains facteurs IRM (relecture du signal FLAIR, ratio du FLAIR, volume lésionnel en DWI) n'ont pu être obtenus en aveugle du critère de jugement principal, cependant ce biais de mesure est limité par le fait que les facteurs retenus (ratio de FLAIR et volume lésionnel en DWI) sont des données quantitatives et donc plus objectives. Ainsi, l'évaluation du volume lésionnel en méthode semi-automatique profite d'une concordance inter lecteur forte [40]. En outre, le logiciel MRICRON® possède des performances semblables à celles d'autres logiciels sur le marché [40].

Nous ajouterons que la diversité des protocoles de prise en charge des alertes thrombolyses nous a empêchée d'étudier un certain nombre de variables prometteuses dans la prédiction du risque hémorragique, qu'elles soient radiologiques (hyperintensité vasculaire en signal FLAIR, séquences de perfusion, ADC, injection de gadolinium) ou biologiques (ferritinémie, taux de PNN, PAI-1, fibrinogène). Cela reflète notre objectif qui était de s'intéresser à des variables dont l'obtention n'induirait pas de délai de traitement supplémentaire.

Enfin, comme dans la plupart des études portant sur l'IRM dans la prise en charge des infarctus cérébraux traités par rt-PA, il existe potentiellement un biais de recrutement, en raison de critères de gravité clinique notamment la présence de trouble de la vigilance qui pousse le praticien à préférer un examen scannographique à une imagerie IRM dans la prise en charge initiale, entraînant *de facto* l'exclusion de l'étude de cas sévères. Cependant le taux de survenue d'HIS, le taux de thrombectomie et la taille moyenne des volumes lésionnels dans cette cohorte témoignent du fait que de nombreux cas graves font partie de l'effectif.

Ce score prédictif justifierait méthodologiquement parlant de sa validation dans une cohorte *ad hoc*, ce que nous n'avons pu obtenir en raison de plusieurs facteurs : l'évolution notable en cinq ans des recommandations, de la structuration du réseau lié à l'avènement de la thrombectomie et ses conséquences en terme de recrutement, et la difficulté d'obtenir les effectifs et évènements suffisants à l'établissement du score.

On observe que malgré ses bonnes performances, notre score laisse un certain nombre de patients dont l'évolution est inattendue, et nous renvoie à notre humilité face à l'aléa thérapeutique.

## **5. Conclusion**

En conclusion, nous proposons un score prédictif d'hémorragie cérébrale symptomatique après traitement par rt-PA, basé sur deux facteurs à partir des données d'IRM, et du score NIHSS. Il a l'avantage d'être simple d'utilisation et donc compatible avec l'urgence que représente la prise en charge des infarctus cérébraux. Cependant, les limites de cette étude rejoignent celles des études antérieures et plaident pour de futures études multicentriques avec de grands effectifs. Elles devront s'intéresser au risque hémorragique mais aussi au devenir des patients, pour nous permettre d'obtenir les éléments qui soutiendront les décisions thérapeutiques futures, à l'heure où la complexité de nos décisions mais aussi le bénéfice pour nos patients augmentent.

## **6. Bibliographie**

1. T. Truelsen, M. Ekman and G. Boysen. **Cost of stroke in Europe.** *European Journal of Neurology* 2005 Jun;12(s1):78–84.
2. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group **Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke,** *N Engl J Med.* 1995 Dec 14;333(24):1581–8.
3. Nils Wahlgren, Niaz Ahmed, Antoni Dávalos, Gary A Ford, Martin Grond, Werner Hacke, et al. **Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of thrombolysis in Stroke- Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study** *Lancet* 2007 Jan;369(9558):275–82.
4. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, Sandercock P, Wardlaw J. **Risk Factors for Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis of 55 Studies.** *Stroke.* 2012 Nov;43(11):2904–9.
5. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al ; HERMES group. **Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials.** collaborators. *Lancet.* 2016
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. **Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke.** *N Engl J Med.* 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
7. Mateen FJ, Buchan AM, Hill MD. **Outcomes of Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Octogenarians Versus Nonagenarians.** *Stroke.* 2010 Aug;41(8):1833–5.
8. Godefroy O, Yaïche H, Taillia H, Bompaire F, Nédélec-Ciceri C, Bonnin C, Varvat J, et al; GRECogVASC Study Group. **Who should undergo a comprehensive cognitive assessment after a stroke? A cognitive risk score.** *Neurology* 2018 Nov 20;91(21):e1979–87.
9. Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, Codina A, Quintana M. **Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator--treated patients.** *Stroke.* 2003
10. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. **Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.** *Stroke* 2019 Dec;50(12):e344-e418.

11. Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, Hametner C, Sanne M, Zinkstok, Moulin S, et al. **Intravenous thrombolysis and platelet count.** *Neurology* 2018 Feb 20;90(8):e690-e697.
12. Maestrini I, Strbian D, Gautier S, Haapaniemi E, Moulin S, Sairanen T, et al. **Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes.** *Neurology*. 2015 Oct 20;85(16):1408–16.
13. Choi KH, Park MS, Kim JT, Nam TS, Choi SM, Kim BC, et al. **The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke.** *EJN* 2012, Apr;19(4):570-7
14. Sun X, Berthiller J, Trouillas P, Derex L, Diallo L, Hanss M. **Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis.** *JNS* 2015 Apr 15;351(1-2):109-114.
15. Tsvigoulis G, Goyal N, Kerro A, Katsanos AH, Krishnan R, Malhotra K, et al. **Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke.** *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):e1067–76.
16. Turc G, Sallem A, Moulin S, Tisserand M, Machet A, Edjlali M, et al. **Microbleed Status and 3-Month Outcome After Intravenous Thrombolysis in 717 Patients With Acute Ischemic Stroke.** *Stroke* 2015 Sep;46(9):2458-63.
17. Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, Turc G, Nolte CH, Jung S, et al. **Risk of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke and High Cerebral Microbleed Burden: A Meta-analysis.** *JAMA Neurol* 2016 Jun 1;73(6):675-83.
18. Palumbo V, Boulanger JM, Hill MD, Inzitari D, Buchan AM; CASES Investigators. **Leukoaraiosis and intracerebral hemorrhage after thrombolysis in acute stroke.** *Neurology* 2007 Mar 27;68(13):1020-4.
19. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, Shams S, von Kummer R, Pantoni L, Rost N. **Leukoaraiosis, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis.** *Stroke* 2016 Sep;47(9):2364-72.
20. Welch K.M.A., Windham J, Knight RA, Nagesh V, Hugg JW, Jacobs W, et al **A Model to Predict the Histopathology of Human Stroke Using Diffusion and T2-Weighted Magnetic Resonance Imaging** *Stroke* 1995 Nov;26(11):1983-9.
21. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. **Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications.** *The Lancet Neurology*. 2007 Mar;6(3):258–68.
22. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, Hao Q, Tournias T, Wu O, et al. **DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4-5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study.** *The Lancet Neurology*. 2011 Nov;10(11):978–86.
23. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, et al. **MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset.** *N Engl J Med*. 2018 Aug 16;379(7):611–22.
24. Galinovic I, Dicken V, Heitz J, Klein J, Puig J, Guibernau J, et al. **Homogeneous application of imaging criteria in a multicenter trial supported by investigator training: A report from the WAKE-UP study.** *European Journal of Radiology*. 2018 Jul;104:115–9.
25. Petkova M, Rodrigo S, Lamy C, Oppenheim G, Touzé E, Mas J-L, et al. **MR Imaging Helps Predict Time from Symptom Onset in Patients with Acute Stroke: Implications for Patients with Unknown Onset Time.** *Radiology*. 2010 Dec;257(3):782–92.
26. Jha R, Battey TWK, Pham L, Lorenzano S, Furie KL, Sheth KN, et al. **Fluid-Attenuated Inversion Recovery Hyperintensity Correlates With Matrix Metalloproteinase-9 Level and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke.** *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1040–5.
27. Singer OC, Kurre W, Humpich MC, Lorenz MW, Kastrup A, Liebeskind DS, et al. **Risk Assessment of Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Thrombolysis Using DWI-ASPECTS.** *Stroke*. 2009 Aug;40(8):2743–8.
28. Selim M, Fink JN, Kumar S, Caplan LR, Horkan C, Chen Y, et al. **Predictors of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: Prognostic Value of the Initial Apparent Diffusion Coefficient and Diffusion-Weighted Lesion Volume.** *Stroke*. 2002 Aug;33(8):2047–52.
29. El Nawar R, Yeung J, Labreuche J, Chadenat M-L, Duong DL, De Malherbe M, et al. **MRI-Based Predictors of Hemorrhagic Transformation in Patients With Stroke Treated by Intravenous Thrombolysis.** *Front Neurol*. 2019 Aug 27;10:897.

30. Caparros F, Kuchcinski G, Drelon A, Casolla B, Moulin S, Dequatre-Ponchelle N, et al. **Use of MRI to predict symptomatic haemorrhagic transformation after thrombolysis for cerebral ischaemia.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Apr;91(4):402–10.
31. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, Kumar S, Schlaug G, Caplan L, et al. **The HAT Score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis.** *Neurology.* 2008 Oct 28;71(18):1417–23.
32. Flint AC, Gupta R, Smith WS, Kamel H, Faigeles BS, Cullen SP, et al. **The THRIVE Score Predicts Symptomatic Intracerebral Hemorrhage after Intravenous tPA Administration in SITS-MOST.** *International Journal of Stroke.* 2014 Aug;9(6):705–10.
33. Strbian D, Engelter S, Michel P, Meretoja A, Sekoranja L, Ahlhelm FJ, et al. **Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN Score.** *Ann Neurol.* 2012 May;71(5):634–41.
34. Cappellari M, Turcato G, Forlivesi S, Zivelonghi C, Bovi P, Bonetti B, et al. **STARTING-SICH Nomogram to Predict Symptomatic Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis for Stroke.** *Stroke.* 2018 Feb;49(2):397–404.
35. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. **Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association.** *Stroke [Internet].* 2017 Dec [cited 2020 May 11];48(12).
36. Turc G, Apoil M, Naggara O, Calvet D, Lamy C, Tataru AM, et al. **Magnetic Resonance Imaging-DRAGON Score: 3-Month Outcome Prediction After Intravenous Thrombolysis for Anterior Circulation Stroke.** *Stroke.* 2013 May;44(5):1323–8.
37. Behrouz R, Masjuán-Vallejo J, Vera R, Willey JZ, Zedet M, Moulin S, et al. **Outcomes of Nonagenarians with Acute Ischemic Stroke Treated with Intravenous Thrombolytics.** *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2018 Jan;27(1):246–56.
38. The IST-3 collaborative group **The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial.** *The Lancet.* 2012 Jun;379(9834):2352–6
39. Costello CA, Campbell BCV, Perez de la Ossa N, Zheng TH, Sherwin JC, Weir L, et al. **Age over 80years is not associated with increased hemorrhagic transformation after stroke thrombolysis.** *Journal of Clinical Neuroscience.* 2012 Mar;19(3):360–3.
40. Khoury N, Dargazanli C, Zuber K, Smajda S, Bitar M, Boulouis G, et al. **Diffusion-Weighted-Imaging infarct volume measurement tools show discrepancies leading to diverging thrombectomy decisions.** *Journal of Neuroradiology.* 2020 Mar;S0150986120301280.

## **7. Annexes**

Annexe n°1: Comparaison des populations d'études traitant du même sujet

Population	Notre étude (n=536)	SITS MOST (n=6483)	El Nawar et al (n=301)	Capparos et al (n=944)
Hémorragie symptomatique (%)	8.6	7.3	6.4	5.2
Hémorragie totale (%)	17.5	14.5	17.2	27.6
Sujets masculins (%)	50.2	60.2	51.8	47.6
Age (médiane [quartiles])	73 [63 - 82]	68 [59 - 75]		
Délai de traitement (minutes)(médiane [quartile])	177 [145 - 220]	140 [115 - 165]		
Horaire connu (%)	81.7	100	79.8	84.3
ACFA (%)	25.1	23.9	20.6	15.1
Diabète (%)	16.1	16	16.6	18.3
HTA (%)	61.1	58.7	66	64.5
Antiagrégation plaquettaire (%)	35.1	29.8	39.2	39.7
NIHSS (médián [quartiles])	7 [4 - 14]	12 [8 - 17]	9 [6 - 15]	
Microhémorragies >0 (%)	27.4		24.9	13.4
Leucopathie (médiane [quartiles])	2 [1 , 2]		1 [1 - 2]	1 [1 - 1]
Score de leucopathie = 3 (%)	10		24.9	11.1
Volume de DWI (mL) (médián [quartiles])	5.2 [1.58 - 17.97]		7.7 [2.1 - 28.7]	2.01 [0.4 - 9.44]
FLAIR relecture (%)	24.9		17.9	
Thrombectomie	27.6	0	0	19.2

Légende : FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery ; HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging

Annexe n°2: Concordance inter lecteur pour l'évaluation visuelle du FLAIR dans différentes études

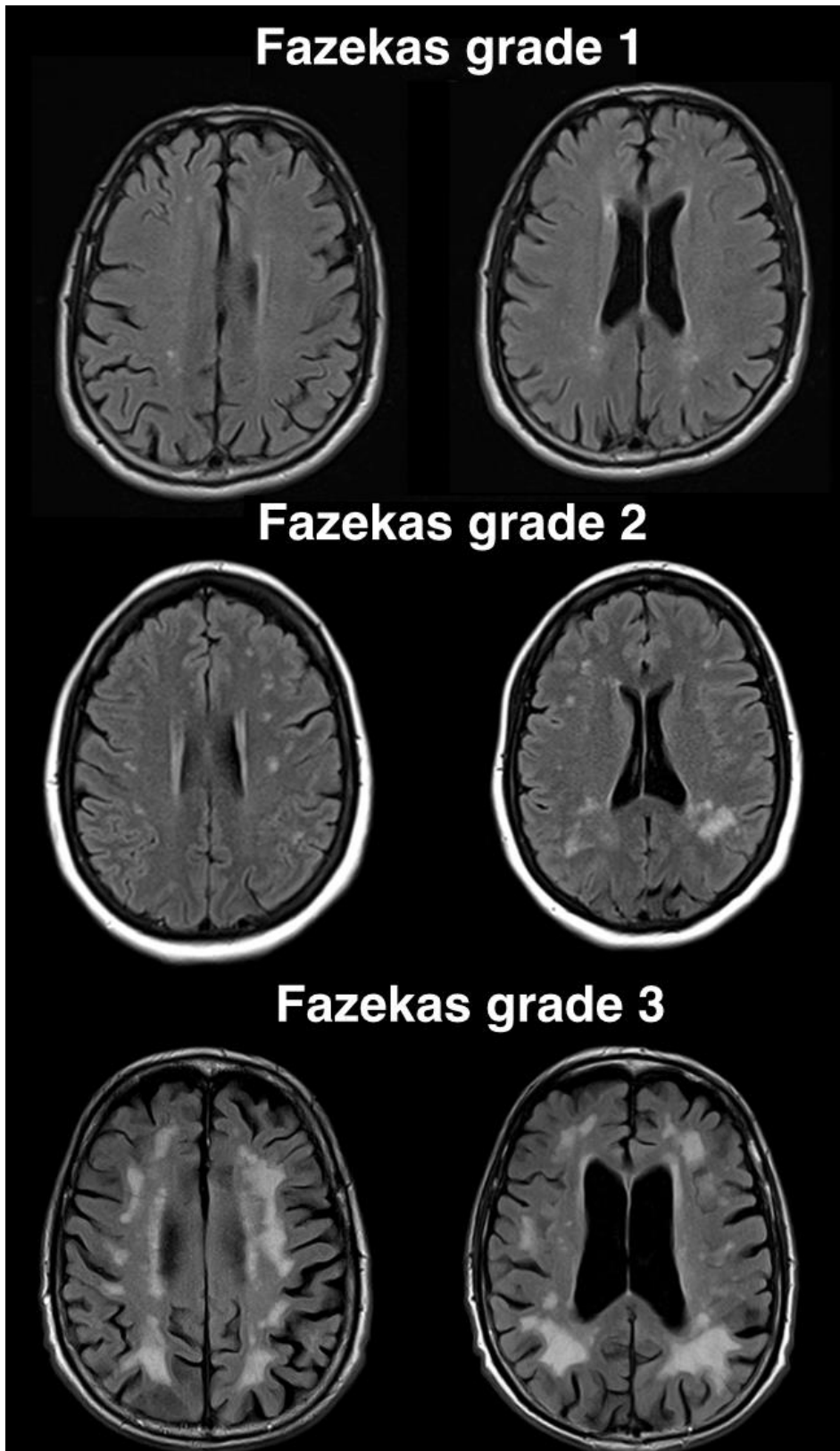
Investigateur, année	Objectif	Effectif	Nombre de lecteurs	Agrément inter lecteur (Kappa)	Se/sp
Thomalla et al, 2009	Datation < 3h	120	4	0.68	48/93
Ebinger et al, 2010	Datation < 4h30	94	2	X	46/79
Aoki et al, 2010	Datation < 4h30	389	3	0.65	74/85
Emeriau, Stroke 2013	Datation < 4h30	135	2	0,58	55/60
Thomalla et al, 2013	Datation < 4h30	543	3	0,57	62/78
WAKE UP, 2018	Efficacité rT-PA	503	460	0,6	X

Annexe n°3: Comparaison des différents scores

Score	Objectif	Acquisition radiologique	Variables	Effectif	C-statistique
HAT, 2008	HIS pronostic à 3 mois	Scanner X	NIHSS, glycémie, HAS	400	0.74
SEDAN, 2012	HIS	Scanner X	Glucose, NIHSS, Age, IVS, SBS	828	0.77
THRIVE, 2014	HIS	Scanner X	Age, NIHSS, ACFA, Diabète, HTA	6483	0.65
STARTING SICH, 2018	HIS	Scanner X	TA, délai de traitement, glycémie, antiagrégation plaquettaire, INR<1,7, IVS, SBS	15949	0.74
DRAGON, 2013	Score de Rankin à 3 mois	Scanner X	Rankin, Age, glycémie, délai de traitement, IVS, NIHSS	1319	0.84
DWI DRAGON,	Score de Rankin à 3 mois	IRM	Volume lésionnel en DWI selon la classification DWI-ASPECT	271	0.83

Légende :HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; DWI : Diffusion Weighted Imaging ; IVS infarctus visible au scanner ; SBS, signe de la trop belle sylvienne





Adapté d'un travail du Dr Bruno Di Muzio, Radiopaedia.org, rID 36927

Annexe n°5: Corrélation de l'âge avec les autres variables

r de Spearman (valeur de p)	ACFA	Diabète	HTA	AAP	NIHSS	MH	ASB	vDWI	Flair r
Age	0.306 (<0,001)	0.113 (0,009)	0.397 (<0,001)	0.287 (<0,001)	0.197 (p<0,001)	0.192 (<0,001)	0.570 (<0,001)	0.003 (0.937)	0.007 (0.864)

Légende : FLAIR r : Fluid Attenuated Inversion Recovery ratio; HTA : Hypertension Artérielle ; ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Atriale ; NIHSS : National Institute of Health Stroke Score ; vDWI : volume lésionnel en séquence Diffusion Weighted Imaging ; MH : microhémorragies ; AAP : Antiagrégant Plaquettaire ; ASB : Anomalies de Substance Blanche

## RESUME

**Introduction :** Le rt-PA et la thrombectomie mécanique ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des infarctus cérébraux (IC). Cependant le rt-PA expose à un risque d'hémorragie intracérébrale (HI) responsable de la principale cause de mortalité précoce des infarctus.

**Objectifs :** Elaboration d'un score à partir de facteurs cliniques et radiologiques indépendants et prédictifs du risque d'HI symptomatique (HIS) ou totale.

**Méthodes:** Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique des IC traités par rt-PA de 2015 à 2019 et pris en charge au CHU d'Amiens. Les données clinico-radiologiques issues d'un registre prospectif ont été analysées rétrospectivement. Les variables quantitatives statistiquement significatives en analyse bivariée ont été transformées en variables binaires en fonction du seuil optimal déterminé à partir des courbes ROC. Elles ont été intégrées dans des modèles de régression multivariée. Les coefficients du modèle final, après application de techniques de shrinkage ont été utilisées pour la construction du score prédictif.

**Résultats :** 536 patients ont été inclus sur 791, parmi lesquels 46 (8.6%) ont présenté une HIS pour un total de 94 hémorragies. En analyse multivariée seuls le NIHSS, le volume lésionnel en séquence DWI et l'analyse quantitative du FLAIR étaient significativement associés au risque d'HIS. Une valeur supérieure à 4 du score prédictif issu de ces variables avait une spécificité de 81%, une sensibilité de 77% et une aire sous la courbe de 0.83.

**Conclusion :** Cette étude argumente l'intérêt de l'IRM dans l'évaluation du risque hémorragique après traitement par rt-PA des IC, et propose un score prédictif simple et rapide.

**Mots clés :** Infarctus cérébral, thrombolyse thérapeutique, activateur tissulaire du plasminogène, hémorragie cérébrale, résultat thérapeutique, Imagerie par résonance magnétique.

## ABSTRACT

**Introduction:** The use of rt-PA and mechanical thrombectomy have revolutionized the therapeutic management of cerebral infarction (CI). However rt-PA exposes to a risk of intracerebral haemorrhage (IH) which is the main cause of early death from infarction.

**Objectives:** Development of a score based on clinical and radiological factors independent and predictive of the risk of symptomatic or total IH.

**Methods:** We present a monocentric observational study of CI treated by rt-PA from 2015 to 2019 and managed at the University Hospital of Amiens. Clinical and radiological data from a prospective registry were analysed retrospectively. The statistically significant quantitative variables in bivariate analysis were transformed into binary variables according to the optimal threshold determined from the ROCs curves. They were integrated into multivariate regression models. The coefficients of the final model, after application of shrinkage techniques were used for the construction of the predictive score.

**Results:** 791 patients were studied and 536 included, of which 46 (8.6%) presented symptomatic HI for a total of 94 haemorrhages. In multivariate analysis after bootstrap approach, only NIHSS, lesion volumes in DWI sequence and quantitative analysis of FLAIR were significantly associated with symptomatic cerebral haemorrhages. A value greater than 4 in the score derived from these variables had a specificity of 81%, a sensitivity of 77%, and an area under the curve of 0.83.

**Conclusion:** This study provides arguments in favour of MRI in the evaluation of the haemorrhagic risk after treatment with rt-PA of IS, and proposes a simple and rapid predictive score.

**Keywords :** Cerebral infarction, therapeutic thrombolysis, tissue activator of plasminogen, cerebral hemorrhage, therapeutic result, Magnetic resonance imaging.