



**HAL**  
open science

# Facteurs associés au passage de chélates de gadolinium dans le corps vitré chez des patients avec et sans accident vasculaire cérébral ischémique

Chloé Galmiche

► **To cite this version:**

Chloé Galmiche. Facteurs associés au passage de chélates de gadolinium dans le corps vitré chez des patients avec et sans accident vasculaire cérébral ischémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02974861

**HAL Id: dumas-02974861**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02974861v1>**

Submitted on 22 Oct 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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n° 3093

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 18 septembre 2020 à Bordeaux

Par Chloé GALMICHE

Née le 24-08-1991

**FACTEURS ASSOCIES AU PASSAGE DE CHELATES DE GADOLINIUM  
DANS LE CORPS VITRE CHEZ DES PATIENTS AVEC ET SANS ACCIDENT  
VASCULAIRE CEREBRAL ISCHEMIQUE**

Sous la direction de Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET	Président
Monsieur le Professeur Cédric SCHWEITZER	Rapporteur
Madame le Professeur Stéphanie DEBETTE	Examineur
Monsieur le Professeur Igor SIBON	Examineur
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS	Directeur

## **REMERCIEMENTS**

**Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse,  
Monsieur le Professeur Thomas TOURDIAS,**

Tu m'as fait un très grand honneur en acceptant de diriger cette thèse.

Je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée tout au long de ce travail, et aussi pour ton soutien constant depuis mon passage dans le service.

Ta patience et ta disponibilité sont sans faille, même lorsque tu es sollicité de toutes parts !

Je te remercie également pour toutes les connaissances que tu m'as transmises en neuroradiologie, et que tu me transmets encore.

Enfin, je tiens sincèrement à te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi au cours de ces dernières années, et notamment pour mon année-recherche, qui a grandement participé à mon enrichissement professionnel et personnel.

Sois assuré de ma gratitude et de mon plus profond respect.

**Au Président du Jury,**

**Monsieur le Professeur Vincent DOUSSET,**

Vous m'avez fait un très grand honneur en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Lors de mon passage dans votre service, j'ai pu bénéficier de la richesse de vos enseignements et de vos qualités pédagogiques.

Vous m'avez transmis avec passion votre savoir en neuroradiologie, et avez considérablement contribué à mon choix d'orientation professionnelle.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

**Aux membres de mon jury,**

**Monsieur le Professeur Cédric SCHWEITZER,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteur et d'apporter votre expertise dans le domaine de la neuro-ophtalmologie.

Soyez assuré de mon profond respect.

**Madame le Professeur Stéphanie DEBETTE,**

C'est un honneur de te compter parmi mes juges et de bénéficier de ton expertise dans la maladie des petits vaisseaux.

J'ai eu le privilège de travailler dans ton équipe pendant 6 mois, et je te remercie de m'avoir fait découvrir les recherches que tu mènes avec passion sur les maladies neurodégénératives.

Que ce travail soit l'expression de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Igor SIBON,**

Vous m'avez fait l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je tiens à vous remercier de nous faire partager vos connaissances et votre expérience en neurologie, que ce soit lors des réunions de neuroradiologie ou en garde.

Soyez assuré de mon profond respect.

**A mes amies et amis, partout en France**

**Je vous remercie pour toutes ces années passées à vos côtés !**

**Jeanne** (bientôt 15 ans !), **Aurélie** (Patate la consoeur, je te souhaite un bel épanouissement avec tous ces petits enfants !), **Kristen** (« la vie en Vosges » pour toujours !), **Coline et Vincent** (Coco câline, la région ne vous tente pas ?), **Marie et Aurélien** (on attend avec impatience notre pied-à-terre à Annecy !), **Clothilde** (ma binôme de P1, tu vas t’amuser avec ces rugbymans !).

**Rachel et Ben** (alors Bordeaux ou Périgueux ? ☺), **Anne-Sophie et Guillaume** (et au mölkky !), **Justine et Lucas** (les « voisins » et copains de surf !), **Charlène et Kayvan** (que 2 heures de route !), **Marion** (bientôt ton tour !)

**Marion et Thomas**, sans oublier **Gin et Spin Echo**, parce que les connexions Nord / Nord-Est ne s’arrêteront jamais ! On vous attend de pied ferme à Bordeaux. Vous nous manquez !

**Tintin** (mi-messin mi-bordelais, un jour il faudra prendre la bonne décision !), **Sélia et JB** (oups, les doucettes sont restées à Petit-Bourg ☺), **Carina et Pierre** (du vin, une bonne playlist et c’est parti !), **Juliette et Brice** (le Camensac 90, c’est maintenant ! et vive la France !), **Pauline et Nico** (le nouvel an avec vous, forever !), **Mathilde et Alex** (parce que les pauses musicales s’imposent et nous font du bien), **Nell et Pierre** (le Vignemale avec vous, easy ! Affaire à suivre...)

Je remercie mes anciens co-internes, avec lesquels j’ai passé de très bons moments !

**Romane, Eva, Juliette, Arthur, Pierre, Godefroy, Nico, Maxime Cazayus & Maxime Sitbon, Sibylle, Claire, Thomas, Élise, Benjamin, Julie, Mario, Alexis.**



Je remercie mes chefs, les radiologues-séniors ainsi que les manipulateurs radio que j'ai rencontrés tout au long de mon internat. Vous m'avez appris tout ce que je sais aujourd'hui.

**François FPP, Anne-Sophie, Morgan, Paul, Antoine, Patrice, Gaultier, Xavier, Sandrine, Jérôme, Fanny, Pierre-Antoine, Amélie, Mounir, Yann, Pierre Bessou, Claire Fournier, Marion Havez, Lydie, Jeannette, Sophie Missonnier, Delphine Gaye, Nora Frulio, Cécile Salut, Arnaud Hocquelet et Thomas Giraudmaillet.**

**Thomas et Vincent**, merci pour votre sympathie et votre bonne humeur, même lorsque mes picc-lines duraient une heure !

**Patrick**, merci pour ta gentillesse et tes conseils avisés en vin ☺

Merci à l'équipe de Bergonié, j'ai passé un excellent stage avec vous : **Xavier, Jean, Vitto, Michèle, Martine et les manipulateurs.**

Merci aux **Professeur Grenier, Professeur Chateil, Professeur Trillaud et Professeur Hauger**, pour tous vos enseignements en imagerie.

Merci au **Professeur François Cornelis** de m'avoir plongée dans la recherche dès mon premier semestre, et pour ma participation inoubliable au congrès de l'ECR à Vienne !

Merci au **Professeur Denis Régent**, c'est un honneur et une fierté d'avoir bénéficié de vos enseignements pendant mon externat à Nancy.

Merci à **Marie-Gabrielle**, j'ai appris énormément au cours de mon semestre avec toi, je te souhaite plein de réussite et de bonheur pour la suite de ta carrière !

Merci à **Bertrand** pour ta contribution à ce travail !

**Aux étudiants du master IBM à Paris : Marianne, David, Joseph, Marie, Solène, Paul, Côme, Francisco, Lucia, Aloyse, Marion**, à nos petites victoires en maths et en physique, et à notre grande victoire sur le distributeur !

**A mes proches,**

**Aux parents de Vincent,**

Merci pour vos encouragements et pour tous ces très bons moments (toujours trop courts) passés avec vous. Nous nous verrons plus souvent dans peu de temps !

**A Emilie et Cyril,**

Merci pour votre soutien et vos encouragements durant toutes mes années de médecine ! Je suis arrivée au bout, enfin presque !

**A mes parents,**

Merci pour votre soutien constant, votre attention et vos encouragements depuis mon plus jeune âge. Vous avez toujours fait en sorte que je ne manque de rien, et m'avez transmis vos valeurs : la persévérance, le travail et le respect. Je ne serai sûrement pas arrivée là sans vous. Je vous dédie cette thèse.

**A Vincent,**

De tout mon cœur.

Merci pour ta patience, ton soutien permanent, l'écoute dont tu fais preuve au quotidien et tes conseils (bien que parfois extrêmes 😊 !)

Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes depuis toutes ces années.

Le meilleur est encore à venir !

## TABLE DES MATIERES

<b>A. INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
I. Anatomie générale de l'œil.....	16
1. Le vitré .....	17
2. La rétine .....	17
3. L'humeur aqueuse .....	19
II. Les barrières hémato-oculaires.....	21
1. La barrière hémato-rétinienne.....	22
2. La barrière hémato-aqueuse.....	27
II. Produits de contraste à base de gadolinium.....	30
1. Produits de contraste linéaires et macrocycliques .....	30
2. Mécanisme d'action des produits de contraste.....	33
3. Visibilité de l'agent de contraste sur la séquence T2- Fluid-Attenuated Inversion Recovery (T2- FLAIR).....	34
<b>B. ETUDE .....</b>	<b>36</b>
I. Cohorte .....	36
II. Objectifs .....	36
III. Article.....	37
IV. Tables.....	53
V. Figures .....	56
VI. Appendix.....	59
<b>C. DISCUSSION SUPPLEMENTAIRE .....</b>	<b>64</b>
I. Associations significatives au signe GLOS .....	64
1. Association au score de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (SVD score) .....	64
2. Association au score NIHSS .....	67
3. Association avec le tabac .....	67
II. Hypothèses concernant le mécanisme d'entrée du gadolinium dans le vitré .....	69
1. Par la voie vasculaire.....	69
2. Par le système « glymphatique oculaire » .....	70
III. Hypothèse concernant les GLOS asymétriques et unilatéraux .....	73
IV. Hypersignal T2 - FLAIR du vitré .....	73

V. Existe-t-il une relation entre l'intensité de l'hypersignal dans le vitré et le temps écoulé après l'injection du produit de contraste ?.....	74
VI. Conséquences potentielles du gadolinium dans le vitré .....	76
VII. Limites de l'étude .....	76
<b>D. CONCLUSION .....</b>	<b>78</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>79</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>90</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADC</b>	Coefficient Apparent de Diffusion
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>GLOS</b>	Gadolinium Leakage in Ocular Structures
<b>FLAIR</b>	Fluid-Attenuated Inversion Recovery
<b>HTA</b>	Hypertension Artérielle
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LCS</b>	Liquide Cérébro-Spinal
<b>OCT</b>	Tomographie en Cohérence Optique
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>SVD</b>	Small Vessel Disease
<b>VEGF</b>	Vascular Endothelial Growth Factor
<b>WMH</b>	White Matter Hyperintensities

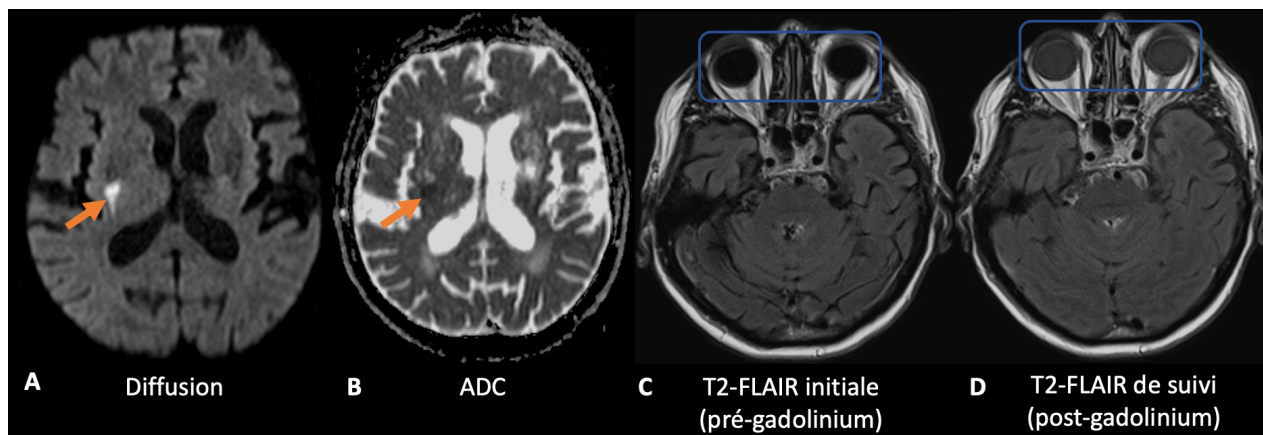
## A. INTRODUCTION

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) cérébrale est l'examen d'imagerie à privilégier lors de la suspicion d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique (1). Dans ce contexte, les patients bénéficient d'une imagerie de diffusion associée à la carte du Coefficient Apparent de Diffusion (ADC), de séquences T2-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) et T2 en écho de gradient, ainsi que d'une imagerie vasculaire réalisée le plus souvent après injection d'un produit de contraste (angiographie par résonance magnétique +/- séquence de perfusion cérébrale). Ces séquences permettent de confirmer la suspicion clinique, de dater lorsque cela est possible l'ancienneté de l'ischémie, de rechercher un remaniement hémorragique (2) et une éventuelle étiologie à l'AVC, notamment une sténose ou une occlusion artérielle des troncs supra-aortiques (3). La séquence de perfusion permet quant à elle, d'apprécier l'étendue de la pénombre ischémique, ce qui peut influencer la prise en charge thérapeutique (4,5).

Dans la plupart des cas et notamment après une thrombolyse intra-veineuse et/ou une thrombectomie mécanique, une IRM de contrôle sans injection de produit de contraste est réalisée le lendemain. Cette imagerie de contrôle a pour objectifs d'évaluer le volume ischémique final, de rechercher une éventuelle transformation hémorragique (6) et de s'assurer de la reperméabilisation artérielle en cas d'occlusion vasculaire initiale.

C'est dans ce contexte que nous pouvons observer chez certains patients, l'apparition d'un hypersignal au sein des corps vitrés sur la séquence T2-FLAIR de contrôle, qui serait en lien avec la présence de chélates de gadolinium, administrés pour l'exploration des vaisseaux et/ou pour la perfusion cérébrale lors de l'IRM initiale (**figure 1**). Ce phénomène a été décrit en 2018 sous le terme de « **Gadolinium Leakage in Ocular Structures** » (**GLOS**) (7) et a été rapporté chez des patients victimes d'un AVC ischémique (7–9).

Dans cette première description, les auteurs (7) supposent que l'ischémie cérébrale, connue pour provoquer une ouverture de la barrière hémato-encéphalique, pourrait avoir un effet similaire mais à distance sur la barrière hémato-rétinienne, à l'origine du signe GLOS. Toutefois, le GLOS a aussi été observé dans des petites séries de patients en dehors de tout contexte ischémique (10,11) et dans certaines pathologies ophtalmologiques (12–14). Les mécanismes à l'origine de ce passage de gadolinium dans le vitré restent mal compris, et les liens entre ce signe et l'AVC (ou d'autre contexte) ne sont pas élucidés.



**Figure 1 : Illustration d'un cas de passage de chélate de gadolinium dans le vitré (Gadolinium Leakage in Ocular Structures - GLOS).**

L'IRM montre un infarctus lenticulaire droit en restriction de diffusion chez un patient de 76 ans (flèches oranges, **A et B**). Comparativement à la séquence T2-FLAIR réalisée avant injection de produit de contraste (**C**), on note sur l'IRM de suivi l'apparition d'un hypersignal bilatéral dans les corps vitrés en lien avec un passage de chélate de gadolinium au sein de ces structures (**D**).

Depuis leur mise en circulation en 1988, les chélate de gadolinium sont utilisés comme produit de contraste en IRM et administrés aux patients de façon quotidienne. Toutefois en 2017, l'Agence Européenne des Médicaments a émis des recommandations concernant leur usage (15). En effet, au cours de ces dix dernières années, de nombreuses publications ont apporté des preuves de l'existence d'une rétention de gadolinium au sein de plusieurs organes (cerveau, os, foie) (16,17) mais aussi dans la peau, à l'origine de la fibrose systémique néphrogénique (18). Dès lors, certains agents de contraste ont été retirés du marché en France (15).

Dans ce contexte de rétention dans l'organisme d'un métal lourd tel que le gadolinium, le signe « GLOS » a suscité notre intérêt, puisqu'il témoigne d'un transit de gadolinium au contact de la rétine, ce qui soulève des interrogations quant à la possible toxicité voire rétention rétinienne.

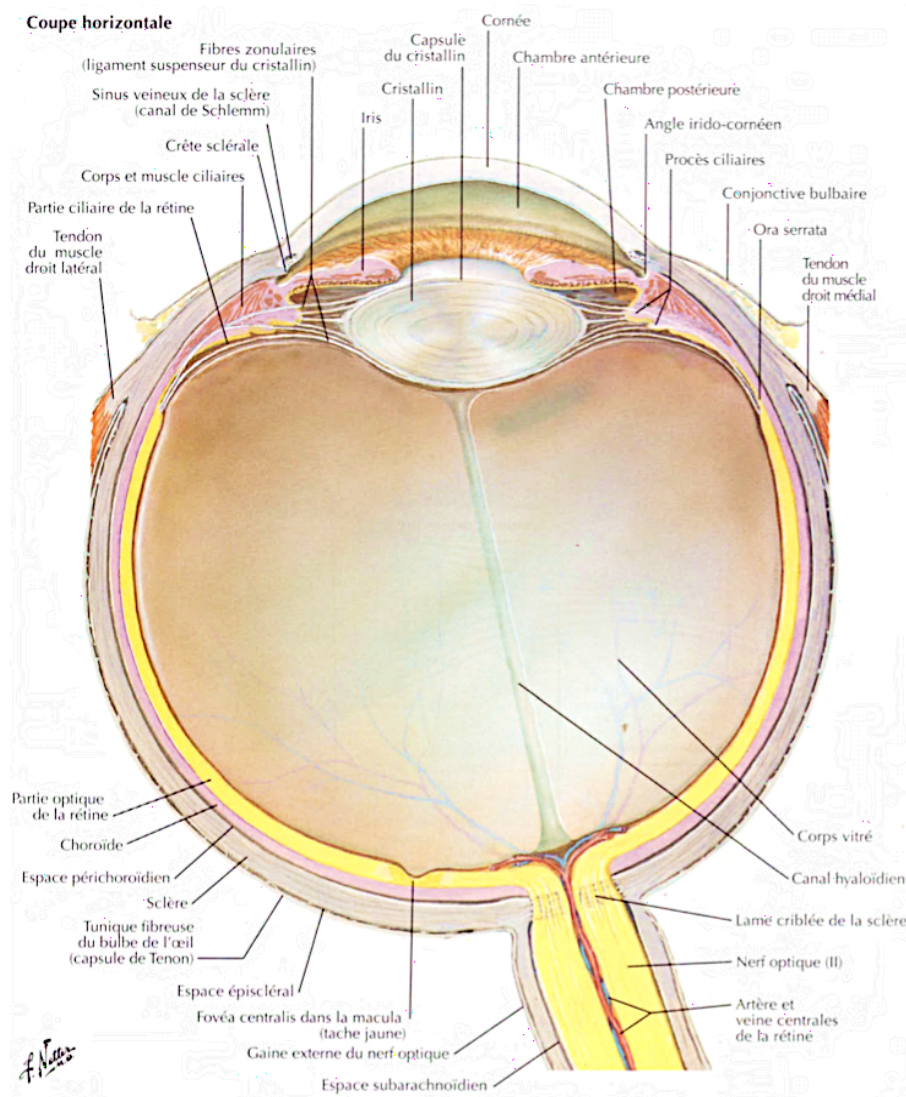
Ce travail a pour but de mieux comprendre les facteurs qui contribuent à ce signe ainsi que son mécanisme physiopathologique. Nous exposerons dans un premier temps des notions sur l'anatomie de l'œil, sur la physiologie des fluides intra-oculaires et sur les barrières hémato-oculaires. Dans un second temps, nous aborderons des notions générales sur les produits de contraste à base de gadolinium. Nous présenterons ensuite l'étude rétrospective que nous avons menée au CHU de Bordeaux. Nous terminerons sur une discussion supplémentaire concernant quelques points non abordés en détail dans la discussion de l'article.



## I. Anatomie générale de l'œil

Le globe oculaire est divisé en deux parties (**figure 2**) :

- le segment antérieur de l'œil, qui comprend la cornée, l'iris, le cristallin, les corps ciliaires, la chambre antérieure et la chambre postérieure;
- le segment postérieur de l'œil, qui comprend le vitré, la rétine, la choroïde et la sclérotique.



**Figure 2 : Schéma du globe oculaire.**

*Le vitré appartient au segment postérieur de l'œil.*

*D'après Netter.*

## 1. Le vitré

Le vitré, également appelé corps vitré ou humeur vitrée, est un gel transparent avasculaire composé majoritairement d'eau, de fibres de collagène et d'acide hyaluronique (19). Il appartient au segment postérieur de l'œil, accolé à la face postérieure du cristallin en avant et au contact de la rétine en arrière (20) (**figure 2**). Il occupe plus de 80% du volume du globe oculaire et a pour rôle principal le maintien de sa forme.

En raison de son caractère avasculaire, il reçoit des éléments nutritifs provenant d'une part de la vascularisation rétinienne, et d'autre part de l'humeur aqueuse de la chambre postérieure (notamment pour le glucose, les acides aminés et le sodium) (21,22). Son drainage s'effectue vers la circulation choroïdienne, en traversant l'espace extracellulaire de la rétine <sup>1</sup> (22). Il n'existe pas de barrière à la diffusion des molécules entre la chambre postérieure et le vitré, ni entre le vitré et l'espace extracellulaire de la rétine (22,23).

Le vitré ne se renouvelle pas, mais sa composition peut se modifier progressivement avec l'âge (24). Il peut alors être le siège d'une liquéfaction avec la formation de poches liquidiennes (phénomène de synchisis), d'un affaissement (synérèse), et un décollement du vitré à sa partie postérieure peut apparaître suite à ces modifications structurelles (19).

## 2. La rétine

La rétine, l'encéphale et la moelle épinière sont issus de la même structure embryologique, le neuroderme, qui provient lui-même de l'ectoderme, l'un des trois feuilletts embryonnaires (25).

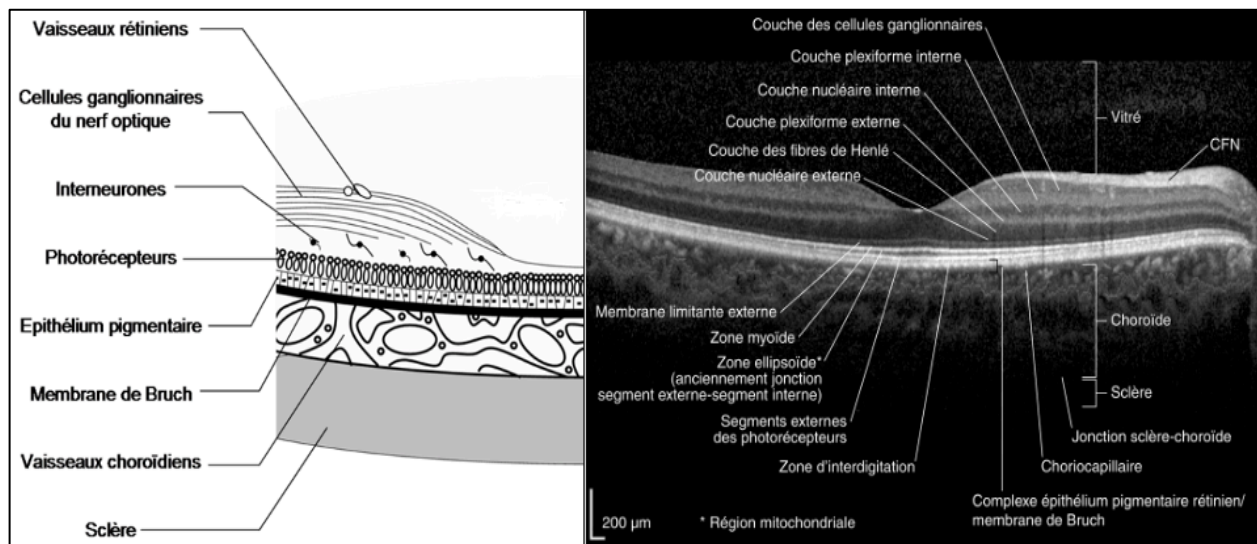
---

<sup>1</sup> Les métabolites du vitré rejoignent les capillaires fenêtrés choroïdiens pour être éliminés, après avoir traversé la membrane limitante interne (couche la plus interne de la rétine) et l'espace extra-cellulaire de la rétine.

La rétine est constituée de dix couches cellulaires <sup>2</sup>, et comprend notamment une couche de cellules ganglionnaires, neurones spécialisés dont les axones forment le nerf optique (26) (**figure 3**). La rétine est donc une structure du système nerveux central.

Son apport vasculaire est double: d'une part, l'artère centrale de la rétine et les capillaires qui en sont issus vascularisent les deux tiers internes de la rétine; d'autre part, les vaisseaux choroïdiens vascularisent le tiers externe de la rétine (couches des photorécepteurs et épithélium pigmentaire) (20). L'ensemble de la vascularisation provient de l'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne.

Les solutés et fluides qui entrent dans la rétine peuvent donc provenir soit de la circulation rétinienne, soit de la circulation choroïdienne. Son drainage s'effectue, comme pour le vitré, vers la circulation choroïdienne constituée de capillaires fenêtrés (27).



**Figure 3 : Organisation en couches de la rétine et correspondance en Tomographie en Cohérence Optique (technique non invasive d'imagerie en coupes de la rétine).**

D'après le Rapport de la Société Française d'Ophtalmologie SFO, Rétine et Vitré, 2018 (20).

<sup>2</sup> Couches rétinienne, de la plus externe à la plus interne : épithélium pigmentaire, photorécepteurs, membrane limitante externe, couche nucléaire externe, couche plexiforme externe, couche nucléaire interne, couche plexiforme interne, couche des cellules ganglionnaires, couche des fibres nerveuses, membrane limitante interne.

### 3. L'humeur aqueuse

Dans un souci d'exhaustivité sur la description des liquides intra-oculaires, nous abordons dans ce paragraphe quelques notions concernant l'humeur aqueuse, bien que le passage de chélates de gadolinium que nous avons étudié s'effectue au sein du corps vitré (segment postérieur).

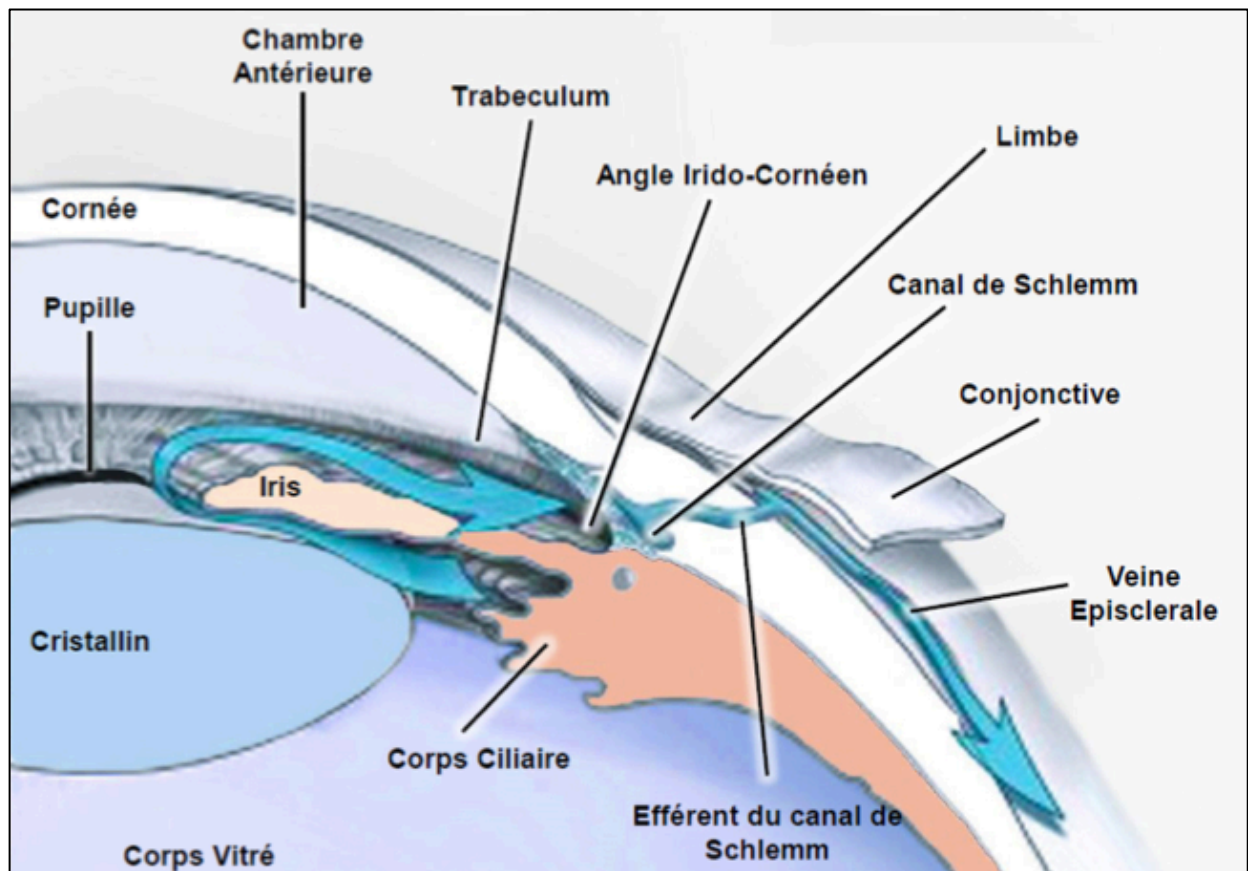
Dans le segment antérieur de l'œil, les chambres antérieure et postérieure, situées de part et d'autre de l'iris, contiennent l'humeur aqueuse. Ce liquide joue un rôle important dans la régulation de la pression intraoculaire (25). A la différence du vitré qui est un gel non renouvelé, l'humeur aqueuse est renouvelée toutes les deux à trois heures (25).

L'épithélium qui revêt les processus ciliaires (cf. paragraphe ci-dessous sur la barrière hémato-aqueuse) sécrète l'humeur aqueuse à partir de la circulation sanguine par trois mécanismes :

- ◆ par diffusion pour les substances lipophiles,
- ◆ par ultrafiltration pour l'eau et les substances hydrosolubles,
- ◆ par sécrétion active, notamment pour les acides aminés, l'acide ascorbique, les cations et anions (28).

Une fois produite, l'humeur aqueuse est excrétée vers la chambre postérieure puis se dirige vers la chambre antérieure en passant à travers la pupille, qui permet le maintien d'un flux unidirectionnel (**figure 4**). Son élimination se fait majoritairement par voie trabéculaire dans le canal de Schlemm de l'angle irido-cornéen (drainage conventionnel), et de façon mineure entre les fibres des muscles ciliaires (drainage non conventionnel ou uvéo-scléral) (29).

L'humeur aqueuse est pauvre en protéines (concentration deux cents fois plus faible comparativement au plasma), mais est très riche en acide ascorbique ce qui lui confère un rôle de protection contre les dommages oxydatifs liés à la lumière (28).



**Figure 4 : Circulation de l'humeur aqueuse dans le segment antérieur de l'œil.**

*L'humeur aqueuse, produite par les processus des corps ciliaires, est excrétée vers la chambre postérieure, puis passe dans la chambre antérieure à travers la pupille. Le drainage s'effectue par le canal de Schlemm dans l'angle irido-cornéen pour rejoindre ensuite la circulation veineuse. D'après Sentis et al., Le glaucome du sujet âgé, 2015 (30).*

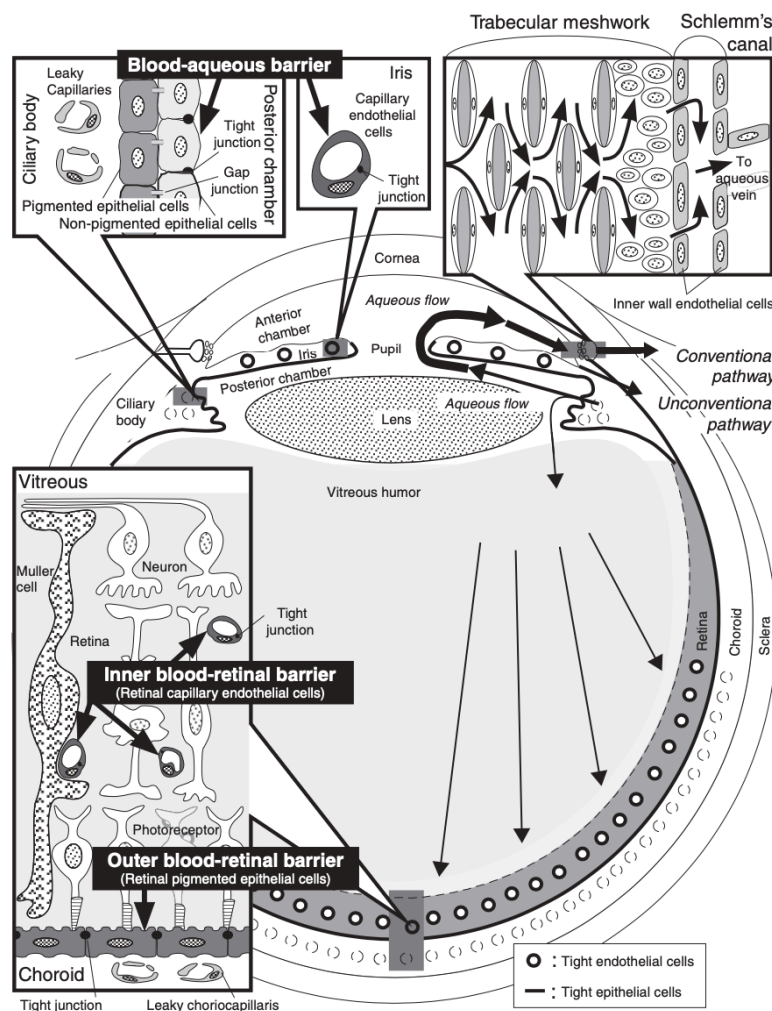
## II. Les barrières hémato-oculaires

Les barrières hémato-oculaires sont au nombre de deux et font obstacle au passage des éléments potentiellement toxiques de la circulation sanguine vers les structures oculaires.

Dans le segment postérieur, la **barrière hémato-rétinienne** protège la rétine et le vitré.

Dans le segment antérieur, la **barrière hémato-aqueuse** protège les chambres antérieure et postérieure.

La **figure 5** ci-dessous illustre les localisations de ces deux barrières, qui vont être détaillées dans les paragraphes suivants.



**Figure 5 : Localisation des barrières hémato-oculaires (hémato-rétinienne et hémato-aqueuse)**  
 D'après Tomi et Hosoya, *The role of blood-ocular barrier transporters in retinal drug disposition*, 2010 (29).

## 1. La barrière hémato-rétinienne

C'est à partir de 1913 que le concept de barrière hémato-rétinienne apparaît, grâce aux travaux de Schnaudigel, puis de Palm en 1947 (31). Dans leurs expériences, ils constatent que l'injection intraveineuse de bleu de tryptan entraîne une coloration de tous les organes du lapin, à l'exception du cerveau et de la rétine (31).

La barrière hémato-rétinienne régule de façon très sélective le passage des fluides et des solutés vers la rétine et le vitré, afin de garantir l'homéostasie rétinienne indispensable à la fonction visuelle (22). Comme nous l'avons vu précédemment, la rétine a deux apports vasculaires et peut ainsi être séparée en deux constituants : la barrière hémato-rétinienne interne et la barrière hémato-rétinienne externe.

### a. La barrière hémato-rétinienne interne

La barrière hémato-rétinienne interne sépare la lumière vasculaire des capillaires rétiens du tissu rétinien, et est constituée par les cellules endothéliales de ces capillaires, entourées par des péricytes, des pieds astrocytaires et des cellules de Müller <sup>3</sup> (ces deux derniers types cellulaires étant des cellules gliales) (22). Cette constitution anatomique est similaire à celle de la barrière hémato-encéphalique (hormis la cellule de Müller, spécifique au tissu rétinien) (32). Le terme d'« unité neurovasculaire » est souvent utilisé pour parler de ces cellules qui fonctionnent en étroite collaboration (33).

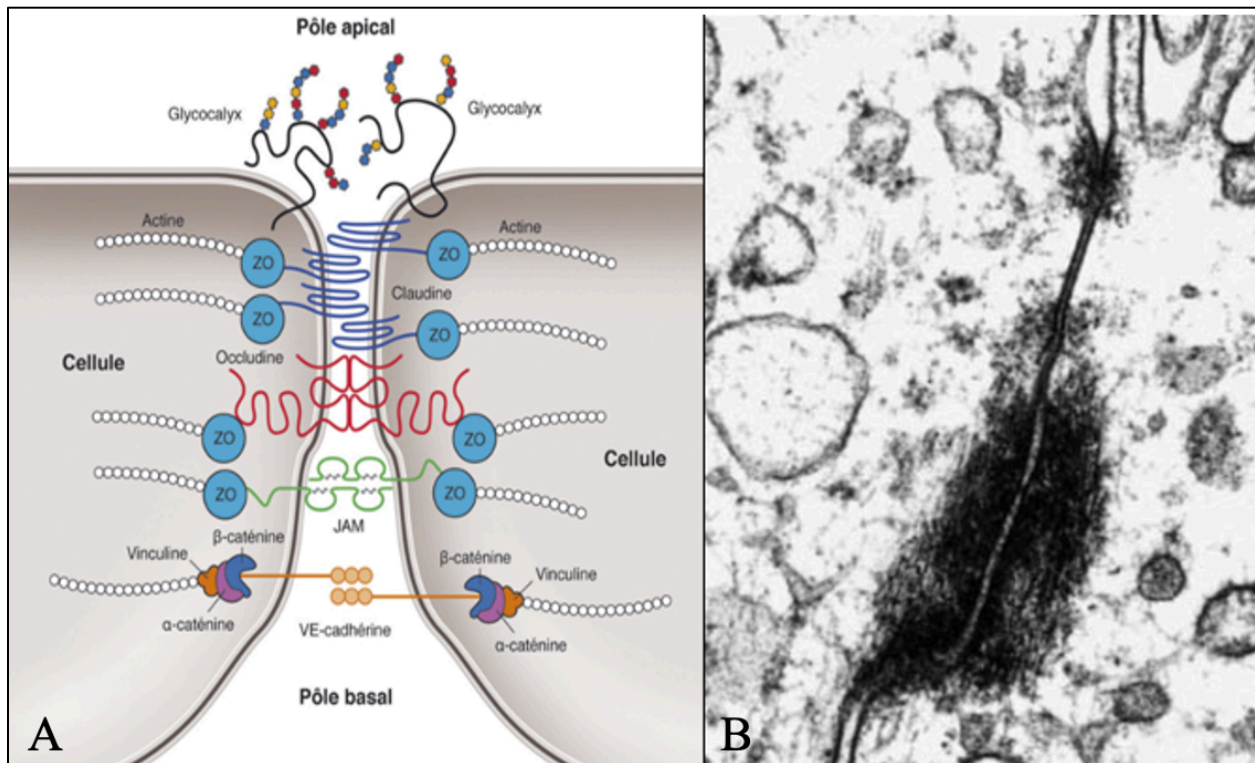
L'étanchéité de la barrière hémato-rétinienne interne est assurée par un ensemble de protéines transmembranaires situées entre les cellules endothéliales, constituant de véritables jonctions intercellulaires. On parle de jonctions serrées au pôle apical de la cellule et de jonctions adhérentes au pôle basal (**figure 6**).

---

<sup>3</sup> La cellule de Müller est une cellule gliale rétinienne de forme allongée, dont le noyau est situé dans la couche nucléaire interne et dont les expansions s'étendent dans toute l'épaisseur de la rétine.

Ces protéines transmembranaires sont reliées au cytosquelette des cellules, et notamment à l'actine, par le biais de protéines intracellulaires, appelées les zonula occludens.

Toutes ces protéines jouent un rôle important dans la cohésion cellulaire ainsi que dans la régulation des passages intercellulaires (32). Une diminution de leur nombre et toute modification de leur localisation ou de leur structure (par phosphorylation par exemple) entraîne une perméabilité anormale de la barrière (34).



**Figure 6 : Schéma représentant les jonctions serrées et adhérentes entre deux cellules endothéliales de la barrière hémato-rétinienne interne (A). Image de microscopie électronique à un grossissement x 20 000 de ces jonctions intercellulaires (B).**

Les claudines, occludines et molécules d'adhésion jonctionnelles (JAM) sont des protéines des jonctions serrées au pôle apical. VE-cadhérine,  $\alpha$ -caténine et  $\beta$ -caténine sont des protéines des jonctions adhérentes au pôle basal.

(A) D'après le Rapport de la Société Française d'Ophthalmologie SFO, Œdèmes maculaires, 2016 (27).

(B) D'après Patte et al., Barrières Hémato-oculaires, 2006 (21).



### **b. La barrière hémato-rétinienne externe**

La barrière hémato-rétinienne externe sépare les capillaires choroïdiens d'une part des couches externes de la rétine d'autre part (22). La membrane de Bruch (lame basale) et l'épithélium pigmentaire rétinien (couche la plus externe de la rétine qui repose sur cette membrane) sont les deux constituants de cette barrière (**figure 3**). Les cellules de l'épithélium pigmentaire sont également pourvues de jonctions serrées (35).

### **c. Echanges au travers de la barrière hémato-rétinienne**

Bien que le terme de « barrière » soit utilisé, le terme de « perméabilité sélective » semble plus adapté puisque cette interface hémato-rétinienne permet et régule le passage de nutriments nécessaires au fonctionnement vitréo-rétinien. Deux types de passages sont possibles: intercellulaire et transcellulaire.

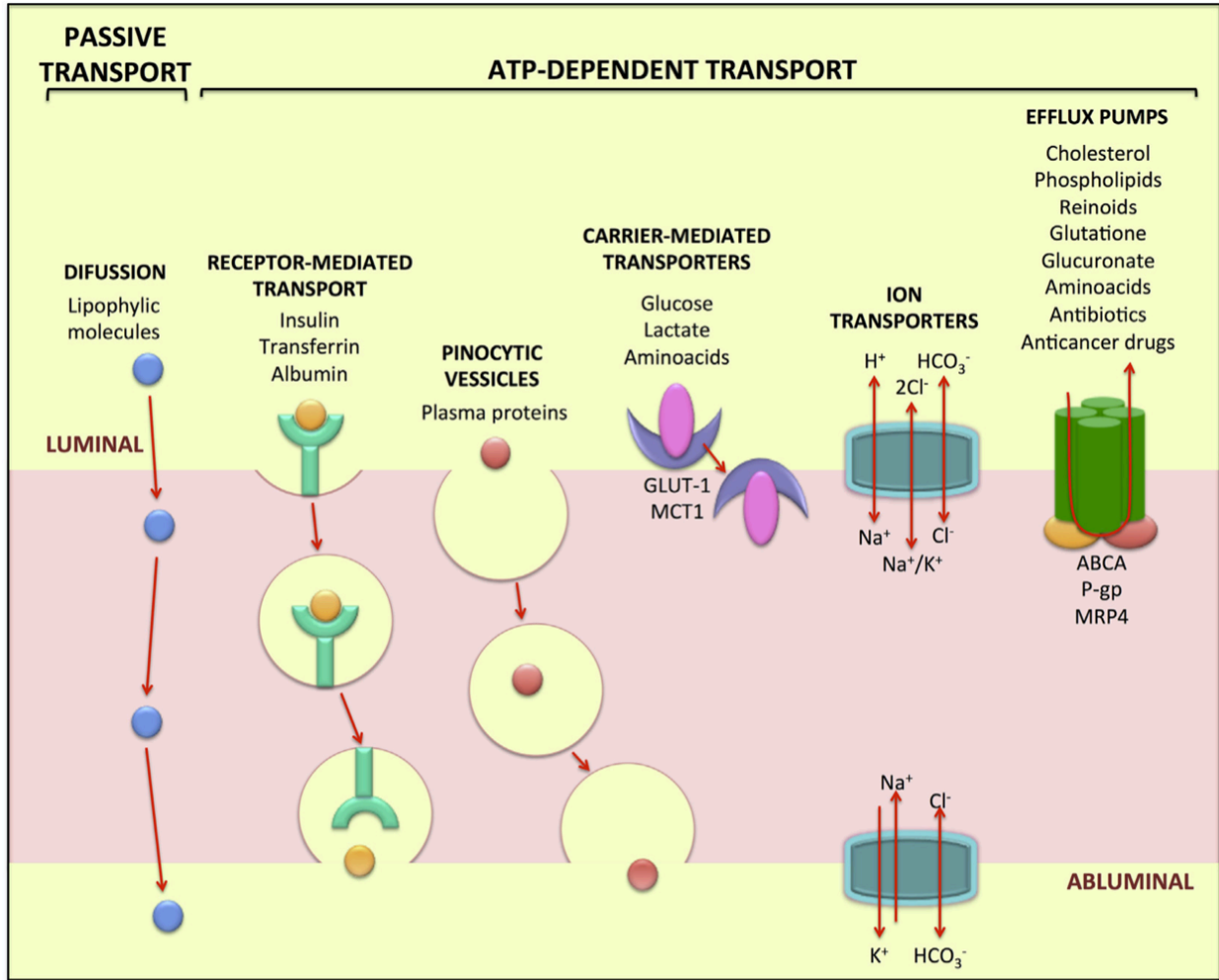
Le passage intercellulaire est extrêmement restreint par la présence des jonctions serrées et adhérentes (32).

Le passage transcellulaire peut se faire de façon :

- ◆ passive, par diffusion libre : c'est le cas des petites molécules lipophiles qui peuvent traverser la bicouche lipidique des membranes cellulaires,
- ◆ active, nécessitant de l'énergie sous forme d'Adénosine Triphosphate (ATP) : c'est le cas des transporteurs d'ions, des transporteurs spécifiques (glucose, acides aminés, lactate par exemple) et des vésicules d'endocytose <sup>4</sup> pour le transport non spécifique de protéines plasmatiques ou de molécules liées à leurs récepteurs (insuline par exemple) (32). La **figure 7** illustre ces différents moyens de transport, qui sont toutefois peu nombreux au niveau de la barrière hémato-rétinienne (32).

---

<sup>4</sup> Invagination de la membrane cellulaire avec création d'une vésicule de transport.



**Figure 7 :** Illustration des différents mécanismes de transport transcellulaire au niveau de la barrière hémato-rétinienne.

Le transport passif concerne les petites molécules lipophiles.

Le transport actif se fait grâce à des transporteurs spécifiques ou des vésicules d'endocytose.

D'après Diaz-Coranguéz, *The inner blood-retinal barrier : cellular basis and development*, 2017 (32).

#### d. Situations de rupture de la barrière hémato-rétinienne

De nombreux facteurs diffusibles, comme les cytokines pro-inflammatoires  $\text{TNF-}\alpha$  (Tumor Necrosis Factor- $\alpha$ ) et l'interleukine- $1\beta$ , ou encore le facteur de croissance VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) peuvent conduire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne (34), en agissant par le biais de plusieurs mécanismes.

Le VEGF par exemple, est capable d'induire des modifications morphologiques et fonctionnelles des protéines des jonctions serrées (par phosphorylation (21) ou diminution de leurs expressions (36)) et d'augmenter le transport par endocytose (34). Dans ce contexte, des molécules sanguines habituellement bloquées par la barrière hémato-rétinienne, peuvent alors franchir cette barrière et diffuser dans l'espace extracellulaire de la rétine puis dans le vitré (rappelons qu'il n'existe pas de barrière à la diffusion des molécules entre la rétine et le vitré <sup>5</sup>) (21,37).

En condition physiologique, le Gadolinium-DTPA <sup>6</sup>, dont le poids moléculaire se situe entre 500 et 700 Daltons (38), ne franchit ni la barrière hémato-rétinienne (21) ni la barrière hémato-encéphalique (39). En effet, sa taille et son caractère hydrophile ne lui permettent pas de franchir la bicouche lipidique des membranes cellulaires par diffusion simple (40). Ainsi, une altération de la barrière hémato-rétinienne est probablement un prérequis pour permettre le passage de gadolinium dans le corps vitré (signe GLOS).

De nombreuses pathologies ophtalmologiques peuvent s'accompagner d'une altération de la barrière hémato-rétinienne, comme par exemple dans le cadre des rétinopathies, des chirurgies du globe oculaire et des processus inflammatoires tels que les uvéites (27).

L'angiographie à la fluorescéine est un examen complémentaire utile dans ce contexte. Grâce à l'injection intraveineuse d'un colorant et l'analyse du fond d'œil, elle permet d'apprécier qualitativement les sites de rupture de la barrière hémato-rétinienne (21). La Tomographie en Cohérence Optique (OCT), technique non invasive d'imagerie en coupes de la rétine, permet également d'affirmer une rupture de la barrière hémato-rétinienne (22) devant la présence de logettes rétinienne, témoignant d'une accumulation de liquide dans l'espace extracellulaire rétinien (20).

---

<sup>5</sup> L'interface entre la rétine et le vitré est constituée par la membrane limitante interne (couche la plus interne de la rétine) et par le cortex vitréen postérieur (« coque » externe du vitré) (20).

<sup>6</sup> DTPA = Acide Diéthylène Triamine Penta Acétique, chélateur du gadolinium.

## **2. La barrière hémato-aqueuse**

La barrière hémato-aqueuse protège le segment antérieur de l'œil et est localisée au niveau des corps ciliaires et de l'iris.

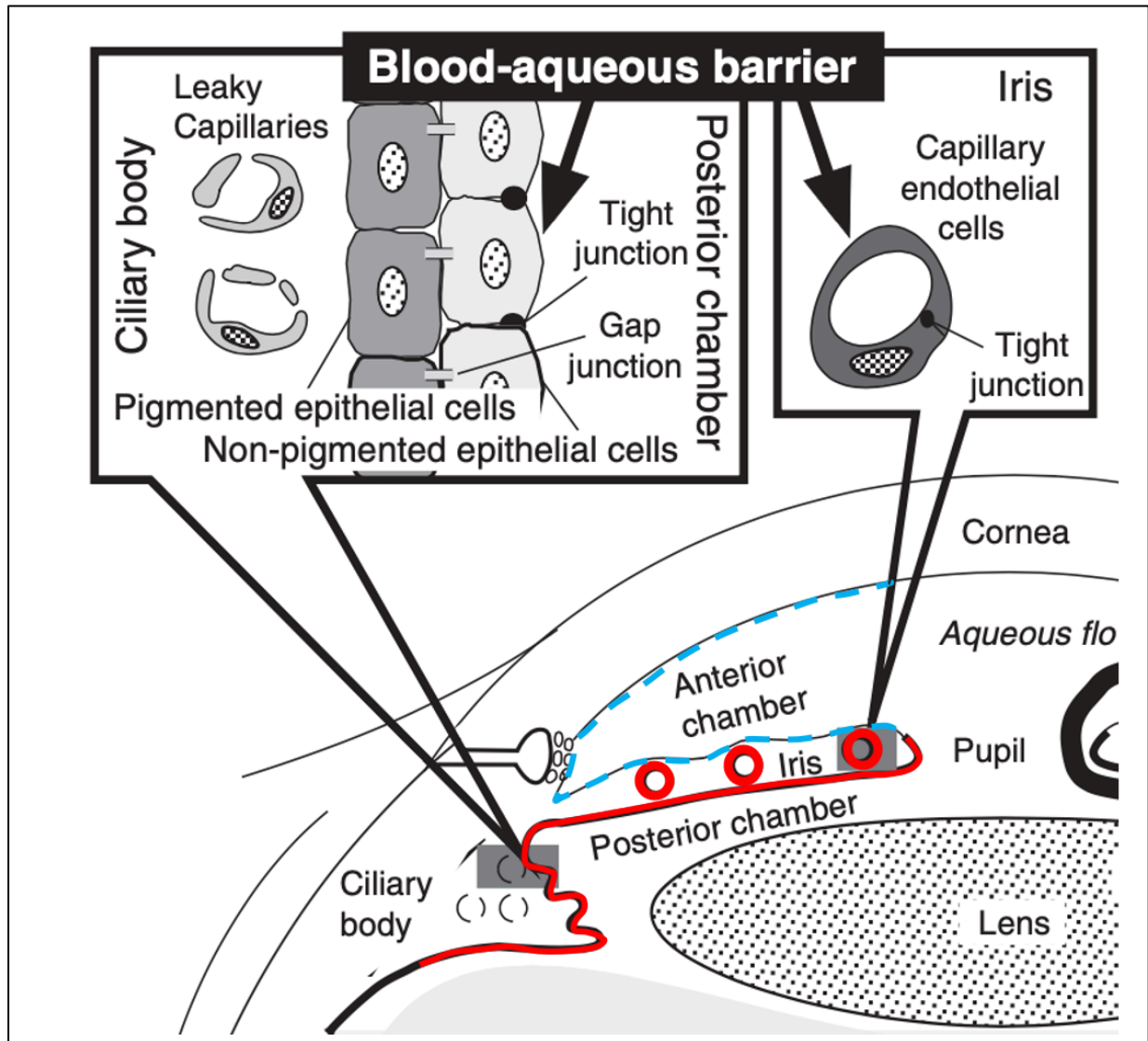
### **a. Au niveau des corps ciliaires**

Les capillaires des corps ciliaires sont fenêtrés, ce qui favorise l'entrée de molécules sanguines dans le stroma des corps ciliaires. Dans le stroma, ces molécules sanguines viennent au contact de l'épithélium ciliaire, formé de deux couches : une couche de cellules pigmentées et une couche de cellules non pigmentées (ou cellules claires). Cette couche de cellules non pigmentées constitue la principale localisation de la barrière hémato-aqueuse (21), et empêche le passage des molécules sanguines vers la chambre postérieure (**figure 8**). Elle est en continuité avec l'épithélium postérieur de l'iris, également imperméable (23), permettant ainsi une protection accrue de la chambre postérieure (**figure 8**).

### **b. Au niveau de l'iris**

Les cellules endothéliales des capillaires iriens sont reliées par des jonctions serrées et constituent la deuxième localisation de la barrière hémato-aqueuse (23). Cet endothélium sépare la lumière des capillaires iriens d'une part, du stroma de l'iris et de la chambre antérieure d'autre part (**figure 8**).

La régulation des flux et les transports de molécules au travers des barrières hémato-aqueuses sont similaires à celles des barrières hémato-rétiniennes. En condition physiologique, les barrières hémato-aqueuses sont donc imperméables au gadolinium (21).



**Figure 8** : Schéma des deux localisations de la barrière hémato-aqueuse : couche de cellules non pigmentées de l'épithélium ciliaire (trait rouge) et endothélium des capillaires de l'iris (cercles rouges).

La couche de cellules non pigmentées de l'épithélium ciliaire est en continuité avec l'épithélium postérieur de l'iris, ce qui protège considérablement la chambre postérieure.

Traits bleus discontinus : échanges possibles entre la chambre antérieure, la cornée et la face antérieure de l'iris.

D'après Tomi et Hosoya, *The role of blood-ocular barrier transporters in retinal drug disposition*, 2010 (29).

## **SYNTHESE**

- ◆ **L'œil est protégé de la circulation générale par deux barrières hémato-oculaires :**
  - **la barrière hémato-rétinienne (interne et externe) dans le segment postérieur de l'œil,**
  - **la barrière hémato-aqueuse (ciliaire et irienne) dans le segment antérieur de l'œil.**
  
- ◆ **Des passages au travers de la barrière hémato-rétinienne sont possibles, mais réservés aux nutriments nécessaires au fonctionnement de la rétine et du vitré.**
  
- ◆ **Les passages intercellulaires sont restreints en raison de la présence de jonctions serrées et adhérentes, situées :**
  - **entre les cellules endothéliales pour la barrière hémato-rétinienne interne,**
  - **entre les cellules épithéliales pour la barrière hémato-rétinienne externe.**
  
- ◆ **Les passages transcellulaires peuvent se faire par plusieurs mécanismes :**
  - **par diffusion simple,**
  - **par le biais de transporteurs et de récepteurs spécifiques,**
  - **par le biais de vésicules d'endocytose.**
  
- ◆ **En condition physiologique, les chélates de gadolinium ne passent ni la barrière hémato-rétinienne ni la barrière hémato-encéphalique. Une altération de la barrière hémato-rétinienne est donc supposée être un prérequis pour permettre le passage de gadolinium dans le vitré.**

## II. Produits de contraste à base de gadolinium

### 1. Produits de contraste linéaires et macrocycliques

Les produits de contraste à base de gadolinium sont utilisés en IRM pour l'imagerie vasculaire, la détection des processus pathologiques et pour des estimations des paramètres de perfusion (41).

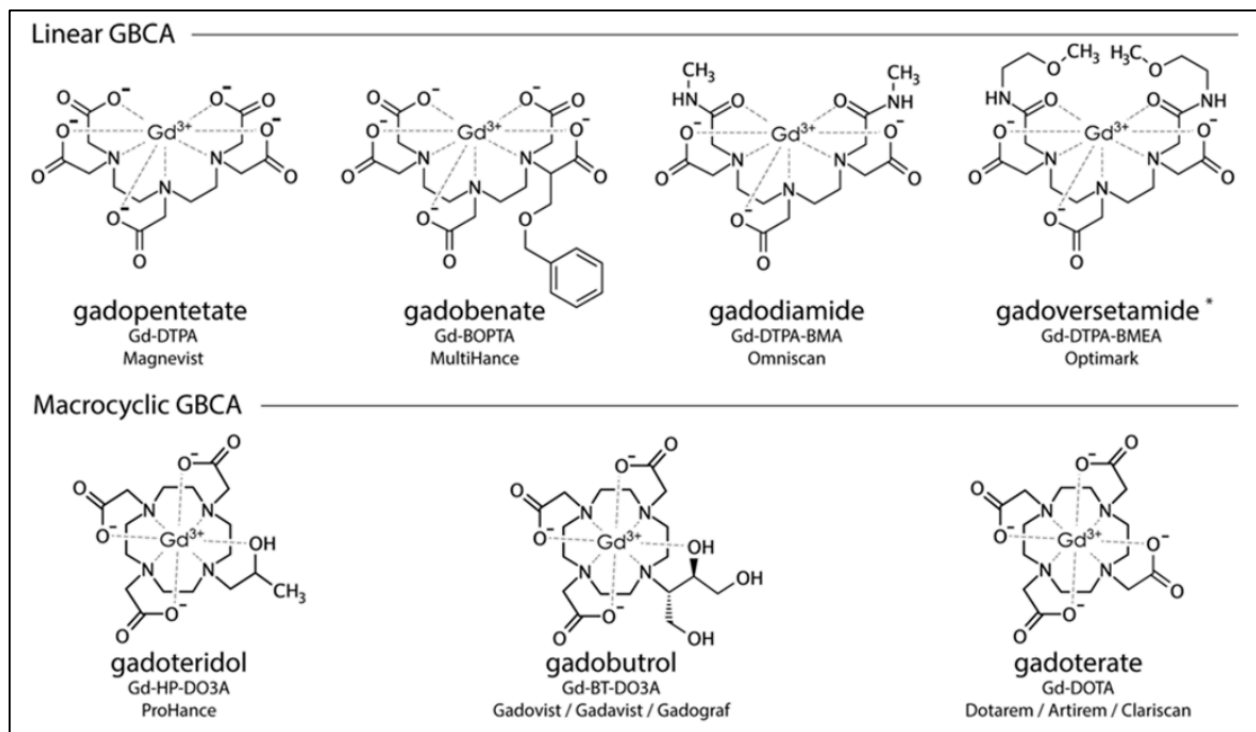
Le gadolinium (Gd) est un métal lourd (numéro atomique 64) dont la forme ionique  $Gd^{3+}$  est toxique pour l'organisme en raison notamment de sa compétition avec le calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans les systèmes calciques-dépendants <sup>7</sup> (17). L'ion gadolinium doit donc être associé à un ligand (de type polyaminocarboxylate) pour être administré dans l'organisme sans danger. Selon la forme chimique du ligand, on distingue les chélates de gadolinium linéaires ou macrocycliques (40) (**figure 9**).

Les produits de contraste sont caractérisés par leur charge, ionique ou non-ionique, ainsi que par leurs stabilités cinétique et thermodynamique, c'est-à-dire l'affinité du ligand pour le gadolinium et la capacité du complexe « ligand-gadolinium » à ne pas se dissocier <sup>8</sup> (40). Il a été montré que les produits de contraste macrocycliques ioniques ont une plus grande stabilité cinétique et thermodynamique que les produits de contraste linéaires non-ioniques (17). Leur demi-vie est d'environ 1h30 chez les patients sains (40) et ils sont éliminés par voie rénale dans 73 à 99 % des cas dans les 24 heures suivant l'injection (17). Ils sont considérés comme sûrs en termes d'utilisation et sont bien tolérés par les patients, mais ces données ont été remises en question ces dernières années.

---

<sup>7</sup> Peut avoir un effet sur la contractilité myocardique, musculaire, la coagulation, la respiration.

<sup>8</sup> Dissociation, ou déchélation : elle peut être spontanée ou se faire par transmétallation (compétition entre le  $Gd^{3+}$  et des métaux endogènes comme  $Ca^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ).



**Figure 9 : Produits de contraste linéaires et macrocycliques.**

Un ligand (ou chélateur) est associé à l'ion  $Gd^{3+}$ , toxique pour l'organisme dans sa forme libre.

En France, le Gd-DOTA est le plus utilisé (macrocyclique et ionique) car stable sur les plans cinétique et thermodynamique.

D'après Mac Donald, Gadolinium Retention, 2018 (17).

En effet, depuis 1997, de nombreux cas de fibroses systémiques néphrogéniques ont été décrits dans le monde (42). Cette maladie, à l'origine d'une fibrose extensive cutanée et musculaire parfois létale, se caractérise par la présence de dépôts de gadolinium dans les tissus cutanés, et par une réaction fibreuse avec de nombreux fibroblastes objectivés sur des biopsies cutanées (38,43). Cette maladie fibrosante concerne exclusivement des patients en insuffisance rénale sévère et/ou dialysés, ayant reçu une ou plusieurs injections de chélates de gadolinium. L'imputabilité du gadolinium a été établie en 2006, et l'utilisation d'un produit de contraste linéaire a largement été retrouvée comme facteur de risque de cette maladie (18,44).



Très récemment (2020), une étude préclinique a mis en évidence une réduction significative de la densité des fibres nerveuses intradermiques dans les suites d'une injection intraveineuse d'un produit de contraste (linéaire ou macrocyclique), avec une densité significativement réduite pour les linéaires comparativement aux macrocycliques (45). Il semble donc exister une toxicité neurologique du gadolinium, par l'atteinte de ces petites fibres nerveuses intradermiques.

Outre ces dépôts cutanés, il existe des accumulations intracérébrales de gadolinium. En 2014 pour la première fois, une relation est établie entre des injections répétées de gadolinium et la présence d'hypersignaux spontanés en T1 des noyaux dentelés du cervelet et des pallidums (16). Ces hypersignaux sont corrélés de façon linéaire au nombre d'injections reçues antérieurement par les patients (16) et sont les témoins d'une accumulation intracérébrale de gadolinium, confirmée par des analyses post-mortem (46). Par ailleurs, d'autres études post-mortem ont révélé des dépôts de gadolinium chez des patients sans anomalie intracrânienne qui pourrait affecter la barrière hémato-encéphalique (47), et sans insuffisance rénale sévère (48).

Bien qu'une récente étude ait fait état d'une toxicité mitochondriale et d'une mort cellulaire dans un modèle in vitro de neurones humains, en particulier pour les produits de contraste les moins stables (49), les conséquences cliniques de cette accumulation intracérébrale de gadolinium sont actuellement indéterminées. De même, la forme chimique de ces dépôts (gadolinium lié au chélateur, gadolinium ionique ou autre forme) n'est pas connue (17).

Les fibroses systémiques néphrogéniques et les hypersignaux intracérébraux ont été rapportés dans la majorité des cas après l'utilisation d'un produit de contraste linéaire (16,40). Ces produits intraveineux ont par conséquent été retirés du marché en France en 2017<sup>9</sup>, dans une démarche préventive.

---

<sup>9</sup> Produits de contraste linéaires intraveineux retirés du marché : gadopentetate (Magnevist®), gadodiamide (Omniscan®), et gadoversetamide (Optimark®). Toutefois, le gadopentetate peut encore être administré en intra-articulaire.

L'Agence Européenne des Médicaments (EMA) recommande actuellement d'utiliser des produits de contraste macrocycliques à la dose la plus faible possible, et uniquement lorsque l'injection est nécessaire pour la prise en charge du patient (50).

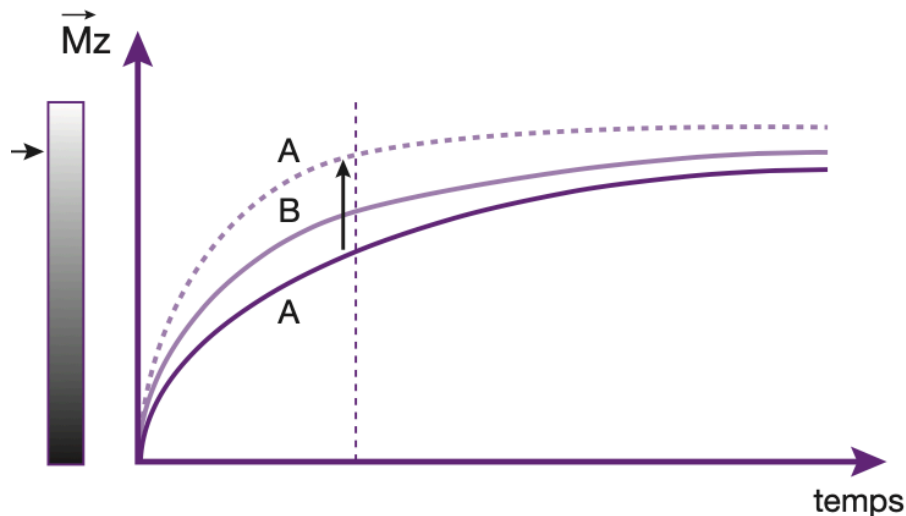
## 2. Mécanisme d'action des produits de contraste

Le gadolinium est un agent paramagnétique, c'est-à-dire qu'il est capable d'induire un champ magnétique local en présence d'un champ magnétique externe (en l'occurrence l'IRM).

Pendant une IRM, l'émission d'une onde de radiofréquence (RF) apporte de l'énergie et fait basculer les protons (spins) dans le plan transversal, entraînant l'apparition d'un vecteur d'aimantation dans ce plan (= composante transversale  $M_{xy}$ ) et une disparition de l'aimantation dans le plan longitudinal (= composante longitudinale  $M_z$ ). Les protons sont alors en phase (rephasés) dans le plan transversal.

Dès l'arrêt de l'impulsion de l'onde RF, les spins vont progressivement se déphaser, conduisant à la disparition rapide de la composante transversale  $M_{xy}$  (relaxation T2) et à une ré-apparition progressive de la composante longitudinale  $M_z$  (relaxation T1) liée au réalignement progressif des protons dans l'axe du champ magnétique  $B_0$  de l'IRM.

L'interaction du chélate de gadolinium avec les protons environnants va entraîner un déphasage plus rapide de ces protons, c'est-à-dire une disparition plus rapide de la composante transversale ( $M_{xy}$ ) et une récupération plus rapide de la composante longitudinale  $M_z$  (**figure 10**). Les produits de contraste raccourcissent donc les temps de relaxation T1 et T2 des tissus. Ainsi, lors du recueil du signal à un certain temps d'écho (TE), les tissus ayant interagit avec le chélate de gadolinium auront plus rapidement récupéré leur aimantation longitudinale  $M_z$  et génèreront plus de signal (hypersignal T1) par rapport aux tissus n'ayant pas été en contact avec le chélate de gadolinium. Dans certaines applications (IRM de perfusion), on utilise aussi le raccourcissement du T2 induit par le gadolinium.



**Figure 10 : Effet d'un produit de contraste à base de gadolinium.**

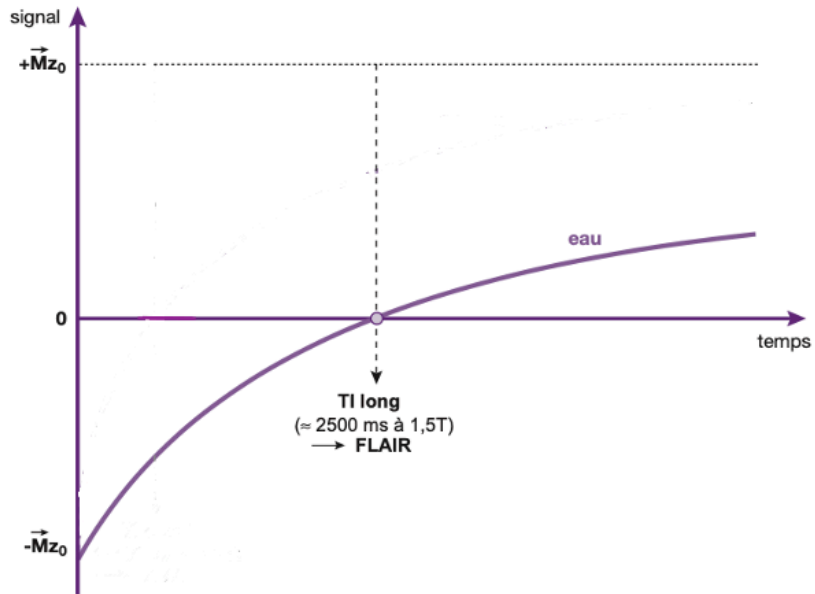
Le tissu A, au contact de l'agent de contraste, a une récupération plus rapide de sa composante longitudinale  $M_z$  que le tissu B sans l'agent de contraste : il apparaîtra en hypersignal T1 par rapport au tissu B.

D'après Comprendre l'IRM, 7<sup>ème</sup> édition, B. Kastler.

### 3. Visibilité de l'agent de contraste sur la séquence T2-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (T2-FLAIR)

La séquence FLAIR, largement utilisée en neuroradiologie, est basée sur une technique d'inversion-récupération.

Une onde de radiofréquence de  $180^\circ$  permet d'inverser l'aimantation longitudinale ( $-M_z$  sur la **figure 11**), puis l'aimantation longitudinale va progressivement « repousser » jusqu'à  $+M_z$  en passant par 0. La séquence d'inversion-récupération permet d'annuler le signal d'un composant spécifique en débutant l'acquisition après un temps d'inversion spécifique. En FLAIR, on annule le signal du Liquide Cérébro-Spinal (LCS) et des liquides de composition équivalente au LCS en utilisant un temps d'inversion à 2500 ms à 1.5 Tesla, ce qui correspond en fait au temps au bout duquel la relaxation du LCS croise le zéro. Les liquides apparaîtront donc noirs en FLAIR.



**Figure 11 : Technique d'inversion-récupération pour la séquence FLAIR.**

Les tissus dont la repousse longitudinale croise le zéro 2 500 ms après le pulse d'inversion (le LCS) auront une annulation de leur signal au temps d'inversion  $TI = 2\ 500\ ms$  : le LCS apparaîtra donc en « a-signal » (noir) en FLAIR.

D'après Comprendre l'IRM, 7<sup>ème</sup> édition, B. Kastler.

Nous avons vu dans le premier chapitre que le vitré est composé majoritairement d'eau : en IRM, il apparaît donc comme le LCS, en hyposignal T1, en hypersignal T2, et en « a-signal » (noir) en FLAIR. La présence de chélates de gadolinium dans le vitré (GLOS) va donc induire, par son effet paramagnétique, un raccourcissement du temps de relaxation du gel vitréen (qui ne sera donc pas annulé au temps d'inversion utilisé pour annuler les liquides en FLAIR) et une récupération plus rapide de la composante longitudinale  $M_z$  (relaxation T1), expliquant ainsi l'hypersignal du vitré.

Dans la littérature, il a été montré que la séquence FLAIR post-gadolinium était plus sensible que la séquence T1 post-gadolinium pour la détection de faibles concentrations de chélates de gadolinium (51,52). La séquence FLAIR post-gadolinium est notamment utilisée pour la recherche de méningites infectieuses ou carcinomateuses (53), de métastases méningées (52) ou encore de follicules lymphocytaires méningés dans la sclérose en plaque (54).

## **B. ETUDE**

### **I. Cohorte**

Nous avons mené une étude rétrospective au CHU de Bordeaux, en identifiant tous les patients adressés au service des urgences pour déficit neurologique aigu, ayant bénéficié de deux IRM cérébrales à moins de 72 heures d'intervalle et ayant reçu une injection de produit de contraste à base de gadolinium lors de leur première IRM. Les patients ont été inclus entre le 1er juillet 2017 (date de mise en service de l'IRM dans le service des urgences) et le 30 août 2018.

Ces critères d'inclusion étaient respectés pour 467 patients. Parmi ces patients, 422 avaient un AVC ischémique objectivé sur la séquence de diffusion (groupe « Stroke ») et 45 n'avaient pas d'AVC (groupe sans AVC, appelé « Stroke-Mimic »).

Les patients n'ayant pas eu d'IRM cérébrale (ou n'ayant bénéficié que d'une IRM) ainsi que ceux n'ayant pas reçu d'injection de gadolinium n'ont pas été inclus dans l'étude.

La méthode d'inclusion des patients est présentée dans la figure 1 de l'article (Flow-chart).

### **II. Objectifs**

Nos objectifs étaient d'étudier la fréquence de ce passage de gadolinium dans le vitré, ou **Gadolinium Leakage in Ocular Structures (GLOS)**, et de déterminer les facteurs associés à la présence d'un GLOS dans une cohorte de patients avec et sans accident vasculaire cérébral ischémique.

### III. Article

#### **Factors associated with Gadolinium Leakage in Ocular Structures in Stroke and Stroke-Mimic patients**

Chloé GALMICHE, MD<sup>1</sup> ; Bertrand MOAL, MD<sup>2</sup> ; Morgan OLLIVIER, MD<sup>1</sup> ; Juliette COUTUREAU, MD<sup>1</sup> ; Gaultier MARNAT, MD<sup>1</sup> ; Florent GARIEL, MD<sup>1</sup> ; Pauline RENO, MD<sup>3</sup> ; Sharmila SAGNIER, PD-PhD<sup>3,4</sup> ; Cédric SCHWEITZER, MD-PhD<sup>5,6</sup> ; Vincent DOUSSET, MD-PhD<sup>1, 7</sup> ; Igor SIBON, MD-PhD<sup>3,4</sup> ; Thomas TOURDIAS, MD-PhD<sup>1, 7</sup>

<sup>1</sup> CHU de Bordeaux, Neuroimagerie diagnostique et thérapeutique, F-33000 Bordeaux, France

<sup>2</sup> CHU de Bordeaux, Pôle de santé publique, Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique, F-33000 Bordeaux, France

<sup>3</sup> CHU de Bordeaux, Unité neurovasculaire, F-33000 Bordeaux, France

<sup>4</sup> UMR-5287 CNRS, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

<sup>5</sup> CHU de Bordeaux, département d'ophtalmologie, F-33000 Bordeaux, France

<sup>6</sup> INSERM U1219, ISPED, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

<sup>7</sup> INSERM U1215, Neurocentre Magendie, Université de Bordeaux, F-33000 Bordeaux, France

**Corresponding author :** Thomas TOURDIAS, Service de Neuroimagerie Diagnostique et Thérapeutique, Place Amélie Raba Léon, CHU Pellegrin, F-33000 Bordeaux, France

Tel: +33(0)556795604

Mail: [thomas.tourdias@chu-bordeaux.fr](mailto:thomas.tourdias@chu-bordeaux.fr)

**Funding:** The study was supported by public grants from the French Agence Nationale de la Recherche within the context of the Investments for the Future Program, referenced ANR-10-LABX-57 and named "TRAIL" (Translational Research and Advanced Imaging Laboratory).

**Manuscript Type:** Original Research.

**Word count:** Abstract: 300 words; Text 2 979 words.

## ABBREVIATED TITLE PAGE

# Factors associated with gadolinium leakage in ocular structures in stroke and stroke-mimic patients

## SUMMARY STATEMENT

Gadolinium leakage in ocular structures is more common at higher gadolinium concentrations and may represent increased permeability of the blood–retinal barrier associated with small vessel disease independently of stroke.

## KEY RESULTS

- Gadolinium leakage in ocular structures (GLOS) was similarly observed in stroke and stroke mimic patients.
- GLOS was associated with impaired renal function and higher gadolinium dose, which is likely associated with the blood concentration of gadolinium.
- GLOS was also associated with ageing, higher prevalence of vascular risk factors such as diabetes, and brain imaging features of small vessel disease (SVD), suggesting a mechanism involving increased permeability of the blood–retinal barrier associated with SVD.

## KEYWORDS

Gadolinium leakage in ocular structures, magnetic resonance imaging, stroke, small vessel disease, vitreous

## ABBREVIATIONS

**BBB** = blood–brain barrier; **BRB** = blood–retinal barrier; **CSF** = cerebrospinal fluid; **FLAIR** = fluid attenuated inversion recovery; **GBCA** = gadolinium-based contrast agent; **GLOS** = gadolinium leakage in ocular structures; **MRI** = magnetic resonance imaging; **NIHSS** = NIH stroke scale; **SVD** = small vessel disease; **WMH** = white matter hyperintensity.

## ABSTRACT

**Background** – Gadolinium leakage in ocular structures (GLOS) was recently observed in control fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images performed the day after an initial gadolinium injection in stroke patients. The specificity of GLOS to stroke and its mechanisms remain unclear.

**Purpose** – We investigated the factors associated with GLOS in a cohort of patients presenting with acute neurological deficits.

**Material and Methods** – This retrospective study included consecutive patients admitted to our stroke unit for acute neurological deficit between July 2017 and August 2018 who underwent a baseline brain MRI with injection of gadolinium and a second scan within the following 72h. The patients were separated into a stroke- and stroke-mimic-group based on diffusion-weighted images. GLOS was defined as a bright signal within the vitreous in follow-up FLAIR compared to baseline FLAIR (pre-gadolinium). Clinical data were collected together with imaging features from the baseline scans that included the volume of the infarct and of hypoperfusion, as well as white matter hyperintensities, the number of lacunes and of microbleeds, which were combined to yield a small vessel disease (SVD) score. Univariable and multivariable regression models were used to test the association between GLOS and collected data.

**Results** – Among the 467 included patients, GLOS was observed in 32.2% (136/422) of the patients in the stroke-group and 28.9% (13/45) in the stroke-mimic-group. In the 2 populations, GLOS was associated with older age, increased prevalence of risk factors, and brain imaging features of SVD, as well as with renal function and gadolinium dose. Multivariable analyses showed that age ( $p<0.001$ ), diabetes ( $p=0.018$ ), severe renal failure ( $p=0.007$ ), and dose of gadolinium ( $p=0.001$ ) were independent contributors to GLOS.

**Conclusion** – GLOS, which occurs more commonly at higher concentrations of gadolinium, is nonspecific to stroke and may represent increased permeability of the blood–retinal barrier associated with age- and vascular risk-factor-related SVD.



## INTRODUCTION

Gadolinium-based contrast agents (GBCAs) have revolutionized MRI by providing unique information with an extremely favorable pharmacologic safety profile (1). However, there are concerns regarding the mounting evidence of retention of GBCA in the bone, brain, and other organs after repeated injections (2). While the safety implications remain unclear, some GBCAs have recently been restricted or removed from the European Union market (3). Recent guidelines from several groups recommend more sparing use and caution with multiple injections (4).

Within this context, gadolinium leakage into ocular structures (GLOS) was recently reported in stroke patients (5-7) as captured in follow-up FLAIR scans performed about 24h after an initial injection. This observation is suggestive of GBCA being in contact with retinal layers and possible concerns might occur in case of repetition, retention, or neurotoxic effects. Therefore, it is important to explore the factors associated with GLOS, particularly those that could increase our understanding of the relationship between GLOS and the number of injections or specific comorbidities.

Currently, observations of GLOS in stroke patients raise the possibility of widespread effects of focal cerebral ischemia not only on the blood–brain barrier (BBB) but also on the blood–retina barrier (BRB) (8) through yet unknown humoral factors such as matrix metalloproteinases (9). However, an alternative hypothesis is that GLOS may be nonspecific to stroke. Indeed, initial studies did not include non-stroke controls (5-7) and GLOS has also been reported in a small series of patients outside the context of stroke (10).

Furthermore, many retinal small vessel diseases (SVDs), such as diabetic retinopathy or hypertensive retinopathy, are associated with increased permeability of the BRB (11). Before the formal description of GLOS on delayed FLAIR by Hitomi *et al.* (5), gadolinium leakage within the vitreous cavity had already been reported in association with such retinal vascular diseases based on T1-weighted images (12-14). Therefore, GLOS may not be directly related to stroke but

rather to shared vascular risk factors. At this time, the lack of association reported between GLOS and diabetes or history of hypertension may be attributable to the limited sample size of the original studies (5-7). Hence, we investigated factors associated with GLOS in a large cohort of patients presenting with acute neurological deficits associated with stroke or stroke mimics.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **Study population**

This retrospective study was conducted at a single center and complied with the protection of personal health data and of private life within the framework provided for by the European Union General Data Protection Regulations (GDPR). All data were anonymized and the database was approved by the national data protection authorities (declaration number 2215334v0). Patient consent was waived for this analysis because of its retrospective nature.

Consecutive patients admitted to our stroke unit for ischemic stroke from July 2017 to August 2018 (stroke-group) were retrospectively reviewed. We selected patients who had been explored with a first gadolinium-injected MRI at onset (baseline-MRI) and a second MRI within the following 72h (follow-up-MRI, **Fig. 1**). As a control group, we identified consecutive patients also admitted for acute neurological deficit and who were similarly explored with a gadolinium-injected MRI and a follow-up scan during the same study period but without recent infarct lesions in diffusion weighted images (DWIs) (stroke-mimic-group).

### **Data collection**

The following data were automatically extracted from our standardized electronic medical records: age, sex, body weight, history of hypertension, tobacco use, diabetes mellitus, dyslipidemia, renal function (glomerular filtration rate, GFR), baseline-NIH stroke scale (NIHSS), delay between the two MRIs and treatment by thrombolysis and/or thrombectomy.

## **MRI examinations**

All MRI examinations were performed on the same 1.5 Tesla scanner (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Germany). The standardized protocol at baseline included: FLAIR, DWI with the corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps, and T2\*-weighted images. All patients received injection of the same macrocyclic GBCA (gadoterate meglumine, Dotarem®, Guerbet, France) at a standard dose of 0.1 mmol/kg to acquire MR angiography. Perfusion-weighted images (PWIs) following the first pass of gadolinium bolus were added to the protocol at the discretion of the neuroradiologist according to the clinical situation and to the first MR observations. Follow-up MRI without injection was performed within the following 72h and included FLAIR, DWI, T2\* and time-of-flight (TOF). Two different FLAIR sequences were used during the study period: FLAIR-BLADE and FLAIR-TSE (acquisition parameters in **Supplemental Table 1**).

## **Image analyses**

All MRI scans were reviewed by one resident radiologist (CG, with 5 years of experience) blinded to clinical data. GLOS was defined and categorized as recently described (5-7). Visual assessment of high signal intensity within the vitreous cavity in the follow-up FLAIR compared to baseline FLAIR (pre-gadolinium) was attributed to the leakage of gadolinium administered at baseline and classified as GLOS-positive, and then was categorized as bilateral, unilateral, or bilateral but asymmetrical. When there was no obvious change in FLAIR signal in the vitreous cavity, patients were classified as GLOS-negative. To assess reproducibility, a random sample of 100 patients was reviewed by the main reader (CG) and by a second reader (TT, senior neuroradiologist with 12 years of experience) with an interval of 6 months from the first reading.

In the subgroup of patients who were scanned with the same FLAIR-BLADE sequence at baseline and follow-up (n=243), the eye-to-pons signal intensity ratio was calculated by dividing the mean signal intensity of the eye with the highest value by that of the pons on the same slice.

Regions-of-interest were positioned on a single slice (**Fig. 2A**), blinded to the previous GLOS classification (3 months later) and to clinical data.

From the baseline MRI, the following data were also collected blinded from the GLOS classification (more details in **Supplemental Material**): volumes of the stroke lesion and of hypoperfusion, the white matter hyperintensities (WMHs) according to the Fazekas scale (0 - normal- to 3 -confluent-), the presence of lacune, and the number of microbleeds on T2\*. The total burden of cerebral SVD was assessed using the SVD score (range 0–3) (15), for which one point was awarded for each SVD feature (WMH rated Fazekas 2 or 3 = 1 point, any lacune = 1 point, any microbleed = 1 point). Recanalization was assessed via TOF angiography performed during the follow-up MRI.

### **Statistical analyses**

Statistical analyses were performed using R (version 3.6.2) and GraphPad Prism (version 6.0) with a type I error set at 0.05. Reproducibility was assessed using the kappa coefficient. The eye/pons ratio at baseline was linearly regressed against the ratio at follow-up in the GLOS-positive and GLOS-negative groups of patients and receiver operating characteristic (ROC) analyses were performed to test discrimination between the two groups based on the ratio at follow-up. Then, clinical, biological, and imaging characteristics were compared between GLOS-positive and GLOS-negative patients in the stroke- and stroke-mimic-groups. The associations were further tested in a multivariate context using multivariate logistic regression, which included variables with less than 20 missing data points and with a smaller p-value < 0.20 in univariate analyses. Variables were removed stepwise based on Akaike information criteria. This was done for the stroke-group only whose size was sufficient to respect the rule of 10 outcomes (GLOS-positive) per variable tested (16).

## RESULTS

### Demographics of the study populations

Between July 2017 and August 2018, a total of 1858 patients were admitted to our stroke unit, of whom 467 patients (422 stroke-patients and 45 stroke-mimics) who were scanned with gadolinium-enhanced MRI at baseline and again within the following 72h were included in this analysis (**Fig. 1**).

**Table 1** shows the characteristics of the stroke-group. The mean delay between the two scans was 27.5 hours  $\pm$  9.1. All patients received at least one dose of gadolinium at baseline for MR angiography while 54.5% (230/422) received two doses for MRA and PWI. Of note, two patients were injected three times because of failed MR angiography acquisition after the first injection. For further analyses, we dichotomized patients receiving one dose (45.0%, 190/422) vs. patients receiving two or more doses (55.0%, 232/422).

The mean age was 69.8 years  $\pm$  15.0 (57.6% men, 243/422) and the initial stroke severity was mild to moderate (mean NIHSS, 9.1  $\pm$  7.1) in line with an initial stroke volume of 12.7 cm<sup>3</sup>  $\pm$  25.1. Various cardiovascular risk factors were documented, such as hypertension in 57.6% of patients (243/422), diabetes mellitus in 17.8% of patients (75/422), dyslipidemia in 34.6% of patients (146/422), and smoking in 34.1% of patients (144/422). A total of 27.8% of patients (114/410) showed a moderate decrease in GFR (stage 3 of chronic kidney disease; 30 < GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), while 3.9% (16/410) showed a severe decrease in GFR (stages 4 and 5 of chronic kidney disease; GFR < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). A total of 67.1% of patients (283/422) received intravenous thrombolysis (184 thrombolysis alone) and 38.4% (162/422) underwent mechanical thrombectomy (63 thrombectomy alone). Overall, 80.9% (318/393) showed recanalization at follow-up (85.2%, 138/162 for those who received mechanical thrombectomy).

During the same period, 45 patients were admitted to the stroke unit and were assessed with the same baseline and follow-up MRI (mean delay of 29.2 hours  $\pm$  13.5) but showed no stroke in

the two MRI scans. The second scan was performed as an additional control because of initial clinical atypia or an unclear diagnosis. Final diagnoses based on all investigations and the longitudinal follow-up was transient ischemic attack in 68.9% of patients (31/45), seizure in 13.3% of patients (6/45), vestibulopathy in 6.7% of patients (3/45), migraine in 4.44% of patients (2/45), spontaneous dissection of the vertebral or carotid artery without any brain infarct in 4.44% of patients (2/45), and confusion in 2.22% of patients (1/45). Demographics of this population are provided in **Supplemental Table 2**.

### **GLOS description**

Visual inspection allowed for reproducible assessment of GLOS although baseline and follow-up FLAIR were not systematically collected with the same parameters. Accordingly, the intra- and inter-observer kappa coefficients were 0.94 and 0.91, respectively, indicating almost perfect agreement. To further confirm that GLOS-positive and GLOS-negative patients as assessed visually corresponded to well-separated populations, we conducted quantitative analyses when allowed by identical FLAIR parameters at baseline and follow-up (**Fig. 2A**). In the subgroup of 243 patients scanned with the same FLAIR-BLADE at baseline and at follow-up, we showed that the GLOS groups based on visual inspection corresponded to different populations (**Fig. 2B**). Overall, linear regression showed a 4.3-fold mean increase in eye-to-pons ratio in the GLOS-positive patients, while it was 1.1 in GLOS-negative patients. There was very limited overlap in quantitative data between the two groups, which could be separated with high accuracy based on the eye-to-pons ratio at follow-up (AUC = 0.95, 95% confidence interval = 0.93–0.98,  $p < 0.0001$ , **Fig. 2C**). These results support the robustness of our visual classification of GLOS.

Overall, in all the patients of the stroke-group, GLOS was observed in 32.2% (136/422) in follow-up MRI. GLOS was bilateral and symmetrical in 83.1% (113/136), bilateral and asymmetrical in 11.8% (16/136), and unilateral in 5.1% (7/136) of patients. Typical examples are shown in **Fig. 3**. In patients of the stroke-mimic-group, GLOS was observed in 28.9% (13/45) in follow-up MRI. GLOS was bilateral and symmetrical in 92.3% (12/13) and unilateral in 7.7% of patients (1/13; **Fig. 3**, details according to final diagnosis in **Supplemental Table 2**).

### **Factors associated with GLOS**

In the stroke-group, comparisons between the two populations and univariable analyses (**Tables 1 and 2**) showed that GLOS was significantly associated with older age ( $p < 0.001$ ) and an increased prevalence of vascular risk factors, among which history of hypertension ( $p < 0.001$ ) and diabetes mellitus ( $p = 0.008$ ) had stronger odds ratios than dyslipidemia ( $p = 0.051$ ). Tobacco use was surprisingly less common in GLOS patients ( $p = 0.040$ ). Interestingly, SVD in the brain, which is typically age- and vascular risk-factor-related, was also associated with GLOS as shown from odds ratios of the total SVD score ( $p = 0.026$ ) that were mainly driven by WMHs ( $p < 0.001$ ). GLOS was also significantly associated with alteration of renal function ( $p < 0.001$ ) and with the number of gadolinium doses injected at baseline ( $p < 0.001$ ). There was an association with baseline clinical severity as captured by NIHSS ( $p = 0.036$ ) but not with imaging severity as assessed by the volume of stroke or the volume of hypoperfusion. There was also no association with therapy or recanalization.

In the stroke-mimic-group, statistical power was limited regarding sample size, but several associations were found similar to those reported in stroke patients. Associations were especially found between GLOS and age ( $p < 0.001$ ), vascular risk factors (hypertension,  $p = 0.027$ ; dyslipidemia,  $p = 0.033$ ), and brain imaging features of SVD (WMHs,  $p = 0.004$ ; lacune,  $p = 0.02$ ; microbleeds,  $p = 0.005$ ; and total SVD score,  $p = 0.001$ ), but also renal function ( $p = 0.005$ ). Details can be found in **Supplemental Table 3**.

In multivariable logistic regression conducted in the stroke group, we found that age (OR=1.06 [1.03–1.08],  $p < 0.001$ ), diabetes mellitus (OR=2.04 [1.13–3.68],  $p = 0.018$ ), renal insufficiency with severe decrease in GFR (OR=18.91 [3.33–359.48],  $p = 0.007$ ), and the number of gadolinium doses (OR=2.28 [1.39–3.81],  $p = 0.001$ ) were independent predictors of GLOS on follow-up MRI.

## DISCUSSION

Currently, GBCA is used more sparingly due to some uncertainties associated with gadolinium penetration and retention in the brain (2). In this context, GLOS has been recently described in stroke patients (5-7) but current knowledge is limited regarding the specificity of GLOS to stroke and its associated factors.

In this study, we found new evidence relating GLOS to SVD independently of stroke with a specific impact of ageing and diabetes mellitus, but also of renal insufficiency and repeated injections.

A bright signal within the vitreous cavity in delayed FLAIR is attributed to gadolinium administered at baseline that leaks within ocular structures, which is termed GLOS (5).

FLAIR is extremely sensitive to changes in the T1 relaxation of fluid and is able to capture minute concentrations of GBCA (17). We showed that these modifications were indeed sufficiently obvious to visually classify patients in two populations (GLOS-positive and GLOS-negative) that showed sharply different signal intensity changes.

Interestingly, this sign was first reported in stroke (5-7) likely because stroke patients can be scanned with gadolinium in emergencies and then controlled the day after to assess final infarct volume and possible hemorrhagic transformation (18). Such timing is particularly rare otherwise. However, we provide some evidence to refute the specificity of GLOS to stroke patients. We have not identified any independent association between GLOS and factors related to stroke itself such as its volume, treatment, or the rate of recanalization. Furthermore, we reported a similar prevalence of GLOS in stroke and non-stroke populations. These data are in agreement with case series reporting GLOS outside the context of stroke (10).

Instead of being related to stroke, our data suggest that GLOS could be a novel component of SVD. The term SVD refers to a large group of pathological processes, the most common being age-related and vascular risk-factor-related SVD (19, 20). One of the main pathological features



of SVD is deposits of fibro-hyaline material narrowing the lumen and altering small arteries. In the brain, SVD increases BBB permeability, among other modifications (21, 22). Importantly, this form of SVD is very common and is a systemic disorder that also impacts small vessels of the kidneys and retinas (19, 20, 23). Accordingly, GLOS may be related to increased permeability of the BRB secondary to the lipoyalinosis induced by SVD, similar to the effect on the BBB (24). It's interesting to remind that ageing, diabetes, and hypertension are the primary drivers of brain SVD (19, 20) but also of eye SVD through diabetic or hypertensive retinopathies (11). These factors are all associated with GLOS, even independent of other predictors for age and diabetes. The impact of dyslipidemia on SVD is more debated (25) and, interestingly, the association between dyslipidemia and GLOS was close to significance but less robust than for diabetes and hypertension. In support of GLOS being a new imaging marker of SVD, we also reported associations between GLOS and the current neuroimaging marker of SVD (15), primarily white matter lesions (in stroke and stroke-mimics) but also lacunes and microbleed in stroke-mimics.

Our data also highlight other risk factors for GLOS. Renal function and the dose of gadolinium were strong independent predictors of GLOS likely because longer blood circulation at higher concentrations increases the amount of leak (26). Currently, there are only few restrictions to use GBCA for patients showing a moderate decrease in GFR (30 to 60 mL/min) (27). It is even not recommended to wait serum concentrations of creatinine prior to performing imaging for stroke alert (28). However, radiologists are more cautious with multiple injections because of brain retention (2). Whether the transit of GBCA within the vitreous cavity could also be at any risk for deposits and/or retinal toxicity is unknown and requires further studies. We can also note that we used a macrocyclic GBCA and we report a prevalence of 32% GLOS in stroke patients, which is lower than the 76% reported by Hitomi *et al.* (5) who used linear GBCA. Theoretically, all GBCA regardless of class can enter the cerebrospinal fluid (29) and such discrepancies may be due to differences between the populations but would require further investigations.

Limitations of this study should be acknowledged. We have no data on ophthalmological history or examination and it is known that disorders such as uveitis (30), central retinal artery occlusion (31), or other ophthalmological diseases (11) can impair the BRB.

Furthermore, our control group was heterogeneous and of small size because MR typically does not need to be repeated within a few days outside the context of stroke.

Therefore, we cannot definitively rule out that GLOS related to SVD could be aggravated secondary to brain insults.

In conclusion, vitreous GLOS in delayed-FLAIR images is nonspecific to stroke but could be an additional imaging marker of SVD as a systemic disorder affecting also the eye microvasculature.

## REFERENCES

1. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2018;286(2):731.
2. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2018;289(2):517-34.
3. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en.pdf)2017.
4. Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. 2020.
5. Hitomi E, Simpkins AN, Luby M, Latour LL, Leigh RJ, Leigh R. Blood-ocular barrier disruption in patients with acute stroke. *Neurology*. 2018;90(11):e915-e23.
6. Forster A, Al-Zghloul M, Wenz H, Bohme J, Groden C, Alonso A. Gadolinium Leakage in Ocular Structures Is Common in Lacunar Infarction. *Stroke*. 2018:STROKEAHA118023573.
7. Forster A, Wenz H, Bohme J, Groden C, Alonso A. Asymmetrical Gadolinium Leakage in Ocular Structures in Stroke Due to Internal Carotid Artery Stenosis or Occlusion. *Clin Neuroradiol*. 2018.
8. Schlachetzki F, Rosenberg GA. Blood-ocular barrier leakage: Further evidence for remote effects following ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90(11):491-2.
9. Yang Y, Rosenberg GA. Blood-brain barrier breakdown in acute and chronic cerebrovascular disease. *Stroke*. 2011;42(11):3323-8.
10. Forster A, Wenz H, Bohme J, Groden C. Gadolinium leakage in ocular structures: A novel MRI finding in transient global amnesia. *J Neurol Sci*. 2019;404:63-5.
11. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(6):622-47.
12. Manfre L, Midiri M, Giuffre G, et al. Blood-ocular barrier damage: use of contrast-enhanced MRI. *Eur Radiol*. 1997;7(1):110-4.

13. Trick GL, Edwards PA, Desai U, Morton PE, Latif Z, Berkowitz BA. MRI retinovascular studies in humans: research in patients with diabetes. *NMR Biomed.* 2008;21(9):1003-12.
14. Trick GL, Liggett J, Levy J, et al. Dynamic contrast enhanced MRI in patients with diabetic macular edema: initial results. *Exp Eye Res.* 2005;81(1):97-102.
15. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 2014;83(14):1228-34.
16. Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(12):1373-9.
17. Mamourian AC, Hoopes PJ, Lewis LD. Visualization of intravenously administered contrast material in the CSF on fluid-attenuated inversion-recovery MR images: an in vitro and animal-model investigation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(1):105-11.
18. Campbell BC, Parsons MW. Imaging selection for acute stroke intervention. *Int J Stroke.* 2018;13(6):554-67.
19. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010;9(7):689-701.
20. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* 2013;12(5):483-97.
21. Arba F, Leigh R, Inzitari D, et al. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2017;89(21):2143-50.
22. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, et al. Blood-brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology.* 2017;88(5):426-32.
23. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38.
24. Steuer H, Jaworski A, Elger B, et al. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):1047-53.

25. Yin ZG, Wang QS, Yu K, Wang WW, Lin H, Yang ZH. Sex differences in associations between blood lipids and cerebral small vessel disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(1):28-34.
26. Kanamalla US, Boyko OB. Gadolinium diffusion into orbital vitreous and aqueous humor, perivascular space, and ventricles in patients with chronic renal disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(5):1350-2.
27. Thomsen HS, Morcos SK, Almen T, et al. Nephrogenic systemic fibrosis and gadolinium-based contrast media: updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2013;23(2):307-18.
28. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110.
29. Jost G, Frenzel T, Lohrke J, Lenhard DC, Naganawa S, Pietsch H. Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue. *Eur Radiol.* 2017;27(7):2877-85.
30. Herrera DA, Franco S, Bustamante S, et al. Contrast-enhanced T2-FLAIR MR imaging in patients with uveitis. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):507-12.
31. Hamel J, Fiebach JB, Villringer K. Ocular hyperintense acute reperfusion marker. *Neurology.* 2012;79(15):1622-3.

## IV. Tables

**TABLE 1. Characteristics of the stroke group.**

	Stroke group (n = 422)	GLOS-positive (n = 136)	GLOS-negative (n = 286)	p value
<b>Clinical Characteristics</b>				
Age (y) *	69.83 ± 15.01	77.91 ± 11.15	65.99 ± 15.09	< 0.001
Sex				
Female	179 (42.42)	55 (40.44)	124 (43.36)	0.571
Male	243 (57.58)	81 (59.56)	162 (56.64)	
Body weight (kg) *	74.52 ± 15.91	72.51 ± 15.39	75.40 ± 16.09	0.113
Hypertension	243 (57.58)	96 (70.59)	147 (51.40)	< 0.001
Current smoking	144 (34.12)	37 (27.21)	107 (37.41)	0.040
Diabetes	75 (17.77)	34 (25.0)	41 (14.34)	0.008
Dyslipidemia	146 (34.60)	56 (41.18)	90 (31.47)	0.051
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )				
> 60	280 (68.29)	59 (45.04)	221 (79.21)	< 0.001
30 ≤ GFR ≤ 60	114 (27.81)	57 (43.51)	57 (20.43)	
< 30	16 (3.90)	15 (11.45)	1 (0.36)	
Initial NIHSS*	9.14 ± 7.19	10.23 ± 7.51	8.63 ± 6.99	0.036
<b>Imaging characteristics</b>				
Delay between baseline and follow-up FLAIR (h)*	27.52 ± 9.08	26.44 ± 7.68	28.04 ± 9.64	0.067
Number of dose(s) of GBCA				
1	190 (45.02)	41 (30.15)	149 (52.10)	< 0.001
2	230 (54.50)	93 (68.38)	137 (47.90)	
3	2 (0.48)	2 (1.47)	0 (0)	
Volume of infarct (cm <sup>3</sup> )*	12.69 ± 25.09	11.93 ± 19.81	13.06 ± 27.29	0.632
Volume of hypoperfusion (cm <sup>3</sup> )*	57.73 ± 64.16	55.52 ± 61.13	59.18 ± 66.26	0.677
White matter hyperintensities (Fazekas score)				
Grade 0	136 (32.23)	25 (18.38)	111 (38.81)	< 0.001
Grade 1	140 (33.18)	47 (34.56)	93 (32.52)	
Grade 2	78 (18.48)	35 (25.74)	43 (15.03)	
Grade 3	68 (16.11)	29 (21.32)	39 (13.64)	
Lacune(s)				
0	293 (69.43)	88 (64.71)	205 (71.68)	0.146
≥ 1	129 (30.57)	48 (35.29)	81 (28.32)	
Cerebral microbleed(s)				
0	336 (79.62)	105 (77.21)	231 (80.77)	0.158
1–4	62 (14.69)	19 (13.97)	43 (15.03)	
≥ 5	24 (5.69)	12 (8.82)	12 (4.20)	
SVD score				
0	195 (46.21)	49 (36.03)	146 (51.05)	0.026
1	126 (29.86)	45 (33.09)	81 (28.32)	
2	68 (16.11)	28 (20.59)	40 (13.99)	
3	33 (7.82)	14 (10.29)	19 (6.64)	
Recanalization on follow-up MRI	318 (80.92)	98 (76.56)	220 (83.02)	0.127
<b>Treatment</b>				
Thrombolysis	283 (67.06)	90 (66.18)	193 (67.48)	0.790
Mechanical thrombectomy	162 (38.39)	58 (42.65)	104 (36.36)	0.215

**Notes-** Unless otherwise specified, data are the number of participants with percentages in parentheses. Missing data concerned body weight (n = 63 missing data; 26 for GLOS-positive, 37 for GLOS-negative), glomerular filtration rate (n = 12 missing data; 5 for GLOS-positive, 7 for GLOS-negative), initial NIHSS (n = 9 missing data; 4 for GLOS-positive, 5 for GLOS-negative), infarct volume (n = 5 missing data; 1 for GLOS-positive, 4 for GLOS-negative), volume of hypoperfusion (n = 198 missing data; 47 for GLOS-positive, 151 for GLOS-negative), and recanalization (n = 29 missing data; 8 for GLOS-positive, 21 for GLOS-negative).

**Abbreviations-** NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, GBCA = gadolinium-based contrast agent, SVD = small vessel disease, MRI = magnetic resonance imaging.

\*Data are means  $\pm$  standard deviations.

*p*-values <0.05 are in bold.

**TABLE 2. Logistic regression analysis: factors associated with gadolinium leakage in ocular structures (GLOS) in the stroke group.**

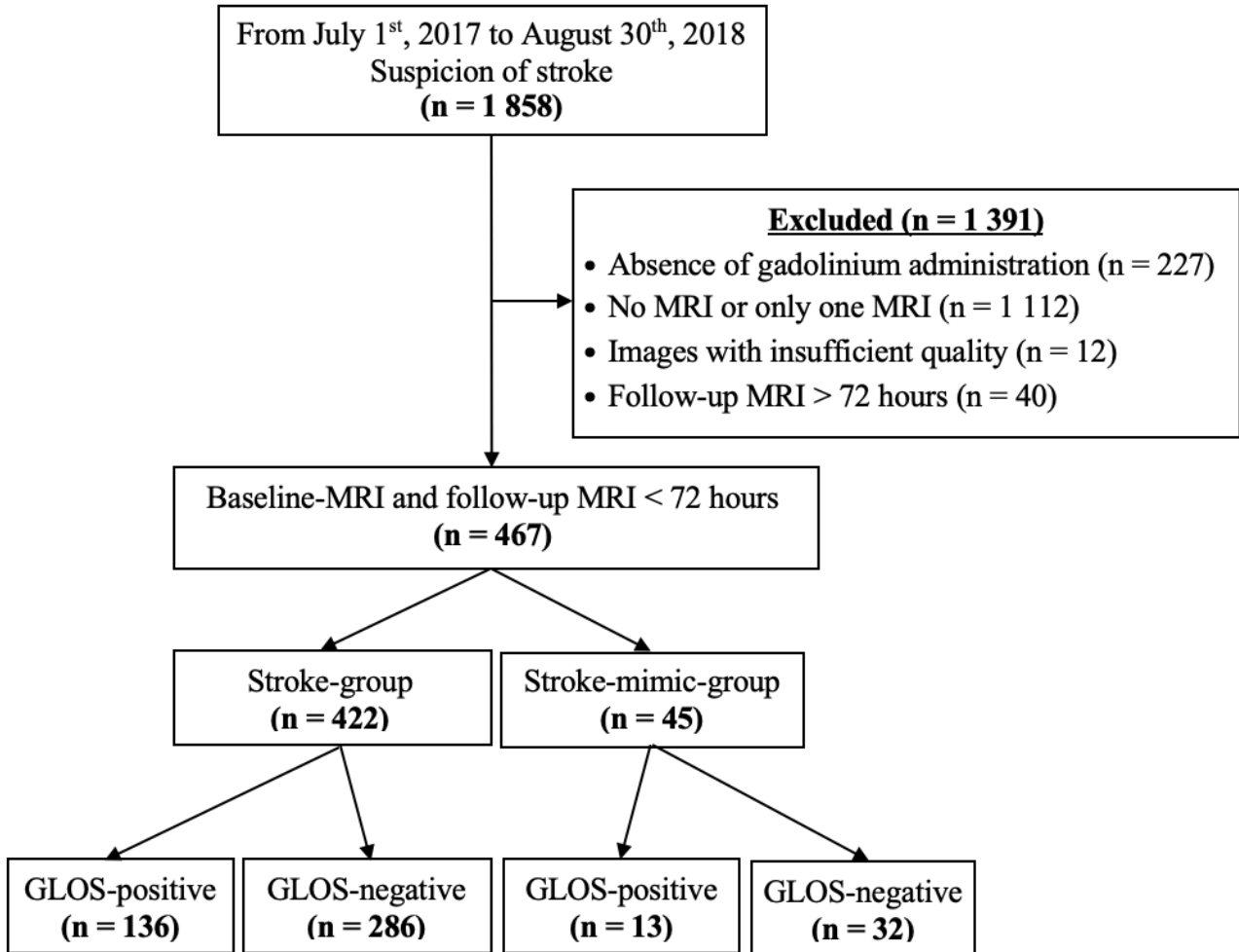
Independent variable	Univariable regression		Multivariable regression	
	OR (95% CI)	<i>p</i> value	OR (95% CI)	<i>p</i> value
Age (y)	1.07 (1.05, 1.09)	<b>&lt; 0.001</b>	1.06 (1.03, 1.08)	<b>&lt; 0.001</b>
Sex (reference male)	1.13 (0.75, 1.71)	0.571		
Body weight (kg)	0.99 (0.97, 1.003)	0.114		
Hypertension	2.27 (1.48, 3.54)	<b>&lt; 0.001</b>		
Current smoking	0.63 (0.40, 0.97)	<b>0.040</b>		
Diabetes	1.99 (1.19, 3.32)	<b>0.008</b>	2.04 (1.13, 3.68)	<b>0.018</b>
Dyslipidemia	1.52 (0.99, 2.33)	0.051		
Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )				
30 ≤ GFR ≤ 60	3.75 (2.36, 5.99)	<b>&lt; 0.001</b>		
< 30	56.19 (11.05, 1026.37)		18.91 (3.33, 359.48)	<b>0.007</b>
Initial NIHSS	1.03 (1.002, 1.06)	<b>0.036</b>		
Delay between baseline and follow-up FLAIR (h)	0.98 (0.96, 1.003)	0.093		
Number of doses of GBCA ≥ 2	2.52 (1.64, 3.92)	<b>&lt; 0.001</b>	2.28 (1.39, 3.81)	<b>&lt; 0.001</b>
Volume of infarct (cm <sup>3</sup> )	0.998 (0.989, 1.006)	0.668		
Volume of hypoperfusion (cm <sup>3</sup> )	0.999 (0.995, 1.003)	0.676		
White Matter Hyperintensities				
Grade 1	2.24 (1.29, 3.96)	<b>&lt; 0.001</b>		
Grade 2	3.61 (1.95, 6.8)			
Grade 3	3.30 (1.73, 6.36)			
Lacunae ≥ 1	1.38 (0.89, 2.13)	0.147		
Cerebral microbleeds				
1–4	0.97 (0.53, 1.73)	0.177		
5	2.20 (0.95, 5.11)			
SVD score				
1	1.66 (1.02, 2.70)	<b>0.026</b>		
2	2.09 (1.16, 3.73)			
3	2.20 (1.01, 4.69)			
Recanalization	0.67 (0.39, 1.13)	0.128		
Thrombolysis	0.94 (0.61, 1.46)	0.790		
Mechanical thrombectomy	1.30 (0.86, 1.97)	0.215		

**Notes-** Factors associated with the dependent variable GLOS-positive with a *p*-value < 0.2 in univariable analyses and missing data < 20 were entered into the logistic multivariable model. Missing data concerned body weight (n = 63), glomerular filtration rate (n = 12), initial NIHSS (n = 9), infarct volume (n = 5), volume of hypoperfusion (n = 198), and recanalization (n = 29).

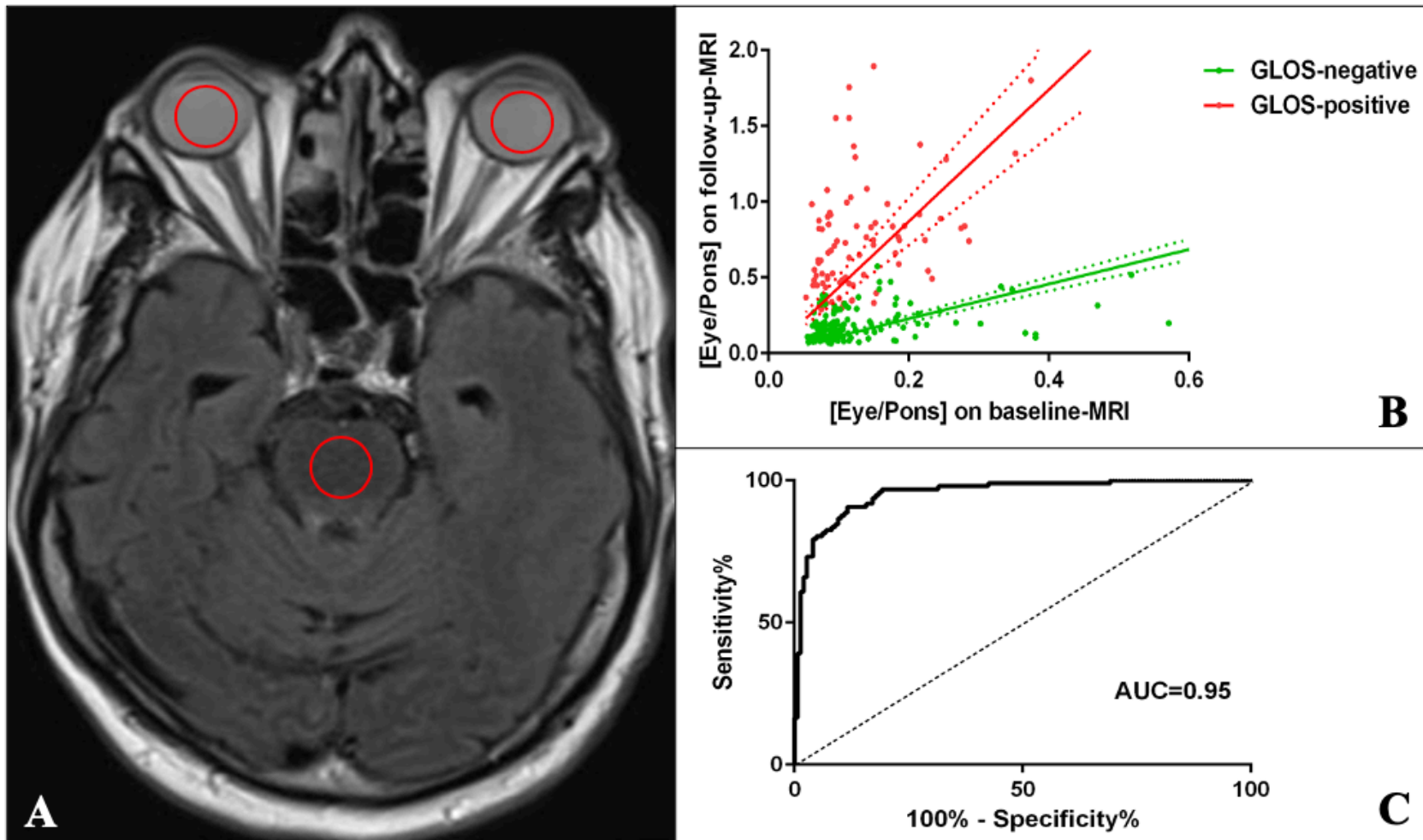
**Abbreviations-** NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, FLAIR = fluid attenuated inversion recovery, GBCA = gadolinium-based contrast  
*p*-values <0.05 are in bold.



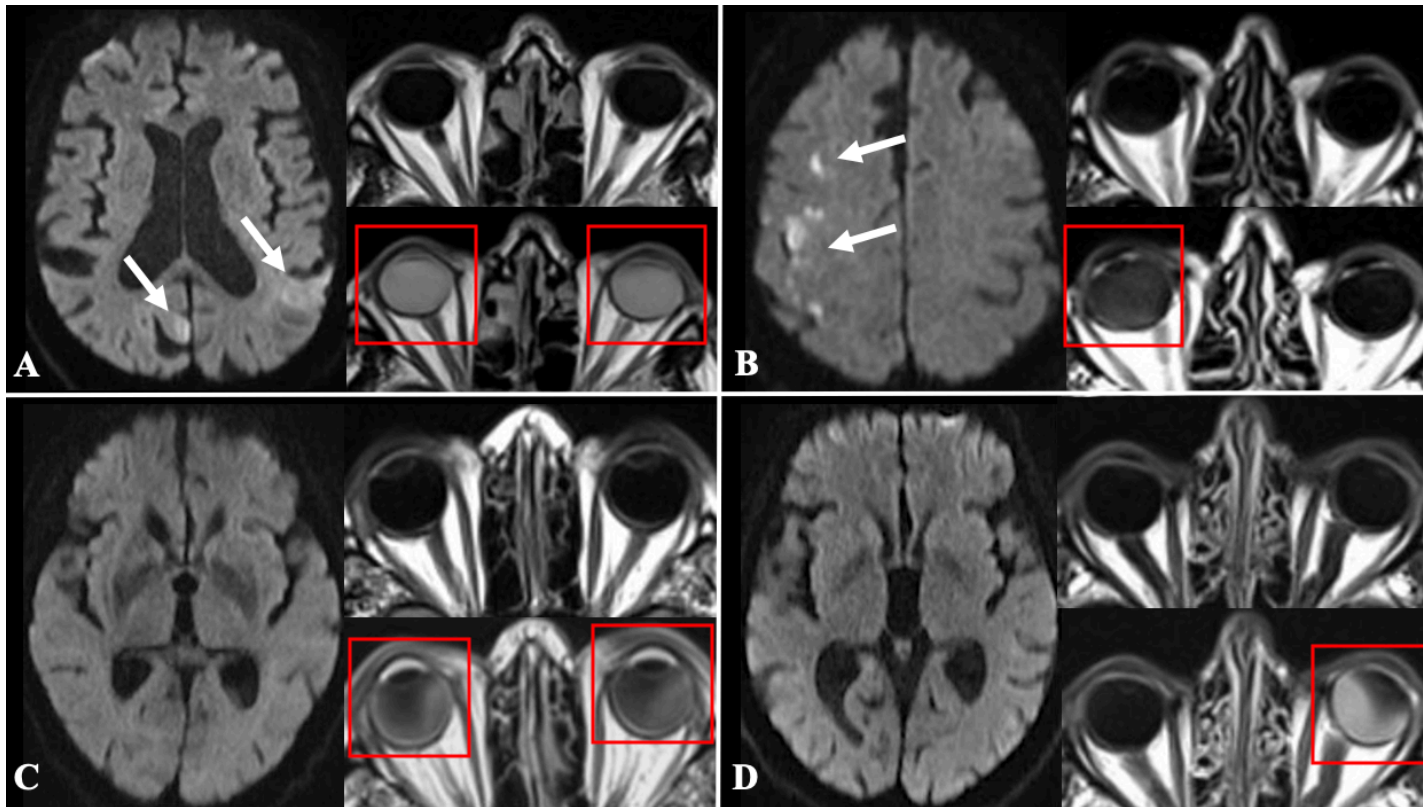
## V. Figures



**FIGURE 1.** Flow-chart of the study population.



**FIGURE 2. (A)** Regions of interest were positioned in axial FLAIR images, at the same level at baseline and follow-up, within both vitreous bodies and the pons (red circles). **(B)** Eye-to-pons ratios at follow-up were plotted against eye-to-pons ratio at baseline in patients visually rated GLOS-positive (red) and GLOS-negative (green). Regression lines and 95% confidence intervals are shown. **(C)** Receiver operating characteristic (ROC) curve for the visually rated GLOS class according to the eye-to-pons ratio at follow-up.



**FIGURE 3.** Illustrations of the typical patterns of GLOS in two patients from the stroke-group (**A and B**) and in two patients from the stroke-mimic-group (**C and D**). Infarcts are noted with white arrows. For each patient, images show axial DWIs at baseline, and axial FLAIR focused on the eyes at baseline (top) and follow-up (bottom). GLOS are marked with red squares in follow-up FLAIR images.

**(A)** An 84-year-old man with left middle cerebral artery and right posterior cerebral artery ischemic acute strokes in DWIs showing homogeneous bilateral GLOS in follow-up FLAIR performed 19h after baseline. **(B)** An 87-year-old man with right middle cerebral artery ischemic acute stroke showing a subtle right GLOS in follow-up FLAIR performed 38h after baseline. **(C)** A 73-year-old woman with a final diagnosis of seizure showing bilateral GLOS in follow-up FLAIR performed 6h after baseline. **(D)** A 79-year-old woman with a final diagnosis of confusion showing unilateral left GLOS in post-contrast FLAIR performed 11h after baseline.

## VI. Appendix

### Supplemental Methods

#### Image analyses

Baseline MRIs were reviewed by a radiologist who was blinded from clinical data and blinded from the GLOS classification that was based on follow-up MRI. The volume of the stroke lesion was computed from DWIs and the volume of tissue with significant hypoperfusion was computed when PWI was collected. Volumes were extracted automatically based on conventional thresholds (1) of  $ADC < 600 \cdot 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$  and time to the maximum residue function ( $T_{max}$ )  $> 6 \text{ s}$  using Olea<sup>®</sup> software. All masks were quality-controlled and manually corrected if required in cases of inaccuracy, such as inclusion of “lesions” within the ventricles or outside of the brain.

We also extracted brain features related to small vessel disease (SVD) following the standards for reporting vascular changes in neuroimaging (2). Particularly, white matter hyperintensities (WMHs) were defined as hyperintensities in FLAIR, distinct from cavitation. Their severity was determined according to the Fazekas scale (3). Lacunes were manually counted by looking for rounded or ovoid subcortical lesions, between 3 and 20 mm in diameter, with a cerebrospinal fluid signal in FLAIR and ADC. Cerebral microbleeds were defined as small (up to 10 mm) areas of signal void with associated blooming artefacts seen in gradient echo imaging and were counted in T2\*-weighted images according to current guidelines (4). We combined these features into a composite score named total SVD score that has become increasingly used as a convenient way to assess the global burden of cerebral SVD (5, 6). The original version of this score also includes quantification of perivascular spaces that need to be rated on 3D-T1wi or 3D-T2wi (7). We used a simplified version of SVD without the information on perivascular spaces as previously used by others (8) because 3D-T1wi or 3D-T2wi were not available for accurate quantification.

## SUPPLEMENTAL TABLES

**Supplemental Table 1. MRI acquisition parameters.**

<b>Parameters</b>	<b>MRI sequence</b>	
	<b>FLAIR-BLADE</b>	<b>FLAIR-TSE</b>
Repetition time TR (ms)	9000	5500
Echo time TE (ms)	120	78
Inversion time TI (ms)	2500	1930
Resolution (mm × mm)	0.9 × 0.9	0.8 × 0.8
Slice thickness (mm)	4	5
Number of slices	30	25
Scan time (min: s)	03:02	02:01

**Abbreviation** – FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.

**Supplemental Table 2. Diagnosis of stroke mimics and GLOS status for each patient.**

Diagnosis	Patient number	Gender/Age	GLOS Status/ GLOS type
Transient Ischemic Attack	Patient-1	M/72	positive / bilateral
	Patient-2	M/68	positive / bilateral
	Patient-3	M/93	positive / bilateral
	Patient-4	F/84	positive / bilateral
	Patient-5	F/73	positive / bilateral
	Patient-6	F/81	positive / bilateral
	Patient-7	F/98	positive / bilateral
	Patient-8	M/60	negative
	Patient-9	F/59	negative
	Patient-10	M/59	negative
	Patient-11	M/55	negative
	Patient-12	M/60	negative
	Patient-13	M/65	negative
	Patient-14	F/69	negative
	Patient-15	M/70	negative
	Patient-16	M/55	negative
	Patient-17	M/73	negative
	Patient-18	M/53	negative
	Patient-19	F/45	negative
	Patient-20	M/50	negative
	Patient-21	M/58	negative
	Patient-22	F/48	negative
	Patient-23	F/75	negative
	Patient-24	M/46	negative
	Patient-25	F/80	negative
	Patient-26	F/69	negative
	Patient-27	M/58	negative
	Patient-28	M/88	negative
	Patient-29	F/57	negative
	Patient-30	F/93	negative
	Patient-31	F/47	negative
Seizure	Patient-32	M/90	positive / bilateral
	Patient-33	M/84	positive / bilateral
	Patient-34	F/75	positive / bilateral
	Patient-35	F/88	positive / bilateral
	Patient-36	F/47	negative
	Patient-37	M/79	negative
	Patient-38	M/95	positive / bilateral
Vestibulopathy/ Vertigo	Patient-39	M/72	negative
	Patient-40	M/59	negative
Migraine	Patient-41	F/26	negative
	Patient-42	M/45	negative
Spontaneous dissection of the vertebral or carotid artery without any infarct	Patient-43	F/41	negative
	Patient-44	F/26	negative
Confusion	Patient-45	F/75	positive / unilateral

**Supplemental Table 3. Characteristics of the stroke-mimic group.**

	Stroke-mimic group (n = 45)	GLOS-positive (n = 13)	GLOS-negative (n = 32)	p value
<b>Clinical Characteristics</b>				
Age (y) *	63.11 ± 17.77	80.23 ± 9.36	56.16 ± 15.55	< 0.001
Sex				
Female	22 (48.89)	7 (53.85)	15 (46.88)	0.672
Male	23 (51.11)	6 (46.15)	17 (53.12)	
Hypertension	23 (51.11)	10 (76.92)	13 (40.63)	<b>0.027</b>
Current smoking	15 (33.33)	5 (38.46)	10 (31.25)	0.907
Diabetes	10 (22.22)	5 (38.46)	5 (15.63)	0.124
Dyslipidemia	20 (44.44)	9 (69.23)	11 (34.38)	<b>0.033</b>
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )				
> 60	39 (86.66)	8 (61.54)	31 (96.88)	<b>0.005</b>
30 ≤ GFR ≤ 60	3 (6.67)	2 (15.38)	1 (3.12)	
< 30	3 (6.67)	3 (23.08)	0 (0)	
Initial NIHSS *	2.19 ± 2.72	3.08 ± 3.50	1.79 ± 2.24	0.525
<b>Imaging characteristics</b>				
Delay between baseline and follow-up FLAIR (h) *	29.23 ± 13.46	27.15 ± 15.61	30.08 ± 12.66	0.354
Number of dose(s) of GBCA				
1	30 (66.67)	7 (53.85)	23 (71.88)	0.416
2	15 (33.33)	6 (46.15)	9 (28.12)	
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
White matter hyperintensities (Fazekas score)				
Grade 0	25 (55.56)	3 (23.08)	22 (68.75)	<b>0.004</b>
Grade 1	10 (22.22)	3 (23.08)	7 (21.88)	
Grade 2	5 (11.11)	3 (23.08)	2 (6.25)	
Grade 3	5 (11.11)	4 (30.76)	1 (3.12)	
Lacune(s)				
0	42 (93.33)	10 (76.92)	32 (100)	<b>0.020</b>
≥ 1	3 (6.67)	3 (23.08)	0 (0)	
Cerebral microbleed(s)				
0	38 (84.44)	8 (61.54)	30 (93.75)	<b>0.005</b>
1–4	4 (8.89)	2 (15.38)	2 (6.25)	
≥ 5	3 (6.67)	3 (23.08)	0 (0)	
SVD score				
0	33 (73.33)	5 (38.46)	28 (87.5)	<b>0.001</b>
1	6 (13.33)	3 (23.08)	3 (9.38)	
2	4 (8.89)	3 (23.08)	1 (3.12)	
3	2 (4.45)	2 (15.38)	0 (0)	
<b>Treatment</b>				
Thrombolysis	6 (13.33)	1 (7.69)	5 (15.63)	0.656

**Notes-** Unless otherwise specified, data are the number of participants, with percentages in parentheses. Missing data concerned initial NIHSS (n = 3; 3 for GLOS-negative).

**Abbreviations-** NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale, FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery, GBCA = gadolinium-based contrast agent, SVD = small vessel disease.

\* Data are means ± standard deviations.

## SUPPLEMENTAL REFERENCES

1. Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-18.
2. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013;12(8):822-38.
3. 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;149(2):351-6.
4. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol*. 2009;8(2):165-74.
5. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014;83(14):1228-34.
6. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, Knottnerus IL, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2013;44(11):2995-9.
7. Potter GM, Chappell FM, Morris Z, Wardlaw JM. Cerebral perivascular spaces visible on magnetic resonance imaging: development of a qualitative rating scale and its observer reliability. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):224-31.
8. Appleton JP, Woodhouse LJ, Adami A, et al. Imaging markers of small vessel disease and brain frailty, and outcomes in acute stroke. *Neurology*. 2020;94(5):e439-e52.



## C. DISCUSSION SUPPLEMENTAIRE

Ce travail a montré que la présence de gadolinium dans le corps vitré, « Gadolinium Leakage in Ocular Structures », était observé chez des patients avec et sans accident vasculaire cérébral ischémique dans des proportions relativement similaires. L'hypothèse suggérée par Hitomi *et al.* selon laquelle l'AVC ischémique serait en cause dans l'atteinte simultanée de la barrière hémato-encéphalique et de la barrière hémato-rétinienne (7) ne permet pas d'expliquer la présence d'un GLOS chez les patients sans AVC ischémique.

Dans notre étude, le GLOS était associé à l'altération de la fonction rénale, à l'augmentation de la dose de gadolinium, ainsi qu'à la plupart des facteurs de risque vasculaires et des marqueurs en imagerie de la maladie des petits vaisseaux cérébraux. Nous discutons ici certains éléments qui n'ont pas été abordés en profondeur dans l'article scientifique.

### I. Associations significatives au signe GLOS

#### 1. Association au score de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (SVD score)

La « maladie des petits vaisseaux cérébraux » ou « cerebral Small Vessel Disease » est un terme général regroupant plusieurs pathologies qui affectent les petits vaisseaux du cerveau, autrement dit les petites artères, les artérioles, les capillaires et les veinules (55). L'étiologie la plus fréquente au sein de ce groupe est la maladie des petits vaisseaux liée à l'âge et aux facteurs de risque vasculaires (type I de la classification de Pantoni de 2010) (55). Cette pathologie se caractérise en histologie par une atteinte de la paroi vasculaire par artériolosclérose <sup>10</sup> et lipohyalinose <sup>11</sup> avec parfois la présence de nécrose fibrinoïde <sup>12</sup>, mais

---

<sup>10</sup> Remplacement du muscle lisse de la paroi vasculaire par un dépôt fibro-hyalin responsable d'un épaissement pariétal et d'un rétrécissement de la lumière vasculaire (55).

<sup>11</sup> Dépôts de macrophages spumeux dans la paroi.

<sup>12</sup> Destruction segmentaire de la paroi vasculaire avec inflammation péri-vasculaire.

aussi par une atteinte des tissus péri-vasculaires par infiltration œdémateuse et inflammatoire (56).

En imagerie, l'atteinte de ces petits vaisseaux n'est pas directement visible (vaisseaux de trop petite taille, de 40 à 200  $\mu\text{m}$  (56)) mais se traduit par un ensemble de signes indirects qui correspondent aux conséquences parenchymateuses de cette atteinte microvasculaire. Actuellement, cinq marqueurs visibles en IRM font partie du spectre de cette pathologie (56) :

- (1) les hypersignaux de la substance blanche,
- (2) les infarctus lacunaires, localisés dans les territoires des artérioles perforantes, dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral,
- (3) les microbleeds (microsaignements),
- (4) les espaces dilatés péri-vasculaires (espaces de Virchow-Robin),
- (5) et l'atrophie cérébrale.

Ces marqueurs ont une signification clinique importante puisqu'ils sont associés à un risque accru d'AVC ischémique, d'hémorragie intracérébrale, de troubles cognitifs sévères et de décès (57).

Le score « Small Vessel Disease » (SVD score), défini par le groupe de Maastricht en 2013 (58–60), permet une appréciation simple et pragmatique de la charge lésionnelle globale en attribuant un point lorsque l'un des marqueurs de la maladie est présent (score global de 0 à 4, atrophie cérébrale non incluse). Il a été utilisé et validé dans plusieurs publications (58–63), et peut être un moyen d'évaluer rapidement les patients en clinique et en recherche (60).

Dans notre étude, les patients du groupe AVC avec un SVD score  $\geq 1$  avaient un risque significativement plus élevé de présenter un GLOS comparativement aux patients avec un score à 0. Cette association soutient donc l'hypothèse que l'atteinte des petits vaisseaux de la barrière hémato-rétinienne, dans le cadre global d'une maladie des petits vaisseaux, est à l'origine du signe GLOS.

De nombreuses publications montrent qu'il existe une barrière hémato-encéphalique anormalement perméable dans cette maladie (63–67). Cette dysfonction de la barrière pourrait même jouer un rôle important dans la pathogénèse de la maladie (64,68). En effet, la perméabilité anormale de la barrière hémato-encéphalique permettrait aux éléments sanguins d'infiltrer la paroi vasculaire (à l'origine de l'épaississement pariétal, des dépôts hyalins et lipidiques) puis de rejoindre les espaces péri-vasculaires (expliquant l'œdème et l'infiltration péri-vasculaires retrouvés en histologie) (64).

Chez les patients avec une maladie des petits vaisseaux, les hypersignaux de la substance blanche et la « substance blanche d'apparence normale » sont le siège d'une augmentation de la perméabilité de la barrière (66,68–70). Le GLOS et les hypersignaux de la substance blanche, fortement associés dans notre étude, pourraient donc être deux conséquences visibles d'un même processus rendant plus perméables les barrières hémato-rétinienne et hémato-encéphalique.

La microvascularisation rétinienne partage des propriétés morphologiques et fonctionnelles avec la microvascularisation cérébrale (71). Plusieurs études ont mis en évidence une grande prévalence d'anomalies des artérioles et des veinules rétiniennes lorsque des marqueurs de la maladie des petits vaisseaux sont présents au niveau cérébral (72–79). Ainsi, un rétrécissement du diamètre artériolaire (75,77,79), une artériolosclérose (accentuation du reflet de la paroi) (79) ou encore une diminution de la complexité des ramifications artériolaires rétiniennes (78) sont des anomalies associées aux hypersignaux de la substance blanche. De façon similaire, les patients avec un infarctus lacunaire présentent des modifications rétiniennes du même type (diminution de la complexité des ramifications (72), rétrécissement focal ou diffus des artérioles (76,77)), comparativement aux patients avec un AVC non lacunaire (77). L'analyse de ces microvaisseaux, grâce à des appareils de RVA<sup>13</sup> (Retinal Vessel Analyser) (71,80), pourrait être une approche pour apprécier l'état des microvaisseaux cérébraux, et être un outil d'évaluation supplémentaire dans les maladies cérébro-vasculaires (71).

---

<sup>13</sup> Retinal Vessel Analyser : technique d'imagerie du fond d'œil permettant de mesurer en continu le diamètre d'un vaisseau rétinien (80).

## **2. Association au score NIHSS**

Dans notre étude, le GLOS était associé à un score NIHSS initial plus élevé ( $p = 0.036$ ), autrement dit le GLOS était présent chez des patients plus graves cliniquement. Cette association ne persiste néanmoins pas dans les analyses multivariées, indiquant qu'elle n'est pas indépendante. Il est probable que cette association soit portée par le lien entre le GLOS et la maladie des petits vaisseaux.

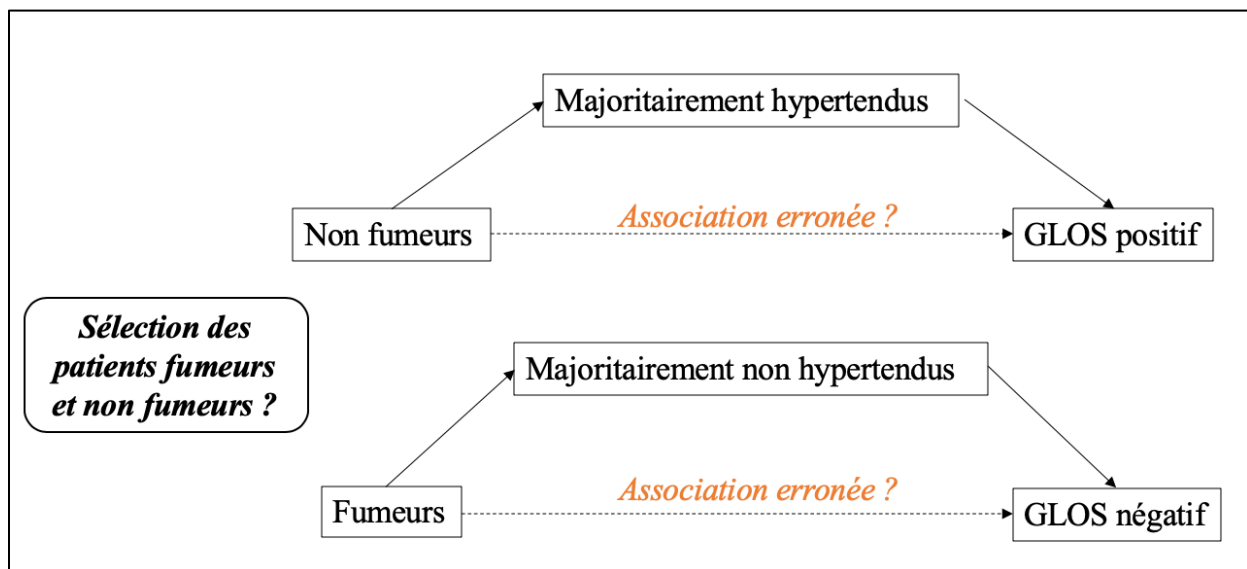
En effet, les patients avec des signes de la maladie des petits vaisseaux en IRM sont plus à risque d'une part, d'avoir un déficit neurologique initial modéré à sévère lors d'un AVC ischémique ( $\text{NIHSS} \geq 5$ ) (81) (possiblement en lien avec une diminution de la capacité du cerveau à faire face à l'agression aigüe (82)), d'autre part d'avoir une mauvaise évolution fonctionnelle à 3 mois (81). Le GLOS, si on le considère comme un nouvel élément sémiologique de la maladie des petits vaisseaux, pourrait donc constituer un marqueur pronostique. Des études supplémentaires seront nécessaires pour déterminer si la survenue d'un GLOS à la phase aigüe d'un AVC ischémique est un facteur de mauvais pronostic pour l'évolution clinique du patient.

## **3. Association avec le tabac**

La relation observée dans notre analyse univariée entre le GLOS et le tabac est surprenante, puisque le tabac semble avoir un effet « protecteur » quant à la survenue du GLOS ( $\text{OR} < 1$ ). Or, le tabac est un facteur de risque vasculaire associé à la maladie des petits vaisseaux (56). Le caractère rétrospectif de l'étude et l'inclusion non consécutive des patients (seuls les patients avec deux IRM rapprochées étaient inclus) ont pu aboutir à une sélection des patients, avec une répartition particulière de la variable « tabac » ayant conduit à une association significative en analyse univariée, mais ne persistant pas en multivariée.

En effet dans notre étude, la majorité des patients avec un GLOS étaient non fumeurs (99/136), et ces patients non fumeurs avaient dans la majorité des cas une HTA (71/99). De la même façon, chez les patients sans GLOS, la majorité des patients fumeurs n'avaient pas d'HTA (63/107) (**figure 12**). Ces observations ne sont donc pas celles classiquement décrites (83) puisque l'on s'attendrait à ce que les patients fumeurs soient majoritairement hypertendus, et les patients non fumeurs non hypertendus.

Il se peut donc qu'un biais de sélection concernant la variable « tabac » existe dans notre population et perturbe les associations. De nouvelles analyses sur des bases de données prospectives sont planifiées, ce qui permettra de tester la robustesse des associations qui ont été retrouvées dans ce travail.



**Figure 12 : Explication possible de l'effet « protecteur » du tabac sur la survenue d'un GLOS.** Possible biais de sélection concernant la variable « tabac » puisque de façon surprenante, les patients non-fumeurs étaient majoritairement hypertendus et les patients fumeurs majoritairement non hypertendus.

## **II. Hypothèses concernant le mécanisme d'entrée du gadolinium dans le vitré**

Deux hypothèses physiopathologiques peuvent être proposées pour expliquer le passage de gadolinium dans le vitré : par la voie vasculaire, par une voie paravasculaire (hypothétique).

### **1. Par la voie vasculaire**

Le produit de contraste, injecté par voie intraveineuse, atteint rapidement l'artère centrale de la rétine puis les capillaires rétiniens, et ne pourra pas franchir la barrière hémato-rétinienne en l'absence d'altération de celle-ci. Notre hypothèse principale et privilégiée suite à ce travail est que les petits vaisseaux rétiniens sont altérés dans le cadre de la maladie des petits vaisseaux, laissant ainsi passer le gadolinium dans le vitré.

Dans la maladie des petits vaisseaux cérébraux, une hypoperfusion avec diminution du flux sanguin cérébral a été mise en évidence (61,69,84,85). Cette hypoperfusion résulterait de l'épaississement et de la rigidité de la paroi vasculaire, secondaires à l'artériolosclérose, aboutissant à une altération de l'autorégulation (56) et de la vasoréactivité (85). En d'autres termes, le vaisseau est incapable de répondre à un stimulus vasodilatateur. Si l'on considère que ces phénomènes atteignent également les petits vaisseaux rétiniens, il pourrait exister une hypoperfusion du tissu rétinien et potentiellement une hypoxie.

Lors d'une hypoxie, plusieurs phénomènes peuvent entraîner une altération des barrières hémato-rétinienne et hémato-encéphalique (86). Par exemple, l'expression de la claudine-5 (protéine fortement représentée au niveau de la barrière hémato-rétinienne (87)) diminue, ce qui altère les jonctions serrées (88). De la même façon, les métalloprotéases matricielles, synthétisées par les cellules de Müller en réponse à une hypoperfusion chronique (89), sont responsables d'une dégradation protéolytique des jonctions serrées (86,90) et de la lame basale du vaisseau, conduisant à une augmentation de la perméabilité de la barrière.

## 2. Par le système « glymphatique oculaire »

Dans le cerveau, un système de drainage périvasculaire appelé « glymphatique » a été décrit pour la première fois en 2012 par Iliff et son équipe (91). Leurs travaux ont montré que le LCS des espaces sous-arachnoïdiens pénètre dans le cerveau par le biais d'espaces périvasculaires le long des artérioles perforantes, et se mélange au liquide interstitiel du cerveau. Ces liquides sont ensuite drainés vers des espaces péri-veineux, le long des veines (91). Ce système glymphatique est dépendant des canaux à eau aquaporine 4 (AQP4), localisés au niveau des pieds des astrocytes dans les espaces périvasculaires, permettant l'entrée du LCS dans le parenchyme cérébral puis le drainage péri-veineux des liquides.

En 2015, des auteurs ont suggéré l'existence d'un système similaire au niveau de l'œil appelé « système glymphatique oculaire » (92–94). Cette hypothèse repose sur la visualisation d'espaces périvasculaires autour des vaisseaux rétiniens chez des patients présentant des vascularites rétiniennes, mis en évidence grâce à l'utilisation d'ophtalmoscopes par optique adaptative <sup>14</sup> (92). Une étude post-mortem a également mis en évidence des espaces périvasculaires bien délimités autour de l'artère et de la veine de la rétine, colorés par de l'encre de chine (95).

Suite à ces hypothèses, deux études (une préclinique et une clinique) ont apporté des preuves d'une part de l'existence d'un système glymphatique dans le nerf optique, avec passage de LCS dans les espaces autour des capillaires qui vascularisent le nerf optique (96,97), d'autre part de la présence d'AQP4 bordant les espaces périvasculaires du nerf optique (96).

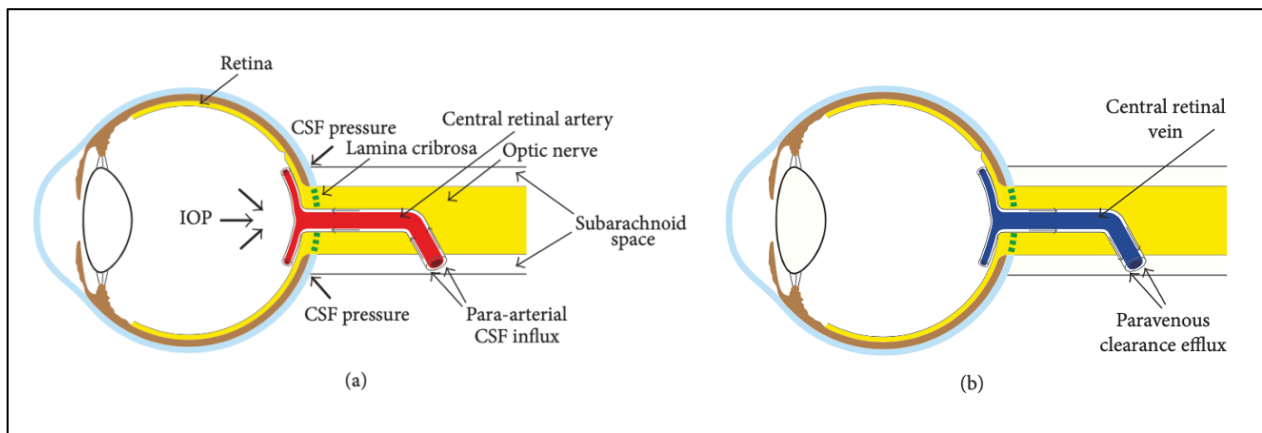
Récemment, il a été montré que le gadolinium, injecté par voie intraveineuse, pouvait passer dans le LCS, quel que soit sa structure (linéaire ou macrocyclique) et même chez des patients sains sans rupture de la barrière hémato-encéphalique (98–100). Ce passage s'effectue à travers la barrière « sang - LCS » des plexus choroïdes, plus perméable que la barrière hémato-encéphalique, en raison du caractère fenestré des capillaires des plexus choroïdes (101,102).

---

<sup>14</sup> Technique d'imagerie de la rétine à haute résolution spatiale.

Les quantités de gadolinium sont possiblement trop faibles ou diluées dans le LCS des ventricules et des espaces liquidiens péri-cérébraux pour être vues de façon systématique en IRM.

Un espace périvasculaire autour de l'artère centrale de la rétine pourrait donc exister, dans lequel le LCS et le gadolinium pénétreraient pour atteindre l'espace extravasculaire de la rétine puis le vitré, suivi d'un drainage le long de la veine centrale de la rétine (103) (**figure 13**).

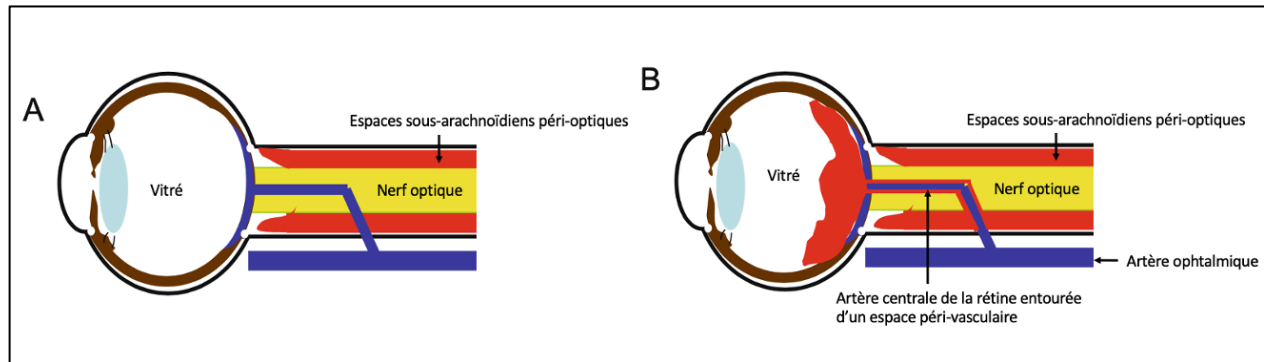


**Figure 13 : Hypothèse du « système glymphatique oculaire ».**

*Le liquide cérébro-spinal pénétrerait dans l'espace extravasculaire de la rétine puis dans le vitré par une voie périvasculaire, le long de l'artère centrale de la rétine (a). Son élimination s'effectuerait par une voie périveineuse, le long de la veine centrale de la rétine (b). D'après Wostyn, The Glymphatic Hypothesis of glaucoma, 2017 (95).*

L'existence d'un espace périvasculaire autour de l'artère centrale de la rétine est aussi une hypothèse proposée dans la physiopathologie de l'hémorragie intra-vitréenne, dans le cadre du syndrome de Terson (104) (**figure 14**).





**Figure 14 : Une des hypothèses physiopathologiques du syndrome de Terson (association hémorragie intra-vitréenne + hémorragie sous-arachnoïdienne).**

L'artère centrale de la rétine (en bleu), qui s'insinue dans le nerf optique (en jaune) environ 10 à 12 mm en arrière du globe oculaire, serait entourée d'un espace périvasculaire dans lequel le sang (en rouge) de l'espace sous-arachnoïdien péri-optique pourrait circuler pour rejoindre la rétine et le vitré (B).

Adapté de Sakamoto, 2010 (104).

Toutefois, si un tel espace périvasculaire autour de l'artère centrale de la rétine existe de façon physiologique chez l'homme, cela suggère que le signe GLOS pourrait être présent chez tous les patients, même à minima.

### **III. Hypothèse concernant les GLOS asymétriques et unilatéraux**

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, la composition du vitré se modifie avec l'âge. Sur le plan biochimique, les complexes moléculaires composés de fibrilles de collagène et d'acide hyaluronique se désagrègent, entraînant un remplacement progressif du « gel » vitréen par des zones liquidiennes (liquéfaction) (19,24). Il existe également une diminution du volume du vitré qui peut s'affaisser (synérèse) et être à l'origine d'un décollement postérieur du vitré, voire de déchirures rétinienne en cas de traction sur la rétine (24).

Dans un modèle préclinique dans lequel les deux barrières hémato-rétiniennes ont été altérées préalablement de façon chimique, la liquéfaction d'un seul vitré conduit à un passage rapide et homogène de gadolinium-DTPA dans ce vitré, comparativement au vitré controlatéral non liquéfié (105). Les GLOS asymétriques ou unilatéraux pourraient s'expliquer par une liquéfaction vitréenne plus marquée d'un côté, ce qui faciliterait l'entrée du gadolinium et aboutirait à un signal plus intense en IRM. De nouveaux travaux, associant un examen ophtalmologique, pourraient nous aider à comprendre ces phénomènes.

### **IV. Hypersignal T2 - FLAIR du vitré**

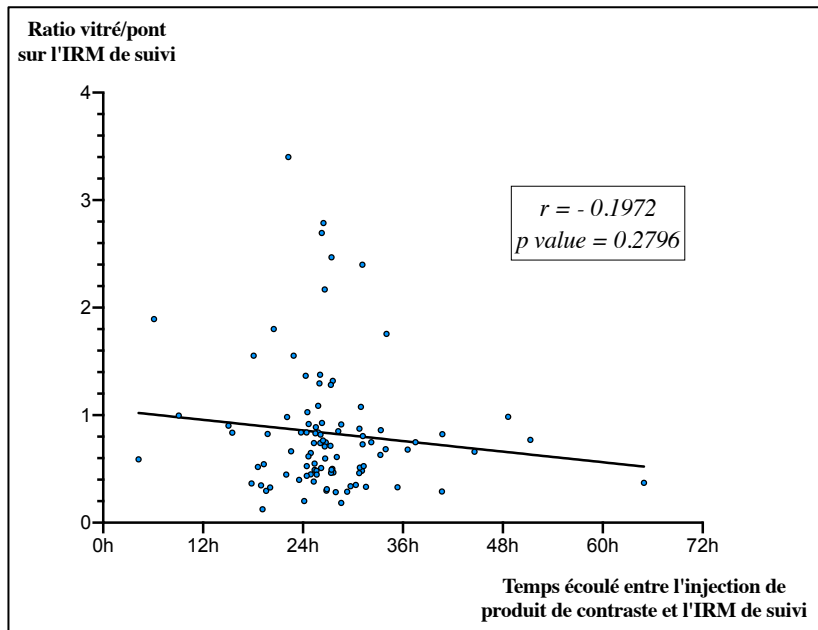
Une hémorragie intra-vitréenne se manifeste en IRM par un hypersignal FLAIR homogène du vitré, tout comme le signe GLOS. Dans notre étude, ce diagnostic semble pouvoir être éliminé pour plusieurs raisons : tout d'abord le caractère majoritairement bilatéral de l'hypersignal rend ce diagnostic très peu probable. Ensuite, le contexte n'était pas en faveur d'un syndrome de Terson, qui associe une hémorragie intra-vitréenne/rétinienne à une hémorragie sous-arachnoïdienne ou intra-cérébrale. Enfin, aucun patient n'a rapporté de troubles visuels d'apparition brutale, ce qui est habituellement le cas lors des hémorragies intra-vitréennes (106), y compris les patients sans AVC dont les capacités de communication étaient préservées.

## V. Existe-t-il une relation entre l'intensité de l'hypersignal dans le vitré et le temps écoulé après l'injection du produit de contraste ?

Parmi les 243 patients pour lesquels l'analyse quantitative était possible (calcul du ratio œil/pont grâce aux mesures des régions d'intérêts dans le vitré et le pont du tronc cérébral), 97 patients présentaient un GLOS. Nous nous sommes interrogés sur la présence d'une éventuelle relation entre l'intensité de l'hypersignal du GLOS (exprimée par le ratio œil-pont sur l'IRM de contrôle) et le temps écoulé entre l'injection et l'IRM de contrôle.

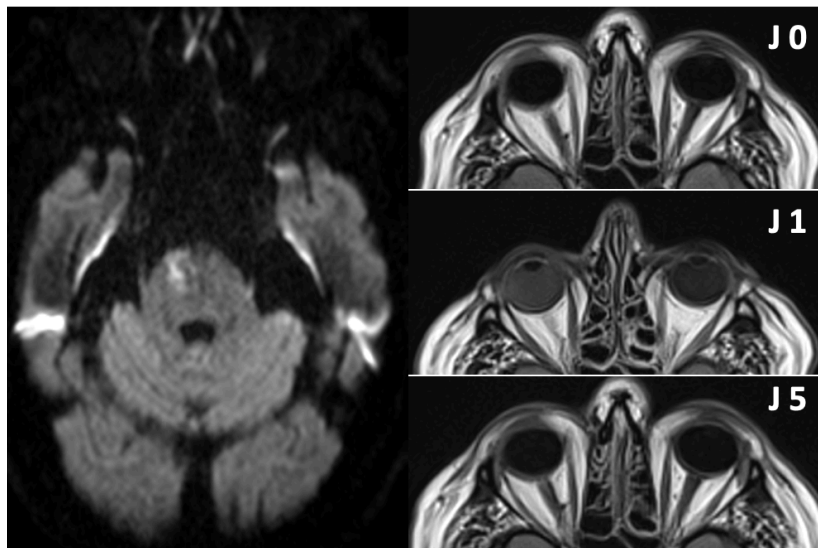
La **figure 15** montre qu'il existe une tendance à la diminution de l'hypersignal du vitré en fonction du temps (coefficient de régression linéaire  $r = - 0.1972$ ). Cette observation pourrait traduire la résorption du gadolinium avec le temps (élimination urinaire induisant une baisse de la concentration plasmatique et donc un gradient osmotique stimulant le retour vers le compartiment vasculaire). Toutefois, cette relation est non significative ( $p = 0.2796$ ) et les données tardives sont rares (un seul point temporel après un délai de 60 heures).

Dans notre cohorte, quelques patients ont bénéficié d'IRM cérébrales successives, et nous avons pu observer une disparition de l'hypersignal du vitré en quelques jours (**figure 16**), ce qui est concordant avec les rares cas décrits dans la littérature (14,107). Des travaux supplémentaires seraient nécessaires pour étudier la cinétique de ce signe GLOS. La question d'un dépôt résiduel de gadolinium dans la rétine, y compris malgré la disparition du signe, et notamment suite à des injections répétées, reste entière.



**Figure 15 :** Relation entre l'intensité du signal du vitré (ratio œil/pont obtenu sur l'IRM de suivi) en fonction du temps écoulé entre l'injection de produit de contraste et l'IRM de suivi.

Le coefficient de régression linéaire indique une pente négative, non significative.  
 $r$  = coefficient de régression linéaire



**Figure 16 :** Evolution du signe GLOS chez un patient de 73 ans. Ce patient, victime d'une lésion ischémique latéro-protubérentielle droite, présente un GLOS asymétrique à J1, prédominant à droite. On note une disparition des hypersignaux des vitrés sur l'IRM réalisée 5 jours après l'injection du produit de contraste.

## **VI. Conséquences potentielles du gadolinium dans le vitré**

Chez les patients insuffisants rénaux, le gadolinium est éliminé plus lentement, et donc circule plus longtemps dans l'organisme (17). Dans notre étude, le signe GLOS a été observé au maximum 69 heures après l'injection, chez un patient avec une insuffisance rénale sévère (clairance à 26 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).

Dans la littérature, la fibrose systémique néphrogénique a été rapportée exclusivement chez des patients avec une altération de leur fonction rénale ou dialysés (40). Dans cette maladie, il est suggéré que la persistance prolongée du gadolinium dans l'organisme favoriserait la déchélation et la libération de l'ion Gd<sup>3+</sup>, à l'origine d'une toxicité pour la peau et les muscles (38,44).

Chez les patients insuffisants rénaux qui présentent le signe GLOS, le risque est potentiellement double : d'une part la forme déchélatée du gadolinium pourrait être au contact de la rétine et induire une toxicité, d'autre part ce gadolinium pourrait n'être que partiellement éliminé du vitré et se déposer dans la rétine, avec un possible effet cumulatif lié au nombre de doses administrées antérieurement.

## **VII. Limites de l'étude**

Les pathologies ophtalmologiques qui peuvent conduire à une rupture de la barrière hémato-rétinienne (21) sont des biais de confusion possibles. Il serait intéressant de recueillir les antécédents ophtalmologiques des patients qui présentent un GLOS (rétinopathies diabétiques ou hypertensives, antécédent de chirurgie oculaire...) pour déterminer leur implication dans la survenue d'un GLOS. Un examen clinique, un fond d'œil et même une angiographie à la fluorescéine pourraient être envisagés au moment où un GLOS est visible en IRM, ce qui permettrait peut-être d'apporter de nouveaux éléments sur l'état vasculaire de la rétine.

L'utilisation d'un haut champ magnétique améliore la détection des microbleeds (108). Dans notre étude, une IRM de 1.5 Tesla a été utilisée, ce qui a pu conduire à une sous-estimation du nombre de microbleeds, pouvant expliquer l'absence d'association significative avec le GLOS dans le groupe AVC. La fréquence des microbleeds étant faible dans notre cohorte, cette association devra être étudiée sur de plus larges populations.

## D. CONCLUSION

Ce travail s'est attaché à déterminer les facteurs associés au passage de chélates de gadolinium dans le corps vitré, désigné depuis 2018 sous le terme de « Gadolinium Leakage in Ocular Structures » (7), afin d'aider à la compréhension de ce phénomène encore très peu étudié à ce jour.

Nous avons observé un signe GLOS chez des patients avec un AVC ischémique, mais aussi chez des patients sans AVC, ce qui vient renforcer les petites séries de patients publiées en dehors du contexte ischémique (10,11). Un âge élevé, une grande prévalence des facteurs de risque vasculaires et des marqueurs IRM de la maladie des petits vaisseaux cérébraux sont des facteurs associés au GLOS.

L'existence d'une altération de la barrière hémato-encéphalique dans la maladie des petits vaisseaux cérébraux a été mise en évidence dans plusieurs études récentes. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que cette maladie touche de façon similaire les petits vaisseaux de la barrière hémato-encéphalique et ceux de la barrière hémato-rétinienne, compte tenu de leurs similitudes anatomiques et fonctionnelles, ce qui pourrait faire du signe GLOS un marqueur supplémentaire de cette maladie.

Sur le plan clinique, les conséquences éventuelles de ce passage intra-oculaire de gadolinium en particulier chez les patients insuffisants rénaux, restent à explorer, tant à court qu'à long terme.

## REFERENCES

1. Burgess RE, Kidwell CS. Use of MRI in the assessment of patients with stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* févr 2011;11(1):28-34.
2. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Berthezène Y, Blanc-Lasserre K, Trouillas P, et al. MRI of acute post-ischemic cerebral hemorrhage in stroke patients: diagnosis with T2\*-weighted gradient-echo sequences. *Neuroradiology.* oct 2001;43(10):809-15.
3. Qazi E, Al-Ajlan FS, Najm M, Menon BK. The Role of Vascular Imaging in the Initial Assessment of Patients with Acute Ischemic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* avr 2016;16(4):32.
4. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 22 2018;378(8):708-18.
5. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, Parsons MW, Churilov L, Bendzus M, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet.* juill 2019;394(10193):139-47.
6. Choi JH, Pile-Spellman J. Reperfusion Changes After Stroke and Practical Approaches for Neuroprotection. *Neuroimaging Clin N Am.* nov 2018;28(4):663-82.
7. Hitomi E, Simpkins AN, Luby M, Latour LL, Leigh RJ, Leigh R. Blood-ocular barrier disruption in patients with acute stroke. *Neurology.* 13 mars 2018;90(11):e915-23.
8. Förster A, Al-Zghloul M, Wenz H, Böhme J, Groden C, Alonso A. Gadolinium Leakage in Ocular Structures Is Common in Lacunar Infarction. *Stroke.* 21 nov 2018;STROKEAHA118023573.
9. Förster A, Wenz H, Böhme J, Groden C, Alonso A. Asymmetrical Gadolinium Leakage in Ocular Structures in Stroke Due to Internal Carotid Artery Stenosis or Occlusion. *Clin Neuroradiol.* 28 déc 2018;
10. Förster A, Wenz H, Böhme J, Groden C. Gadolinium leakage in ocular structures: A novel MRI finding in transient global amnesia. *J Neurol Sci.* sept 2019;404:63-5.
11. Kanamalla US, Boyko OB. Gadolinium diffusion into orbital vitreous and aqueous humor, perivascular space, and ventricles in patients with chronic renal disease. *AJR Am J Roentgenol.* nov 2002;179(5):1350-2.



12. Herrera DA, Franco S, Bustamante S, Vargas SA, Ochoa-Escudero M, Dublin AB, et al. Contrast-enhanced T2-FLAIR MR imaging in patients with uveitis. *Int Ophthalmol.* juin 2017;37(3):507-12.
13. Förster A, Böhme J, Groden C, Wenz H. Gadolinium leakage in ocular structures in optic neuritis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* oct 2019;68:268-70.
14. Hamel J, Fiebach JB, Villringer K. Ocular hyperintense acute reperfusion marker. *Neurology.* 9 oct 2012;79(15):1622-3.
15. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. 2017.
16. 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.* mars 2014;270(3):834-41.
17. McDonald RJ, Levine D, Weinreb J, Kanal E, Davenport MS, Ellis JH, et al. Gadolinium Retention: A Research Roadmap from the 2018 NIH/ACR/RSNA Workshop on Gadolinium Chelates. *Radiology.* 2018;289(2):517-34.
18. 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.* févr 2013;23(2):307-18.
19. Sebag J. Anatomie et physiologie du vitré et de l'interface vitréorétinienne. *EMC - Ophtalmol.* janv 2008;5(4):1-25.
20. Bodaghi, B., Delyfer, M. N., Creuzot-Garcher, C., Kodjikian, L., Sellam, A., & Zayani, A. RÉTINE ET VITRÉ: Rapport Société Française d'Ophtalmologie 2018. [Internet]. Elsevier Masson. 2018. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399100002.html>
21. Patte M, Sillaire I, Pauchard E, Coulangeon LM, Kantelip B, Bacin F. Barrières hémato-oculaires. *Physiologie. EMC - Ophtalmol.* janv 2006;3(4):1-12.
22. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-Retinal Barrier. *Eur J Ophthalmol.* nov 2011;21(6\_suppl):3-9.

23. Raviola G. The structural basis of the blood-ocular barriers. *Exp Eye Res.* 1977;25 Suppl:27-63.
24. Sebag J. Ageing of the vitreous. *Eye.* mars 1987;1(2):254-62.
25. Renard J.P. & Sellem E. Glaucome Primitif à Angle Ouvert: Rapport Société Française d'Ophtalmologie 2014. [Internet]. 2014. (Elsevier Masson). Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/index.html>
26. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol.* janv 2013;9(1):44-53.
27. Creuzot-Garcher C. & Massin P. Oedèmes maculaires: Rapport Société Française d'Ophtalmologie 2016. [Internet]. Elsevier Masson; 2016. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/2016/9782294749490.pdf>
28. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: a review. *Open Ophthalmol J.* 3 sept 2010;4:52-9.
29. Tomi M, Hosoya K. The role of blood–ocular barrier transporters in retinal drug disposition: an overview. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* sept 2010;6(9):1111-24.
30. Sentis V, Nguyen G, Soler V, Cassagne M. Le glaucome du sujet âgé. *Cah Année Gériatologique.* déc 2015;7(4):166-74.
31. Palm E. On the occurrence in the retina of conditions corresponding to the blood-brain barrier. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1947;25(1):29-35.
32. Díaz-Coránguez M, Ramos C, Antonetti DA. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res.* oct 2017;139:123-37.
33. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* nov 2015;282(21):4067-79.
34. Viores SA. Breakdown of the Blood–Retinal Barrier. In: *Encyclopedia of the Eye* [Internet]. Elsevier; 2010 [cité 20 avr 2020]. p. 216-22. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123742032001378>
35. Rizzolo LJ, Peng S, Luo Y, Xiao W. Integration of tight junctions and claudins with the barrier functions of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res.* sept 2011;30(5):296-323.

36. Antonetti DA, Barber AJ, Khin S, Lieth E, Tarbell JM, Gardner TW. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. Penn State Retina Research Group. *Diabetes*. déc 1998;47(12):1953-9.
37. Cunha-Vaz JG. The blood–retinal barriers system. Basic concepts and clinical evaluation. *Exp Eye Res*. mars 2004;78(3):715-21.
38. Perazella MA, Rodby RA. Gadolinium use in patients with kidney disease: a cause for concern. *Semin Dial*. juin 2007;20(3):179-85.
39. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *AJR Am J Roentgenol*. mars 1984;142(3):619-24.
40. Port M, Idée J-M, Medina C, Robic C, Sabatou M, Corot C. Efficiency, thermodynamic and kinetic stability of marketed gadolinium chelates and their possible clinical consequences: a critical review. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med*. août 2008;21(4):469-90.
41. Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z, Prince MR. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium-based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2018;286(2):471-82.
42. Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2006;21(4):1104-8.
43. 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*. janv 2007;56(1):21-6.
44. Morcos SK. Nephrogenic systemic fibrosis following the administration of extracellular gadolinium based contrast agents: is the stability of the contrast agent molecule an important factor in the pathogenesis of this condition? *Br J Radiol*. févr 2007;80(950):73-6.
45. Radbruch A, Richter H, Bücken P, Berlandi J, Schänzer A, Deike-Hofmann K, et al. Is Small Fiber Neuropathy Induced by Gadolinium-Based Contrast Agents? *Invest Radiol* [Internet]. 24 juin 2020 [cité 1 sept 2020]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/RLI.0000000000000677>
46. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. juin

2015;275(3):772-82.

47. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Paolini MA, Murray DL, et al. Gadolinium Deposition in Human Brain Tissues after Contrast-enhanced MR Imaging in Adult Patients without Intracranial Abnormalities. *Radiology*. 2017;285(2):546-54.

48. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, 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*. juill 2015;276(1):228-32.

49. Bower DV, Richter JK, von Tengg-Kobligk H, Heverhagen JT, Runge VM. Gadolinium-Based MRI Contrast Agents Induce Mitochondrial Toxicity and Cell Death in Human Neurons, and Toxicity Increases With Reduced Kinetic Stability of the Agent. *Invest Radiol*. 2019;54(8):453-63.

50. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. 2017. [Internet]. 2017. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/gadolinium\\_contrast\\_agents\\_31/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500240575.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf).

51. Mathews VP, Caldemeyer KS, Lowe MJ, Greenspan SL, Weber DM, Ulmer JL. Brain: gadolinium-enhanced fast fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging. *Radiology*. avr 1999;211(1):257-63.

52. Lee EK, Lee EJ, Kim S, Lee YS. Importance of Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Various Intracranial Pathologic Conditions. *Korean J Radiol*. févr 2016;17(1):127-41.

53. Kremer S, Abu Eid M, Bierry G, Bogorin A, Koob M, Dietemann JL, et al. Accuracy of delayed post-contrast FLAIR MR imaging for the diagnosis of leptomeningeal infectious or tumoral diseases. *J Neuroradiol J Neuroradiol*. déc 2006;33(5):285-91.

54. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese ICM, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 7 juill 2015;85(1):18-28.

55. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to

therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* juill 2010;9(7):689-701.

56. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol.* mai 2013;12(5):483-97.

57. Debette S, Schilling S, Duperron M-G, Larsson SC, Markus HS. Clinical Significance of Magnetic Resonance Imaging Markers of Vascular Brain Injury: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 01 2019;76(1):81-94.

58. Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RPW, Knottnerus ILH, Staals J. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke.* nov 2013;44(11):2995-9.

59. Huijts M, Duits A, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, de Leeuw PW, Staals J. Accumulation of MRI Markers of Cerebral Small Vessel Disease is Associated with Decreased Cognitive Function. A Study in First-Ever Lacunar Stroke and Hypertensive Patients. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:72.

60. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology.* 30 sept 2014;83(14):1228-34.

61. Arba F, Mair G, Carpenter T, Sakka E, Sandercock PAG, Lindley RI, et al. Cerebral White Matter Hypoperfusion Increases with Small-Vessel Disease Burden. Data From the Third International Stroke Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* juill 2017;26(7):1506-13.

62. Arba F, Testa GD, Limbucci N, Nappini S, Renieri L, Pracucci G, et al. Small vessel disease and clinical outcomes after endovascular treatment in acute ischemic stroke. *Neurol Sci.* juin 2019;40(6):1227-35.

63. Arba F, Leigh R, Inzitari D, Warach SJ, Luby M, Lees KR, et al. Blood-brain barrier leakage increases with small vessel disease in acute ischemic stroke. *Neurology.* 21 nov 2017;89(21):2143-50.

64. Wardlaw JM. Blood-brain barrier and cerebral small vessel disease. *J Neurol Sci.* 15 déc 2010;299(1-2):66-71.

65. Zhang CE, Wong SM, van de Haar HJ, Staals J, Jansen JFA, Jeukens CRLPN, et al. Blood-

brain barrier leakage is more widespread in patients with cerebral small vessel disease. *Neurology*. 31 2017;88(5):426-32.

66. Topakian R, Barrick TR, Howe FA, Markus HS. Blood-brain barrier permeability is increased in normal-appearing white matter in patients with lacunar stroke and leucoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2010;81(2):192-7.

67. Wardlaw JM, Doubal F, Armitage P, Chappell F, Carpenter T, Muñoz Maniega S, et al. Lacunar stroke is associated with diffuse blood-brain barrier dysfunction. *Ann Neurol*. févr 2009;65(2):194-202.

68. Wardlaw JM, Makin SJ, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM, et al. Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement*. juin 2017;13(6):634-43.

69. Wong SM, Jansen JFA, Zhang CE, Hoff EI, Staals J, van Oostenbrugge RJ, et al. Blood-brain barrier impairment and hypoperfusion are linked in cerebral small vessel disease. *Neurology*. 09 2019;92(15):e1669-77.

70. Li Y, Li M, Zuo L, Shi Q, Qin W, Yang L, et al. Compromised Blood-Brain Barrier Integrity Is Associated With Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Cerebral Small Vessel Disease. *Front Neurol*. 2018;9:221.

71. Patton N, Aslam T, Macgillivray T, Pattie A, Deary IJ, Dhillon B. Retinal vascular image analysis as a potential screening tool for cerebrovascular disease: a rationale based on homology between cerebral and retinal microvasculatures. *J Anat*. avr 2005;206(4):319-48.

72. Doubal FN, MacGillivray TJ, Patton N, Dhillon B, Dennis MS, Wardlaw JM. Fractal analysis of retinal vessels suggests that a distinct vasculopathy causes lacunar stroke. *Neurology*. 6 avr 2010;74(14):1102-7.

73. Doubal FN, de Haan R, MacGillivray TJ, Cohn-Hokke PE, Dhillon B, Dennis MS, et al. Retinal arteriolar geometry is associated with cerebral white matter hyperintensities on magnetic resonance imaging. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. déc 2010;5(6):434-9.

74. Dumitrascu OM, Demaerschalk BM, Valencia Sanchez C, Almader-Douglas D, O'Carroll CB, Aguilar MI, et al. Retinal Microvascular Abnormalities as Surrogate Markers of Cerebrovascular Ischemic Disease: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke*

Assoc. juill 2018;27(7):1960-8.

75. Hughes AD, Falaschetti E, Witt N, Wijetunge S, Thom SAM, Tillin T, et al. Association of Retinopathy and Retinal Microvascular Abnormalities With Stroke and Cerebrovascular Disease. *Stroke*. 2016;47(11):2862-4.

76. Liew G, Baker ML, Wong TY, Hand PJ, Wang JJ, Mitchell P, et al. Differing associations of white matter lesions and lacunar infarction with retinal microvascular signs. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. oct 2014;9(7):921-5.

77. Lindley RI, Wang JJ, Wong M-C, Mitchell P, Liew G, Hand P, et al. Retinal microvasculature in acute lacunar stroke: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. juill 2009;8(7):628-34.

78. McGrory S, Ballerini L, Doubal FN, Staals J, Allerhand M, Valdes-Hernandez MDC, et al. Retinal microvasculature and cerebral small vessel disease in the Lothian Birth Cohort 1936 and Mild Stroke Study. *Sci Rep*. 19 2019;9(1):6320.

79. Kwa VIH, van der Sande JJ, Stam J, Tijmes N, Vrooland JL, Amsterdam Vascular Medicine Group. Retinal arterial changes correlate with cerebral small-vessel disease. *Neurology*. 26 nov 2002;59(10):1536-40.

80. Leclaire-Collet A, Pâques M, Girmens J-F, Conrath J, Gaudric A, Sahel J-A, et al. Le Retinal Vessel Analyser (RVA) : une nouvelle technique de mesure du diamètre des vaisseaux réiniens. *J Fr Ophtalmol*. mai 2007;30:65-9.

81. Liu X, Li T, Diao S, Cai X, Kong Y, Zhang L, et al. The global burden of cerebral small vessel disease related to neurological deficit severity and clinical outcomes of acute ischemic stroke after IV rt-PA treatment. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. juin 2019;40(6):1157-66.

82. Gómez-Choco M, Mengual JJ, Rodríguez-Antigüedad J, Paré-Curell M, Purroy F, Palomeras E, et al. Pre-Existing Cerebral Small Vessel Disease Limits Early Recovery in Patients with Acute Lacunar Infarct. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. nov 2019;28(11):104312.

83. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and

of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 21 juill 2013;34(28):2159-219.

84. Shi Y, Thrippleton MJ, Makin SD, Marshall I, Geerlings MI, de Craen AJM, et al. Cerebral blood flow in small vessel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(10):1653-67.

85. Marstrand JR, Garde E, Rostrup E, Ring P, Rosenbaum S, Mortensen EL, et al. Cerebral perfusion and cerebrovascular reactivity are reduced in white matter hyperintensities. *Stroke*. avr 2002;33(4):972-6.

86. Kaur C, Foulds W, Ling E. Blood–retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: Basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res*. nov 2008;27(6):622-47.

87. Luo Y, Xiao W, Zhu X, Mao Y, Liu X, Chen X, et al. Differential expression of claudins in retinas during normal development and the angiogenesis of oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 29 sept 2011;52(10):7556-64.

88. Koto T, Takubo K, Ishida S, Shinoda H, Inoue M, Tsubota K, et al. Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells. *Am J Pathol*. avr 2007;170(4):1389-97.

89. Lenglet S, Montecucco F, Mach F, Schaller K, Gasche Y, Copin J-C. Analysis of the expression of nine secreted matrix metalloproteinases and their endogenous inhibitors in the brain of mice subjected to ischaemic stroke. *Thromb Haemost*. août 2014;112(2):363-78.

90. Giebel SJ, Menicucci G, McGuire PG, Das A. Matrix metalloproteinases in early diabetic retinopathy and their role in alteration of the blood-retinal barrier. *Lab Invest J Tech Methods Pathol*. mai 2005;85(5):597-607.

91. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid  $\beta$ . *Sci Transl Med*. 15 août 2012;4(147):147ra111.

92. Denniston AK, Keane PA. Paravascular Pathways in the Eye: Is There an ‘Ocular Glymphatic System’? *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 16 juin 2015;56(6):3955.

93. Wostyn P, Van Dam D, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP, De Groot V. A new glaucoma hypothesis: a role of glymphatic system dysfunction. *Fluids Barriers CNS*. 29 juin 2015;12:16.

94. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP, Killer HE. The Glymphatic



System: A New Player in Ocular Diseases? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 2016;57(13):5426-7.

95. Wostyn P, De Groot V, Van Dam D, Audenaert K, Killer HE, De Deyn PP. The Glymphatic Hypothesis of Glaucoma: A Unifying Concept Incorporating Vascular, Biomechanical, and Biochemical Aspects of the Disease. *BioMed Res Int.* 2017;2017:5123148.

96. Mathieu E, Gupta N, Ahari A, Zhou X, Hanna J, Yücel YH. Evidence for Cerebrospinal Fluid Entry Into the Optic Nerve via a Glymphatic Pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 01 2017;58(11):4784-91.

97. Jacobsen HH, Ringstad G, Jørstad ØK, Moe MC, Sandell T, Eide PK. The Human Visual Pathway Communicates Directly With the Subarachnoid Space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 03 2019;60(7):2773-80.

98. Deike-Hofmann K, Reuter J, Haase R, Paech D, Gnirs R, Bickelhaupt S, et al. Glymphatic Pathway of Gadolinium-Based Contrast Agents Through the Brain: Overlooked and Misinterpreted. *Invest Radiol.* 21 nov 2018;

99. Jost G, Frenzel T, Lohrke J, Lenhard DC, Naganawa S, Pietsch H. Penetration and distribution of gadolinium-based contrast agents into the cerebrospinal fluid in healthy rats: a potential pathway of entry into the brain tissue. *Eur Radiol.* juill 2017;27(7):2877-85.

100. Nehra AK, McDonald RJ, Bluhm AM, Gunderson TM, Murray DL, Jannetto PJ, et al. Accumulation of Gadolinium in Human Cerebrospinal Fluid after Gadobutrol-enhanced MR Imaging: A Prospective Observational Cohort Study. *Radiology.* 2018;288(2):416-23.

101. D'Agata F, Ruffinatti F, Boschi S, Stura I, Rainero I, Abollino O, et al. Magnetic Nanoparticles in the Central Nervous System: Targeting Principles, Applications and Safety Issues. *Molecules.* 21 déc 2017;23(1):9.

102. Javed K, Reddy V, Lui F. Neuroanatomy, Choroid Plexus. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538156/>

103. Wostyn P, Killer HE, De Deyn PP. Glymphatic stasis at the site of the lamina cribrosa as a potential mechanism underlying open-angle glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol.* juill 2017;45(5):539-47.

104. Sakamoto M, Nakamura K, Shibata M, Yokoyama K, Matsuki M, Ikeda T. Magnetic

resonance imaging findings of Terson's syndrome suggesting a possible vitreous hemorrhage mechanism. *Jpn J Ophthalmol.* mars 2010;54(2):135-9.

105. Berkowitz BA, Wilson CA, Tofts PS, Peshock RM. Effect of vitreous fluidity on the measurement of blood-retinal barrier permeability using contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med.* janv 1994;31(1):61-6.

106. Conart J-B, Berrod J-P. Hémorragies du vitré non traumatiques. *J Fr Ophtalmol.* févr 2016;39(2):219-25.

107. Renard D, Moesch C, Boyer JC, Freitag C, Thouvenot E. Unilateral subarachnoid and intravitreal FLAIR hyperintensities after gadolinium-enhanced MRI. *Acta Neurol Belg.* mars 2015;115(1):89-90.

108. 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.* févr 2009;8(2):165-74.

## **SERMMENT D'HIPPOCRATE**

« Au moment d'être admise 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 les 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront 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 déshonorée et méprisée si j'y manque. »

**Version validée et mise à jour par le Conseil National de l'Ordre des Médecins (2012)**

## **Facteurs associés au passage de chélates de gadolinium dans le corps vitré chez des patients avec et sans accident vasculaire cérébral ischémique.**

**Contexte**– Un passage de chélates de gadolinium dans les structures oculaires (Gadolinium Leakage in Ocular Structures- GLOS) a récemment été observé sur des images T2-Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) réalisées le lendemain d'une injection de gadolinium chez des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique. La spécificité du GLOS par rapport à l'AVC ainsi que son mécanisme restent flous.

**Objectif**– Déterminer les facteurs associés au GLOS dans une cohorte de patients présentant un déficit neurologique aigu.

**Matériel et méthodes**- Cette étude rétrospective a inclus les patients admis dans notre unité neurovasculaire pour déficit neurologique aigu entre juillet 2017 et août 2018, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec injection de gadolinium suivie d'une IRM de contrôle dans les 72 heures. Les patients étaient séparés en deux groupes, «AVC» et «Stroke-mimic» selon la présence ou non d'un AVC sur la séquence de diffusion. Le GLOS était défini comme l'apparition d'un hypersignal dans le vitré sur la séquence FLAIR de suivi en comparaison avec la séquence FLAIR initiale (pré-gadolinium). Des données cliniques et d'imagerie ont été recueillies, incluant notamment le volume de l'infarctus et de l'hypoperfusion chez les patients AVC. Les hypersignaux de la substance blanche, le nombre de lacunes et de micro-saignements ont également été recueillis et combinés pour former un score global de la maladie des petits vaisseaux cérébraux (cerebral Small Vessel Disease). Des modèles de régression uni- et multivariée ont testé l'association entre le GLOS et les données recueillies.

**Résultats**- Sur les 467 patients inclus, un GLOS a été observé chez 32,2% (136/422) des patients «AVC» et chez 28,9 % (13/45) des patients «Stroke-mimic». Dans les deux groupes, le GLOS était associé à l'augmentation de l'âge, à une grande prévalence des facteurs de risque vasculaires et des caractéristiques en imagerie de la maladie des petits vaisseaux, mais aussi à la fonction rénale et à l'augmentation de la dose de gadolinium. L'analyse multivariée dans le groupe AVC a montré que l'âge ( $p<0.001$ ), le diabète ( $p=0.018$ ), l'insuffisance rénale sévère ( $p=0.007$ ) et la dose de gadolinium ( $p<0.001$ ) étaient des contributeurs indépendants du GLOS.

**Conclusion**- Le GLOS, favorisé par une dose plus élevée de gadolinium, n'est pas spécifique à l'AVC, mais pourrait témoigner d'une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-rétinienne associée à l'âge et aux facteurs de risques vasculaires de la maladie des petits vaisseaux.

**MOTS-CLES:** Gadolinium, IRM, AVC, maladie des petits vaisseaux, vitré.

### **Factors associated with Gadolinium Leakage in Ocular Structures in stroke and stroke-mimic patients.**

**Background**– Gadolinium leakage in ocular structures (GLOS) was recently observed in control fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images performed the day after an initial gadolinium injection in stroke patients. The specificity of GLOS to stroke and its mechanisms remain unclear.

**Purpose**– We investigated the factors associated with GLOS in a cohort of patients presenting with acute neurological deficits.

**Material and Methods**– This retrospective study included consecutive patients admitted to our stroke unit for acute neurological deficit between July 2017 and August 2018 who underwent a baseline brain MRI with injection of gadolinium and a second scan within the following 72h. The patients were separated into a stroke- and stroke-mimic-group based on diffusion-weighted images. GLOS was defined as a bright signal within the vitreous in follow-up FLAIR compared to baseline FLAIR (pre-gadolinium). Clinical data were collected together with imaging features from the baseline scans that included the volume of the infarct and of hypoperfusion, as well as white matter hyperintensities, the number of lacunes and of microbleeds, which were combined to yield a small vessel disease (SVD) score. Univariable and multivariable regression models were used to test the association between GLOS and collected data.

**Results**– Among the 467 included patients, GLOS was observed in 32.2% (136/422) of the patients in the stroke-group and 28.9% (13/45) in the stroke-mimic-group. In the 2 populations, GLOS was associated with older age, increased prevalence of risk factors, and imaging features of cerebral SVD, as well as with renal function and gadolinium dose. Multivariable analyses showed that age ( $p<0.001$ ), diabetes ( $p=0.018$ ), severe renal failure ( $p=0.007$ ), and dose of gadolinium ( $p=0.001$ ) were independent contributors to GLOS.

**Conclusion**– GLOS, which occurs more commonly at higher concentrations of gadolinium, is nonspecific to stroke and may represent increased permeability of the blood–retinal barrier associated with age- and vascular risk-factor-related SVD.

**KEYWORDS:** Gadolinium, MRI, stroke, small vessel disease, vitreous.

**DISCIPLINE :** Radiodiagnostic et Imagerie Médicale

**UNIVERSITE DE BORDEAUX** – 146 Rue Léo Saignat – 33076 BORDEAUX CEDEX