

REVUES GÉNÉRALES

Neurologie

Hémorragies intracérébrales : mise au point

RÉSUMÉ : Les hémorragies intracérébrales (HIC) spontanées, qui représentent 10 à 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC), constituent un problème de santé publique majeur puisqu'elles sont à l'origine de taux de mortalité et de dépendance élevés.

Les causes sont multiples mais l'hypertension artérielle (HTA) en est le principal facteur de risque. Les outils diagnostiques sont désormais performants mais la stratégie étiologique n'est pas standardisée.

Comparativement aux AVC ischémiques, peu de traitements ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des HIC. Néanmoins, les connaissances sur la physiopathologie ont progressé ces dernières années et plusieurs cibles thérapeutiques potentielles ont été identifiées, faisant l'objet d'essais thérapeutiques en cours.



→ N. RAPOSO
CHU, TOULOUSE.

Les hémorragies intracérébrales (HIC) non traumatiques correspondent à un saignement cérébral intraparenchymateux spontané. Elles représentent 10 à 15 % de l'ensemble des accidents vasculaires cérébraux (AVC) [1] et sont souvent associés à un pronostic sombre.

Épidémiologie

L'incidence des HIC est en moyenne de 10 à 20 pour 100 000 habitants en France et elle augmente avec l'âge. Les HIC peuvent avoir une présentation très variable, allant d'une forme asymptomatique jusqu'au décès. La mortalité à 6 mois est estimée entre 23 et 58 % [2]. Le risque de récurrence hémorragique se situe entre 2,4 et 4 % par an [3].

Plusieurs facteurs de risque d'HIC ont été identifiés [4] : l'âge, le sexe masculin, l'alcool et l'hypertension artérielle (HTA) qui constitue le principal facteur de risque multipliant par 4 le risque d'HIC.

De nombreuses études ont montré l'association entre HTA chronique et

HIC [5]. Les HIC profondes sont souvent désignées hématomes de l'HTA en raison d'une forte association avec l'HTA. L'association entre HIC lobaire et HTA est moins claire.

Étiologies

On distingue classiquement les HIC primitives des HIC secondaires. Les HIC primitives, qui représentent environ 80 % des HIC, sont dues à la rupture spontanée de petits vaisseaux endomagés essentiellement par l'HTA ou l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Les HIC secondaires, plus rares, ont différentes causes : malformations vasculaires (malformations artérioveineuses, anévrisme intracrânien, cavernome, fistule durale), thrombose veineuse cérébrale, tumeur intracérébrale, coagulopathies, vascularites, consommation de cocaïne et d'alcool, ramollissement hémorragique d'un infarctus cérébral [1].

L'HTA et l'AAC sont les deux principales causes d'HIC primitives. L'HIC lié à l'HTA est due à la rupture d'artères perforantes de petit calibre (50-700 µm)

issue de la circulation antérieure ou postérieure, généralement sur ou à proximité d'une bifurcation artérielle. Ces artères perforantes sont le siège de lésions secondaires à l'HTA chronique : rupture de la limitante élastique externe, atrophie et fragmentation des cellules musculaires lisses de la média, dégénérescence cellulaire granulaire ou vésiculaire.

L'AAC sporadique est caractérisée par des dépôts A β sur la média et l'adventice des vaisseaux corticaux et leptoménigés, provoquant une perte de cellules musculaires lisses qui fragilise la paroi. Ainsi, l'AAC est une cause fréquente d'hémorragie intracérébrale lobaire, en particulier chez les sujets âgés [6]. Elle est la cause de 5 à 20 % de l'ensemble des hémorragies intracérébrales spontanées du sujet âgé. L'étude anatomopathologique *post-mortem* permet le diagnostic de certitude. Néanmoins, *in vivo*, le diagnostic d'AAC peut être approché avec fiabilité grâce aux critères diagnostiques de Boston qui s'appuient sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques [7]. Le diagnostic d'AAC probable ou possible est retenu chez des patients de plus de 55 ans présentant une HIC lobaire, corticale ou cortico-sous-corticale unique (AAC possible) ou multiple (AAC probable), en l'absence d'autre cause retrouvée.

La distribution des lésions vasculaires de l'AAC est différente de celle des lésions d'artériolosclérose liées à l'HTA chronique. L'AAC touche les vaisseaux corticaux et leptoménigés, sans atteinte des artères perforantes alors que l'artériolosclérose liée à l'HTA atteint les artères corticales et sous-corticales. Les *microbleeds* (MB) cérébraux correspondent à des dépôts d'hémosidérine provoqués par une extravasation minime de sang issu d'artérols de petit calibre. Ils sont détectés en IRM par la séquence T2 EG où ils apparaissent comme une perte focale de signal. La distribution des MB aide à la distinction entre AAC et HTA chronique.

Diagnostic

Le diagnostic d'accident vasculaire cérébral est évoqué devant des signes neurologiques de focalisation de survenue brutale. L'imagerie cérébrale est alors indispensable pour distinguer l'infarctus cérébral de l'hémorragie intracérébrale, même si les troubles de la vigilance, les céphalées et les vomissements sont plus fréquents lors de l'hémorragie intracérébrale.

L'examen tomodensitométrique (TDM) cérébral sans injection de produit de contraste et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) encéphalique permet la détection précoce (dans les premières minutes) de l'hémorragie intracérébrale mais l'IRM est plus sensible pour la détection des HIC datant de plus d'une semaine.

Le diagnostic d'HIC étant posé, son étiologie reste à déterminer. Plusieurs examens complémentaires peuvent être utiles au diagnostic étiologique. L'IRM encéphalique permet la détection des signes de microangiopathie cérébrale tels que les *microbleeds*, les anomalies de la substance blanche ou les lacunes (**fig. 1**). L'aspect et la distribution de ces lésions peut orienter vers une microangiopathie hypertensive, une angiopathie amyloïde cérébrale ou des microangiopathies cérébrales génétiques. Elle permet également la détection d'une tumeur cérébrale ou d'un cavernome sous-jacente à l'hématome (**fig. 2**) ou d'une thrombose veineuse cérébrale.

Les examens angiographiques – angio-TDM, angio-IRM, artérographie conventionnelle – permettent avec des

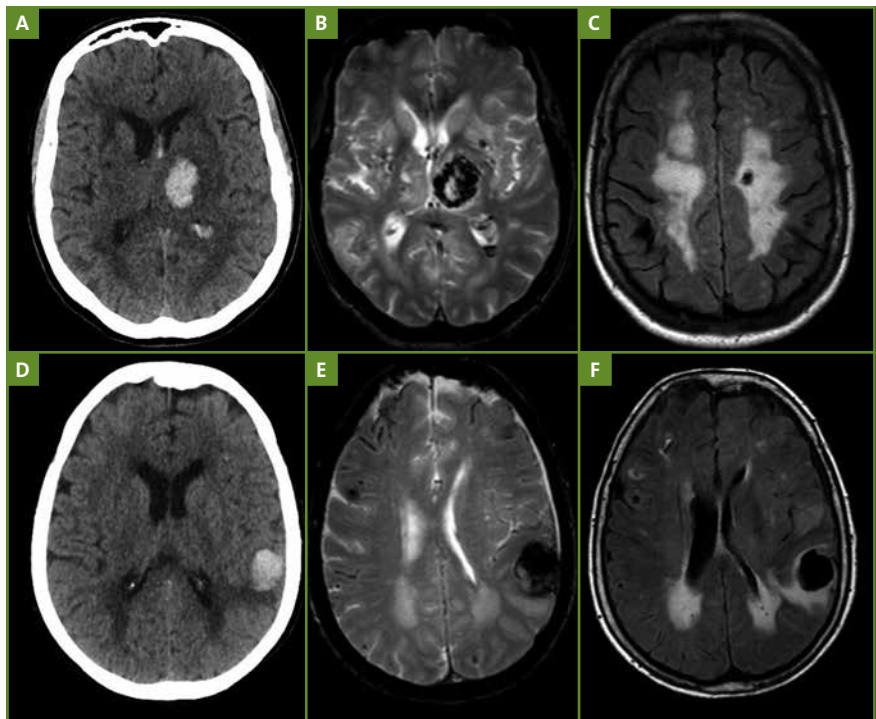


Fig. 1 : HIC primitives. En haut (A, B, C), HIC sur microangiopathie hypertensive. L'examen TDM cérébrale SPC (A) retrouve un hématoïde profond capsulo-thalamique gauche. L'IRM encéphalique retrouve des signes de microangiopathie avec plusieurs *microbleeds* en séquence T2EG (B) dont la topographie profonde oriente vers une origine hypertensive. En séquence FLAIR (C), les hypersignaux de la substance blanche et une lacune paraventriculaire gauche complètent les signes de microangiopathie. En bas (D, E, F), HIC sur AAC. L'examen TDM cérébrale SPC (D) retrouve un hématoïde lobaire frontotemporal gauche. L'IRM encéphalique est typique d'une AAC avec plusieurs *microbleeds* corticaux et une hémosidérose corticale en T2EG, alors que la séquence FLAIR retrouve des hypersignaux de la substance blanche.

REVUES GÉNÉRALES

Neurologie

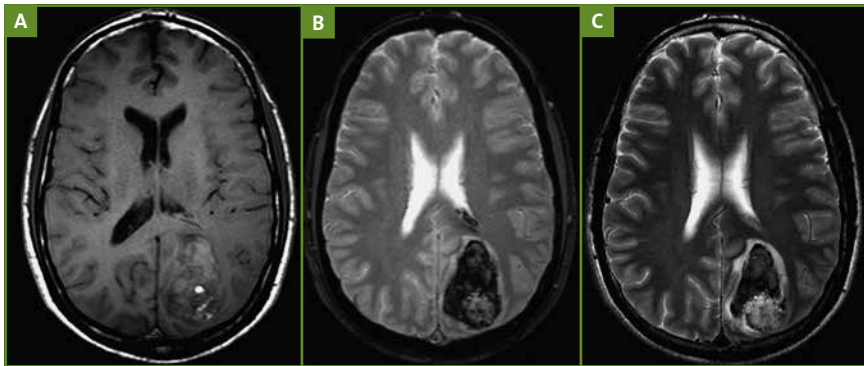


FIG. 2 : HIC secondaire à un cavernome. L'IRM encéphalique retrouve un hématome occipital gauche avec présence à sa partie postérieure un cavernome apparaissant comme une image nodulaire hétérogène en séquence T1 (A) avec une association de zones en hypersignal, isosignal et hyposignal. En séquence T2EG (B), aspect hétérogène typique en "poivre et sel" entouré d'un liséré d'hemosidérine apparaissant en hyposignal. En séquence T2 (C), aspect du cavernome en hypersignal alors que l'hématome apparaît en hyposignal.

sensibilités différentes la détection de malformations vasculaires (anévrisme, malformation artérioveineuse, fistule durale) nécessitant des traitements spécifiques pour prévenir la récurrence d'HIC (fig. 3).

Les recommandations internationales sur la stratégie étiologique des HIC reposant sur de faibles niveaux de preuve, les pratiques varient selon les centres, même si l'âge jeune, la localisation lobaire de l'HIC et l'absence d'HTA connue sont des critères d'exploration plus approfondie de la cause de l'HIC.

Facteurs pronostiques

Les principaux facteurs de mauvais pronostic après une HIC sont le volume initial de l'hématome, le score *Glasgow coma scale* (GCS), la présence d'une hémorragie intraventriculaire associée, l'âge et l'expansion de l'hématome [8]. L'expansion de l'hématome survient habituellement à la phase aiguë et se manifeste par une aggravation neurologique pouvant entraîner la mort.

L'angio-TDM cérébrale avec scanner après injection de produit de contraste, réali-

sée à la phase hyperaiguë, peut mettre en évidence dans près de 40 % des cas d'HIC un *spot sign* qui correspond à une ou plusieurs zones de fuite de produit de contraste au sein de l'HIC (fig. 4). Sa présence a récemment été identifiée comme un facteur prédictif d'expansion de l'HIC, de mortalité et dépendance [9]. L'HTA en phase aiguë est également associée à l'expansion précoce de l'hématome [10].

Traitement

La prise en charge en unité neurovasculaire réduit la mortalité des patients présentant un AVC ischémique mais également un HIC [11]. Néanmoins, à ce jour, aucun essai de phase 3 n'a pu démontrer l'efficacité de traitements médicamenteux ou chirurgicaux dans la prise en charge aiguë des HIC, même si la craniectomie postérieure dans les hématomes cérébelleux est communément reconnue comme un traitement efficace.

Durant les 5 dernières années, le nombre d'essais précliniques et cliniques sur les HIC a augmenté et d'importants progrès ont été réalisés sur les modèles animaux de cette pathologie et la compréhension des mécanismes lésionnels de l'HIC. Plusieurs cibles thérapeutiques poten-



FIG. 3 : HIC par rupture d'une malformation artérioveineuse. TDM cérébrale SPC (A) montrant un hématome lobaire frontopariétal droit avec une anomalie hétérogène spontanément dense sur la partie interne de l'hématome. L'artériographie conventionnelle (B) met en évidence une volumineuse malformation artérioveineuse frontale droite.

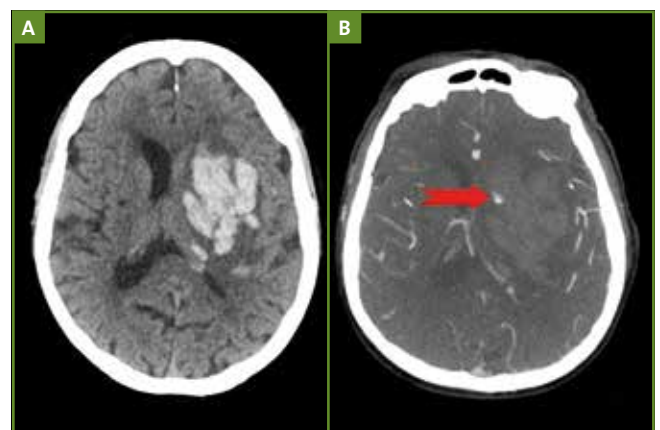


FIG. 4 : *Spot sign*. L'examen TDM cérébrale SPC (A) montre un volumineux hématome profond capsulo-lenticulaire gauche. La TDM cérébrale après injection de produit de contraste (B) met en évidence une prise de contraste sur la partie interne de l'hématome (flèche rouge) correspondant à un *spot sign*.

tielles ont pu être identifiées et sont actuellement explorées dans le cadre d'essais thérapeutiques.

1. Prévention de l'expansion précoce de l'hématome

Limiter l'expansion précoce de l'hématome constitue une cible thérapeutique dans le traitement des HIC en phase aiguë, pouvant être abordée selon deux approches : traitement hémostatique aigu et réduction de la pression artérielle.

Parmi les traitements hémostatiques évalués, le facteur VII activé recombinant (facteur VIIa) avait montré des résultats prometteurs lors d'un essai de phase II. L'essai de phase III FAST [12] a évalué l'efficacité du facteur VIIa chez 821 patients présentant une HIC de moins de 3 heures. L'expansion précoce de l'hématome était significativement réduite chez les patients traités par facteur VIIa comparativement au groupe placebo mais il n'existait aucune différence significative sur la mortalité et la dépendance à 3 mois. Plusieurs études sont actuellement en cours pour évaluer le facteur VIIa chez des patients mieux sélectionnés (HIC avec *spot sign*, HIC sous traitement antiagrégant ou anticoagulant). D'autres traitements hémostatiques sont actuellement en cours d'évaluation : transfusion plaquettaire chez les patients avec HIC sous antiagrégant plaquettaire, utilisation de l'acide aminocaproïque,

La seconde approche consiste à prévenir l'expansion de l'hématome en réduisant la pression artérielle. En effet, l'HTA en phase aiguë de l'HIC est associée à l'expansion précoce de l'hématome et à un mauvais pronostic. Plusieurs études — ATACH10, INTERACT [13] — ont démontré l'efficacité d'un traitement intensif de l'HTA en phase aiguë de l'HIC sur l'expansion précoce de l'hématome comparativement aux recommandations usuelles. L'impact de cette approche sur la mortalité et la dépendance est en cours d'évaluation (INTERACT 2, ATACH 2).

2. Prise en charge de l'effet de masse et de l'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne induite par l'hématome, l'œdème périhématique ou l'hydrocéphalie aiguë est une cause majeure de mortalité dans les premiers jours de l'HIC. L'utilisation systématique de mannitol n'apporte aucun bénéfice sur la mortalité ou la dépendance. L'usage de mannitol doit être considéré sur de courtes périodes, dans des circonstances particulières telles que l'HIC compliquée d'un engagement ou d'une aggravation neurologique rapide avec hypertension intracrânienne. Chez les patients intubés, l'hyperventilation est recommandée pour maintenir la pression de perfusion cérébrale supérieure à 70 mmHg.

3. Évacuation chirurgicale de l'hématome

L'évacuation chirurgicale de l'hématome pourrait prévenir son expansion, réduire l'effet de masse et empêcher la libération de produit neurotoxiques. L'étude STICH [14] a comparé le traitement chirurgical précoce avec le traitement médical des HIC. 1 033 patients ont été randomisés. Aucun bénéfice sur la mortalité et la dépendance à 6 mois n'a été retrouvé. Le bénéfice de l'évacuation chirurgicale est peut être contrebalancé par les lésions neuronales et les récurrence de saignement provoquées par la chirurgie, en particulier dans les HIC profondes. Certaines sous-analyses de groupe retrouvent un bénéfice de la chirurgie dans les HIC lobaires. L'étude prospective STICH 2 est actuellement en cours pour évaluer le bénéfice de la chirurgie dans les HIC lobaires sans effraction ventriculaire.

Dans le cadre des HIC de la fosse postérieure, la chirurgie fait l'objet de recommandations américaines et européennes pour les HIC cérébelleuses avec aggravation neurologique et/ou compression du tronc cérébral et/ou hydrocéphalie.

4. Prise en charge de l'hydrocéphalie aiguë

L'hémorragie intraventriculaire complique près de 40 % des HIC spontanées et constitue un facteur de mauvais pronostic du fait du risque d'hydrocéphalie aiguë. La mise en place d'une dérivation externe permet de diminuer la pression intracrânienne ; mais ces effets bénéfiques sont contrebalancés par le risque d'occlusion du drain par caillottage et d'infection sur drain. Ce risque peut être réduit en limitant la durée du drainage ventriculaire externe.

Plusieurs études ont évalué l'utilisation de fibrinolytiques intraventriculaires visant à détruire le thrombus obstructif et faciliter le drainage du liquide cérébrospinal. Il a été démontré que l'instillation de rtPa intraventriculaire accélérerait la résorption de l'hémorragie intraventriculaire, réduisait la pression intracrânienne et diminuait la durée de la dérivation ventriculaire externe [15]. L'efficacité clinique de ce traitement est actuellement évaluée par l'étude CLEAR III.

5. Prise en charge et prévention des complications médicales

Les complications thrombo-emboliques veineuses surviennent dans 4 % des HIC. Dans le cadre de leur prévention, il est recommandé, outre l'usage des bas de contention, de débiter un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive dès la 48^e heure chez les patients avec HIC cliniquement stable.

8 % des patients avec HIC présentent des crises comitiales cliniques dans le premier mois. Cette complication est plus fréquente dans les HIC lobaires et nécessite l'introduction d'un traitement antiépileptique. La survenue d'une crise comitiale plus de 2 semaines après le début de l'HIC augmente le risque de récurrence comitiale à distance et conduit souvent à un traitement antiépileptique prolongé.

REVUES GÉNÉRALES

Neurologie

6. Prévention de la récurrence

Le contrôle de l'HTA est un élément clé de la prévention secondaire des HIC. L'impact du traitement antihypertenseur sur le risque de récurrence après un AVC a été démontré. Une sous-analyse de l'étude PROGRESS [16] montre une réduction du risque relatif d'HIC de 50 % dans le groupe traité par perindopril ± indapamide *versus* placebo, et que ce bénéfice existe quel que soit le type d'HIC (profond ou lobaire).

Le second aspect de la prévention secondaire repose sur le traitement spécifique de la cause de l'HIC : embolisation/chirurgie d'un anévrisme, embolisation/chirurgie/radio-chirurgie d'une malformation artérioveineuse, chirurgie/embolisation d'une fistule durale, chirurgie d'un cavernome, etc.

Conclusion

Les progrès réalisés ces dernières années sur la physiopathologies des HIC à partir des études précliniques et cliniques ont permis d'identifier plusieurs cibles thérapeutiques potentielles de phase aiguë. De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours ciblant entre autre l'expansion précoce de l'hématome, l'effet de masse, le saignement intraventriculaire ou l'œdème secondaire.

Outre la prise en charge de phase aiguë, la prévention de la récurrence constitue le second objectif du clinicien, nécessitant un diagnostic étiologique précis (avec des thérapeutiques spécifiques à certaines causes d'HIC) et une prise en charge rigoureuse de l'HTA.

Bibliographie

1. QURESHI AI, TUHRM S, BRODERICK JP *et al.* Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2001;344:1450-1460.
2. FLAHERTY ML, HAVERBUSCH M, SEKAR P *et al.* Long-term mortality after intra-

POINTS FORTS

- ➞ L'HIC est une pathologie fréquente (10 à 15 % des AVC) et grave, à l'origine d'une mortalité élevée.
- ➞ Les HIC primitives (HTA et angiopathie amyloïde cérébrale) représentent 80 % des HIC spontanées.
- ➞ Les principaux facteurs de mauvais pronostic après une HIC sont le volume initial de l'hématome, le score *Glasgow coma scale* (GCS), la présence d'une hémorragie intraventriculaire associée, l'âge et l'expansion de l'hématome.
- ➞ De nombreux essais thérapeutiques sont actuellement en cours ciblant l'expansion précoce de l'hématome, l'effet de masse, le saignement intraventriculaire ou l'œdème secondaire.
- ➞ La prévention secondaire repose essentiellement sur le contrôle de la tension artérielle et le traitement de la cause sous-jacente éventuelle.

cerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006;66:1182-1186.

3. BAILEY RD, HART RG, BENAVENTE O *et al.* Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology*, 2001;56:773-777.
4. ARIENSEN MJ, CLAUS SP, RINKEL GJ *et al.* Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: A systematic review. *Stroke*, 2003;34:2060-2065.
5. WOO D, SAUERBECK LR, KISSELA BM *et al.* Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: Preliminary results of a population-based study. *Stroke*, 2002;33:1190-1195.
6. THANVI B, ROBINSON T. Sporadic cerebral amyloid angiopathy--an important cause of cerebral haemorrhage in older people. *Age Ageing*, 2006;35:565-571.
7. KNUDSEN KA, ROSAND J, KARLUK D *et al.* Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria. *Neurology*, 2001;56:537-539.
8. DAVIS SM, BRODERICK J, HENNERICI M *et al.* Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 2006;66:1175-1181.
9. DEMCHUK AM, DOWLATSHAHI D, RODRIGUEZ-LUNA D *et al.* Prediction of haematoma growth and outcome in patients with intracerebral haemorrhage using the ct-angiography spot sign (predict): A prospective observational study. *Lancet Neurol*, 11:307-314.
10. QURESHI AI, PALESCH YY, MARTIN R *et al.* Effect of systolic blood pressure reduction on hematoma expansion, perihematomal edema, and 3-month outcome among patients with intracerebral hemorrhage: Results from the antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage study. *Arch Neurol*, 2010;67:570-576.
11. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007:CD000197.
12. MAYER SA, BRUN NC, BEGTRUP K *et al.* Efficacy and safety of recombinant activated factor vii for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*, 2008;358:2127-2137.
13. ANDERSON CS, HUANG Y, WANG JG *et al.* Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (interact): A randomised pilot trial. *Lancet Neurol*, 2008;7:391-399.
14. MENDELOW AD, GREGSON BA, FERNANDES HM *et al.* Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the international surgical trial in intracerebral haemorrhage (stich): A randomised trial. *Lancet*, 2005;365:387-397.
15. NAFF N, WILLIAMS MA, KEYL PM *et al.* Low-dose recombinant tissue-type plasminogen activator enhances clot resolution in brain hemorrhage: The intraventricular hemorrhage thrombolysis trial. *Stroke*, 42:3009-3016.
16. ARIMA H, TZOURIO C, ANDERSON C *et al.* Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: The progress trial. *Stroke*, 2010;41:394-396.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.