Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2015 à Poitiers
par Mademoiselle Louise Watrin

Prévalence et facteurs de risque
des hémorragies intracérébrales spontanées multiples simultanées.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Membres : Monsieur le Professeur Rémy Guillevin
Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto
Monsieur le Professeur Laurent Macchi
Monsieur le Docteur Stéphane Velasco

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement
le 29 septembre 2015 à Poitiers
par Mademoiselle Louise Watrin

Prévalence et facteurs de risque
des hémorragies intracérébrales spontanées multiples simultanées.

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Membres : Monsieur le Professeur Rémy Guillevin
Monsieur le Professeur Jean-Luc Houeto
Monsieur le Professeur Laurent Macchi
Monsieur le Docteur Stéphane Velasco

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
2. ALLAL Joseph, thérapeutique
3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie
4. BENSADOUN René-Jean, cancérologie – radiothérapie **(en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)**
5. BRIDOUX Frank, néphrologie
6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie
7. CARRETIER Michel, chirurgie générale
8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie
10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie
13. DROUOT Xavier, physiologie
14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
15. EUGENE Michel, physiologie **(surnombre jusqu'en 08/2016)**
16. FAURE Jean-Pierre, anatomie
17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
20. GILBERT Brigitte, génétique
21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie
22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
23. GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
24. GUILLET Gérard, dermatologie
25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
28. HERPIN Daniel, cardiologie
29. HOUETO Jean-Luc, neurologie
30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
31. IRANI Jacques, urologie
32. JABER Mohamed, cytologie et histologie
33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
35. KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation **(en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)**
37. KITZIS Alain, biologie cellulaire
38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
43. MACCHI Laurent, hématologie
44. MARECHAUD Richard, médecine interne
45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie
47. MIGEOT Virginie, santé publique
48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation
50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
51. NEAU Jean-Philippe, neurologie
52. ORIOT Denis, pédiatrie
53. PACCALIN Marc, gériatrie
54. PAQUEREAU Joël, physiologie
55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
58. POURRAT Olivier, médecine interne
59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
61. RICHER Jean-Pierre, anatomie
62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie
63. ROBERT René, réanimation
64. ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
65. ROBLOT Pascal, médecine interne
66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
68. SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
71. TOUCHARD Guy, néphrologie
72. TOURANI Jean-Marc, cancérologie
73. WAGER Michel, neurochirurgie

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

Professeur des universités de médecine générale

GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

BINDER Philippe
VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

BIRAULT François
BOUSSAGEON Rémy
FRECHE Bernard
GIRARDEAU Stéphane
GRANDCOLIN Stéphanie
PARTHENAY Pascal
VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

DEBAIL Didier, professeur certifié
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

Professeurs émérites

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/201
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladi tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOTCatherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Bât. D1 - 6 rue de la Milétrie – TSA 51115 - 86073 POITIERS CEDEX 9 - France
☎05.49.45.43.43 - 🖷 05.49.45.43.05

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU

Vous me faîtes l'honneur de présider ce jury de thèse, et d'avoir dirigé ce travail.
Je vous remercie, avec un profond respect, pour votre bienveillance et votre disponibilité tout au long de mes années de formation. Je tiens aussi à vous exprimer toute ma gratitude pour l'opportunité que vous m'offrez de poursuivre ma voie dans la neurologie vasculaire au sein de votre service.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc HOUETO

Vous me faîtes l'honneur d'évaluer ce travail.
Je vous exprime toute ma reconnaissance pour les valeurs que vous m'avez transmises alors que, toute jeune interne, je « débarquais » en neurologie.
Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement au lit du malade avec une grande finesse clinique, qui m'est resté tout au long de mon cursus.

A Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Vous me faîtes l'honneur d'évaluer ce travail.
Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Laurent MACCHI

Vous me faîtes l'honneur d'évaluer ce travail.
Veuillez recevoir l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Stéphane VELASCO

Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail.
Je te remercie pour ta disponibilité et ton œil avisé sur les dossiers de neurologie vasculaire et attends avec impatience notre future collaboration dans ce domaine.

J’adresse également mes remerciements :

A Monsieur le Professeur Luc Taillandier, Messieurs les Docteurs Foucaud du Boisgueheneuc, Jonathan Ciron, Stéphane Mathis, Mesdames les Docteurs Christine Kremer et Véronique Stal, pour leur sympathie et leurs enseignements.

A la joyeuse équipée de neurologie, répondant présent au 42 998 (neuroteam Poitiers the best !): MatchoumBieberBeauBalatageolas, la Ouesh, Adrien, Mathias, Delphine et les jeunes piou piou. Merci pour la solidarité, les fous-rires de craquage, et tous ces bons moments partagés dans le service et en dehors.

A l’équipe du service de Neurologie de Poitiers, infirmiers, aides-soignants, ASH, kinésithérapeutes, ergothérapeute, pour avoir rendu mon internat moins difficile.

A Sylvain, qui m’a aidée à me dépatouiller des petits *p* et autres joyeusetés statistiques qui traumatisent tout thésard en médecine.

A Emilia, avec qui j’ai eu grand plaisir à travailler et qui m’a contaminée avec sa passion de la neurologie vasculaire. Merci pour ta patience, ta disponibilité et tes précieux conseils.

A Isabelle, je ne te remercierai jamais assez pour ta sympathie, ta sollicitude et ta disponibilité qui ont été dès mon premier semestre d’internat, une véritable aide dans le travail, mais aussi un réconfort dans la vie privée. Tu fais beaucoup pour les patients, et tu m’as donné cette envie de me dépasser. A très bientôt pour de nouveaux staffs chocolat.

A Gaëlle, véritable modèle pour moi. Merci pour la rigueur que tu m’as transmise, pour ta patience, ta motivation et ton sourire à toute épreuve. Merci de m’avoir permis de passer mes 6 derniers mois de formation, et notamment ma période de rédaction de thèse, dans des conditions idéales au pensionnat de jeunes filles. Merci pour tes relectures de mémoire et thèse. Je suis ravie de poursuivre ma collaboration avec toi entre Poitiers et La Rochelle.

A Karineuh Boyer, que j’ai vue évoluer en fin d’internat puis en post-internat. J’espère suivre la même progression. Merci pour ton calme, ta générosité et ta bonne humeur aussi bien au travail que dans la vie privée.

A Solène Handscare, ma première co-interne. Merci de m’avoir accueillie et guidée à mes débuts. Merci pour tous ces bons moments passés à et en dehors de l’hôpital, et tous les autres à venir !

A mon chèreuh confrèreuh expatrié dans ch'nord, mais qui nous reviendra bientôt pour mon plus grand bonheur, modèle de raffinement et d'humanité dans une rigueur et un perfectionnisme justement dosés. Merci pour ton amitié, et de m'avoir fait découvrir les merveilleux !

A ma ptite Lowlow, à mes côtés depuis le début, merci pour les sushis de garde, les vacances au Ferrrrrrrrrrai, tout ça tout ça. Comme dit Fauve dans une chanson que j'affectionne particulièrement : Si le bateau coule, si le bateau sombre, je te suivrai, je serai comme ton ombre. Tu me trouveras toujours dans ton sillon, dans les sales moments comme dans les bons. Ma Lowlow, on en a vécu des choses ! Et maintenant, ensemble, nous irons chercher les hautes lumières. PS : t'as pas oublié de rendre ta thèse, hein ? Ouuuuuuuu !

A Clément, mon amour, merci de m'avoir encouragée quand je baissais les bras, de m'avoir repêchée quand je me noyais, et de m'avoir remise sur les rails pour avancer. Merci d'être resté calme et gentil malgré mes humeurs des derniers jours.

A Nej et Zée, mes petites sœurs, pour lesquelles je m'efforce d'être un modèle car rien n'importe plus que la fierté que j'espère entrevoir dans leurs yeux au moment du serment, mais je crois bien que les élèves ont dépassé le maitre et je reste admirative de la manière dont vous menez vos vies. Je vous ai vu devenir de belles jeunes femmes intelligentes, indépendantes et avec la tête sur les épaules dont je suis très fière.

A mon papa, ce héros, dont le parcours professionnel et la culture générale me laissent admirative et rêveuse. Tu m'as appris le dépassement de soi, la valeur du travail et a fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Tes conseils sont toujours avisés et je les suis attentivement, peut être même plus que tu ne le penses.

A ma maman, femme de tête et femme de cœur, brillante et bienveillante. Merci pour ton amour que je ressens chaque jour, malgré la distance. Merci pour ton soutien sans faille et les SMS à chaque garde, si précieux. Nous ne sommes pas sous le même ciel mais sous la même étoile.

Liste des abréviations :

AAC : angiopathie amyloïde cérébrale

AIT : accident ischémique transitoire

AVC : accident vasculaire cérébral

CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRP : C-reactive protein

DFG : débit de filtration glomérulaire

GCS : Glasgow Coma Scale

HTA : hypertension artérielle

HC : hémorragie intracérébrale

HCMSS : hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées

IC95% : intervalle de confiance à 95%

IMC : index de masse corporelle

INR : international normalized ratio

IRM : imagerie par résonance magnétique

MDRD : modification in diet in renal disease

NIHSS : National Institutes of Health Stroke Scale

mRS : modified Rankin Scale

OR : odds ratio

PAD : pression artérielle diastolique

PAS : pression artérielle systolique

PRES : posterior reversible encephalopathy syndrome

TCA : temps de céphaline activé

TDM : tomodensitométrie

TP : temps de prothrombine

Plan de thèse :

1) **Introduction** ……10

2) **Rappels sur les hémorragies intracérébrales**……11
   - A) Epidémiologie……11
   - B) Clinique……11
   - C) Radiologie……11
   - D) Biologie……13
   - E) Etiologies principales……13
   - F) Pronostic……16

3) **Notre étude**……17
   - A) Matériel et méthodes ……17
     - a. Analyse de la littérature……17
     - b. Matériel et méthodes de notre étude……17
       - I- Paramètres des hémorragies intracérébrales multiples simultanées spontanées analysés……18
       - II- Comparaison des hémorragies intracérébrales spontanées primaires multiples et simples……19
       - III- Statistiques……20
   - B) Résultats……21
     - a. Analyse des hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées……23
     - b. Comparaison des hémorragies intracérébrales spontanées primaires multiples et simples……29

4) **Discussion**……32

5) **Conclusion**……39

6) **Références**……40

7) **Annexes**……43

8) **Résumé et mots clefs**……50

9) **Serment d'Hippocrate**……51

1) Introduction

L'hémorragie intracérébrale (HC) se définit comme l'irruption de sang dans le parenchyme cérébral.
On distingue les hémorragies traumatiques des hémorragies spontanées, lesquelles sont divisées en secondaires (conséquences de malformations vasculaires, troubles de l'hémostase, ou autres affections mentionnées en **annexe 1**) et primaires ou « primitives » (sans cause évidente), qui représentent environ 75% des hémorragies intracérébrales (Qureshi *et al.,* 2001).

Ces HC peuvent récidiver ou se présenter, plus rarement, comme multiples et simultanées, définies comme la présence d'au moins deux HC de localisations différentes bien distinctes mais de même densité/intensité sur la même imagerie cérébrale (scanner ou imagerie par résonance magnétique IRM).

Peu de travaux ont été, dans la littérature, consacrés aux hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées (HCMSS). En effet, elles sont rares et ne représentent que 2 à 3,4% des hémorragies cérébrales spontanées selon les études (A Stemer *et al*., 2010 ; J Maurino *et al.*, 2001 ; L Weisberg *et al.*, 1981).
Les HCMSS primaires sont encore plus rares et représentent 0,75 à 3% des HC spontanées totales (D Laiwattana *et al*., 2014). La plupart des études traitant des HCMSS primaires sont d'origine asiatique et analysent plutôt les HC hypertensives (S Takeuchi *et al.*, 2011 ; CP Yen *et al.*, 2005 ; N Shiomi *et al.*, 2004 ; S Silliman *et al.*, 2003 ; CN Lin *et al.*, 1993 ; H Tanno *et al.,* 1989).

Les objectifs de notre travail sont :

- Objectif primaire :

- Définir la prévalence des HCMSS au sein d'une population de patients hospitalisés dans le service de neurologie du CHU de Poitiers sur une période de 11 ans.

- Objectifs secondaires :

- Décrire les données démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques, étiologiques et pronostiques de ces HCMSS.
- Comparer cette population d'HCMSS primaires à une population d'HC primaires uniques hospitalisée durant la même période de temps.

2) Rappels sur les hémorragies intracérébrales

A) Epidémiologie

En France, environ 150 000 personnes par an sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC).
Les hémorragies cérébrales spontanées représentent dans les pays occidentaux 10 à 15% de l'ensemble de ces AVC. Cette proportion est plus importante en Asie (notamment et de façon très nette au Japon) où elle peut s'élever à 39% selon les pays et les provinces.
L'incidence des HC augmente avec l'âge et est plus élevée chez les hommes (âge moyen de survenue de 72 ans pour les hommes et 71 ans pour les femmes selon le registre Dijonnais sur la période d'étude de 1985-2004 (Y Bejot *et al.,* 2008).

B) Clinique

La présentation clinique des HC, qu'elles soient uniques ou multiples, comprend des déficits neurologiques focaux, parfois des crises comitiales. Des signes généraux tels que céphalées, vomissements et troubles de la vigilance sont fréquemment présents dès l'admission. Le tableau clinique dépend de la taille et de la localisation de l'HC.
On utilise l'échelle de NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) pour l'évaluation clinique des AVC et le score de Glasgow (Glasgow Coma Scale GCS) pour l'évaluation des troubles de la conscience (**annexes 2 et 3**).

C) Radiologie

Le diagnostic positif et étiologique d'HC fait appel à une imagerie cérébrale.

Le scanner cérébral sans injection de produit de contraste possède une très bonne sensibilité pour le diagnostic d'HC, et constitue un examen plus rapide et facile à réaliser qu'une IRM. En outre, il permet le calcul du volume de l'hémorragie par la formule ABC/2 (avec A = plus grand diamètre du saignement, B = diamètre à 90° du

plan de A, et C = nombre de coupes axiales scannographiques montrant le saignement multiplié par l'épaisseur de coupe) (RU Kothari *et al.,* 1996).
L'ancienneté de l'hémorragie peut aussi être appréciée en mesurant la densité du saignement en unités Hounsfield UH (eau = 0UH, sang = 30-45UH, substance grise = 37-45UH, substance blanche = 20-30UH, os = 700-3000UH).
En phase hyper-aiguë, l'HC apparait comme une hyperdensité spontanée uniforme, puis dans les 48-72h, elle apparaît moins hyperdense et plus hétérogène. À partir de 72h, une hypodensité exerçant un effet de masse entoure l'hémorragie, signe d'œdème. Puis la densité et le volume de l'hémorragie diminuent progressivement (perte d'environ 1,5UH par jour), de même que l'œdème péri-lésionnel et l'effet de masse exercé. Aux stades plus tardifs, il ne subsiste qu'une région hypodense confinée, voire isodense.

L'IRM cérébrale est également utile pour dater l'HC et rechercher des microsaignements non visibles sur le scanner, du fait de la sensibilité de la séquence T2* (écho de gradient). L'évolution IRM des HC au fil du temps est rapportée en **annexe 4**.

Pour les HC uniques, on considère qu'il y a environ 35% d'HC lobaires, 55% d'HC profondes (30% putamen, 20% thalamus, 5% caudé), 10% d'HC de la fosse postérieure (6% au niveau du tronc cérébral). L'origine du saignement en cas d'HC volumineuse peut ne pas être clairement déterminée.
Les HCMSS peuvent être uni- ou bilatérales, supra et/ou infra-tentorielles.

Les HC peuvent s'étendre aux ventricules et aux espaces sous-arachnoïdiens.

Microbleeds et HC :
Les microhémorragies cérébrales, ou *microbleeds*, sont des traces d'hémosidérine intracérébrales apparaissant en hyposignal sur les séquences IRM en écho de gradient (T2*) et mesurant moins de 10mm de diamètre. Elles sont invisibles sur le scanner cérébral. Ces anomalies associées à une leuroaraïose (hypersignaux de la substance blanche visibles sur les séquences IRM pondérées en T2, notamment sur la séquence en inversion-récupération FLAIR, reflétant une perte axonale d'origine ischémique) traduisent l'existence d'une maladie chronique des petites artères cérébrales : artériosclérose de l'hypertension artérielle (HTA), angiopathie amyloïde

cérébrale (AAC), ou encore affections génétiques rares telles le CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ou la mutation du gène COL4A1 (associant leucoencéphalopathie, hémorragies intracérébrales, cavités porencéphaliques et tortuosités artériolaires rétiniennes).

En population générale, les *microbleeds* seraient retrouvés dans 5 à 10% des cas. Leur prévalence est estimée à 52% en cas de première HC et 83% en cas de récidive d'HC (C Cordonnier *et al.,* 2007).

De topographie lobaire, leur prévalence est influencée par l'âge et les haplotypes ε2 et ε4 de l'apolipoprotéine E ApoE.

Ils sont aussi plus fréquents chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer et sont associés à de moins bonnes performances cognitives notamment au niveau exécutif.

Selon Sorimachi *et al.,* (2007) et Stemer *et al. (*2010), les *microbleeds* seraient un facteur de risque d'HCMSS si >5.

D) Biologie

L'objectif est de rechercher une cause à l'hémorragie (**annexe 1**). Le bilan standard réalisé en urgence comprend: numération formule sanguine; bilan hépatique; créatinémie, urémie et ionogramme sanguin; bilan de coagulation avec temps de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), international normalized ratio (INR), fibrinogène (doser les facteurs de coagulation si certains paramètres sont anormaux); CRP (C-reactive protein). On peut y associer une recherche de toxiques urinaires et sanguins.

Le bilan peut ensuite être complété ultérieurement selon l'orientation étiologique (génotype de l'ApoE ou analyse génétique pour l'AAC, mutation du gène NOTCH3 pour le CADASIL, mutation du gène COL4A1, bilan infectieux, inflammatoire et auto-immun pour les vascularites, etc.).

E) Etiologies principales

Les causes d'HCMSS sont : la thrombose veineuse cérébrale, les pathologies de la coagulation (médicamenteuses, innées ou acquises), les vascularites primitives ou secondaires (par exemple substances

sympathomimétiques toxiques : crack, cocaïne, amphétamines ; médicamenteuses : anti-migraineux (N Nighoghossian *et al.*, 1998); maladie de Moya Moya ; infectieuses : virus varicelle-zona VZV (A Saxena *et al.*, 2013),etc), la transformation hémorragique d'infarctus cérébraux.
D'autres causes plus sporadiques sont décrites : réanimation cardio-pulmonaire, endocardite, infection par le VIH au stade SIDA sans thrombopénie ni infection opportuniste (M Liebetrau *et al.,* 2005), sclérodermie systémique associée à une glomérulonéphrite à anticorps pANCA positifs (BM Akkara Veetil *et al.,* 2009),…

Les HCMSS sans cause apparente sont considérées comme primaires. On retrouve fréquemment dans ces cas-là une HTA chronique ou une AAC. Ce sont des maladies chroniques des petites artères cérébrales qui apparaissent comme des facteurs de risque communs aux HC uniques et multiples, à la différence du tabagisme actif, du diabète et des dyslipidémies qui semblent davantage être des facteurs de risque d'HC simples.

HTA et HC :

L'HTA chronique se définit comme une mesure de pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg effectuée au repos lors de trois consultations médicales sur une période de 3 à 6 mois. Si l'HTA est sévère, on peut poser le diagnostic après deux consultations rapprochées.
Elle touche environ 20 % de la population adulte et son incidence augmente avec l'âge. Elle est beaucoup plus fréquente dans les pays asiatiques et notamment au Japon, ce qui pourrait en partie expliquer l'incidence nettement plus élevée des HC dans ces pays.
Dans 10% des cas, l'HTA est secondaire (maladies rénale, surrénalienne, hormonale, coarctation de l'aorte ; d'origine génétique ou non) ; sinon, elle est dite « essentielle », c'est à dire sans cause retrouvée.
Les HC d'origine hypertensive sont essentiellement de localisation profonde. Cela est expliqué par les conséquences de l'HTA chronique sur les artérioles de 40 à 200 µm de diamètre que sont les artères perforantes des structures profondes : nécrose fibrinoïde, lipohyalinose, dégénérescence de la media, microanévrismes de Charcot et Bouchard. Cet état fragilise la paroi artérielle et prédispose aux ruptures, possiblement lors d'un accès hypertensif. Sur l'IRM cérébrale, on peut visualiser des *microbleeds*, des hypersignaux de la substance blanche ainsi que des lacunes.

La prise en charge de l'HTA chronique est donc capitale afin de prévenir les HC.

Toutefois, les HC peuvent aussi survenir lors d'accès hypertensifs aigus chez des patients ne souffrant pas d'HTA chronique.

AAC et HC :

L'AAC est une maladie caractérisée par des dépôts protéiques au sein de la paroi artérielle (liés à une surproduction ou un défaut de dégradation des précurseurs circulants de différentes protéines) décrite pour la première fois en 1938.

Le type d'AAC dépend de la protéine en cause : AAC Aβ, AAC héréditaire à cystatine, AAC à transthyrétine, AAC à protéine prion, amyloïdose gelsoline, AAC à protéine ABri.

L'AAC Aβ est de loin la plus fréquente. Elle peut être sporadique (fréquente, touchant les sujets âgés) ou héréditaire (rare, de transmission autosomique dominante, touchant les sujets relativement jeunes). Sa prévalence augmente fortement avec l'âge et elle est plus fréquente chez la femme. Sur série autopsique, elle serait de 22% entre 60 et 69 ans, 29% entre 70 et 79 ans, 43% de 80 à 89 ans, 60% après 90 ans (MO McCarron *et al.,* 2004).

Le diagnostic de certitude est fait lors de l'examen histopathologique post-mortem (présence de dépôts amyloïdes Aβ dans les couches les plus externes de la paroi des artères cérébrales de petit et moyen calibre, des veines corticales et leptoméningées, et des capillaires corticaux ; nécrose fibrinoïde ; leucoencéphalopathie ; microanévrismes ; plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire).

Les HC sont plutôt lobaires mais peuvent être localisées en territoire profond ou infra-tentoriel (plus rarement). Elles sont volontiers spontanées récidivantes ou multiples simultanées, multifocales, en l'absence d'autre cause d'HC (notamment HTA).

Il peut exister des troubles cognitifs à type de maladie d'Alzheimer ou démence mixte (répétition d'AVC ischémiques, HC et leucoencéphalopathie).

Les critères diagnostiques de Boston figurent en **annexe 5**.

Sur l'IRM, on retrouve des *microbleeds* de localisation plutôt lobaire cortico-sous-corticale et postérieure (occipital et temporal), des infarctus cérébraux préférentiellement corticaux, des hypersignaux de la substance blanche de répartition plutôt périventriculaire, ainsi que de petites hémorragies méningées (sidérose superficielle).

Il n'y a pas de dosage biologique permettant le diagnostic d'AAC. Toutefois, l'allèle ε2 de l'apolipoprotéine E (ApoE) serait lié à la facilitation du dépôt d'Aβ dans les vaisseaux cérébraux.
Il n'existe aucun traitement curatif des AAC quel qu'en soit le type. La prise en charge repose sur la prévention de la récidive hémorragique, dont le risque est évalué à 5-15% par an.

F) Pronostic

La mortalité précoce (à 1 mois) est plus élevée en cas d'HC que d'infarctus cérébral. Selon l'expérience Dijonnaise, il existe une diminution progressive de la mortalité à 28 jours de 43% sur la période 1985-1989 à 25% pour la période 2000-2004, suite à une meilleure prise en charge pré-hospitalière et hospitalière (I Benatru *et al.,* 2006). Les facteurs prédictifs sont : le score de Glasgow, le volume hémorragique initial, la contamination intraventriculaire, la localisation infra-tentorielle et l'âge. Ces paramètres sont repris dans le score ICH (intracerebral hemorrhage) en **annexe 6** (JC Hemphill *et al.*, 2001).
La mortalité à 6 mois varie de 30 à 50% toutes HC confondues.

Le taux de récidive des HC est évalué à 2,4% par an et ce taux serait multiplé par 4 en cas d'HC lobaire (PL Kolominsky-Rabas, 2001).
La mortalité après récurrence est plus élevée que dans les suites d'une première HC, et le pronostic fonctionnel est moins bon.

3) Notre étude

A) Matériel et méthodes

a. Analyse de la littérature

Une recherche bibliographique a été effectuée en travail préliminaire, via Pubmed et Google, avec les mots clés suivants : « simultaneous / multiple / bilateral» and « intracerebral / intracranial / intraparenchymal» and « haemorrhages / hemorrhages / hematomas ».

Nous avons, de plus, institué comme critère de sélection les publications des 20 dernières années (1995-2015), en anglais et en français.

Les articles portant sur les hémorragies intracrâniennes extra-cérébrales ou intracérébrales traumatiques ainsi que 6 publications traitant des HCMSS secondaires ont été écartées.

Ainsi, 22 articles, 6 séries de patients (J Maurino *et al.,* 2001 ; N Shiomi *et al.*, 2004 ; CP Yen *et al.*, 2005 ; T Sorimachi *et al.*, 2007 ; A Stemer *et al.*, 2010 ; S Takeuchi *et al.*, 2011), 15 'case reports' (M Kabuto *et al.*, 1995 ; K Imai *et al.*, 2000 ; K Kohshi *et al.*, 2000 ; S Silliman *et al.*, 2003 ; JW Choi *et al.*, 2005 ; P Finelli *et al*., 2006 ; O Ozdemir *et al.*, 2007 ; LC Wendell *et al.*, 2007 ; OSM Amin *et al.* 2010 et 2013 ; R Lalla *et al.,* 2012 ; HJ Yi *et al*., 2013 ; K Kono *et al.*, 2014 ; J-S Seo *et al*., 2014 ; NSS Kumar *et al.*, 2015) et 1 méta-analyse (D Laiwattana *et al.*, 2014) portant sur les HCMSS primaires ont été analysés.

b. Matériel et méthodes de notre étude

Nos observations ont été sélectionnées rétrospectivement dans la base de données du CHU de Poitiers sur la période d'étude de 2004 à 2014 inclus, soit 11 ans. Tous les patients ayant au moins un séjour dans le service de neurologie (unité d'hospitalisation ou d'hébergement) pendant cette période avec un code diagnostique commençant par I61 (hémorragie intracérébrale) selon la classification CIM10 ont été retenus.

Les doublons ont été exclus (patients ayant présenté plusieurs hémorragies sur différentes années).

Ensuite, chaque dossier a été étudié afin d'éliminer les erreurs de codage d'une part et les HC uniques ou intra-ventriculaires pures d'autre part, afin de ne sélectionner que les HC multiples simultanées.
Puis les HC multiples simultanées d'étiologie traumatique, tumorale (tumeur primitive du cerveau ou métastase cérébrale), ou secondaires à la transformation d'AVC ischémiques ou à une thrombose veineuse cérébrale ont été exclus.
Les cas ainsi sélectionnés constituaient notre cohorte d'HCMSS.

I. Paramètres des hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées analysés :

- Données démographiques : âge et sexe.

- Paramètres cliniques à l'admission: pression artérielle moyenne, score de Glasgow (GCS), index de masse corporelle (IMC), glycémie capillaire et score NIHSS.

- Données biologiques sanguines à l'admission: taux de plaquettes, rapport TCA, INR, CRP, débit de filtration glomérulaire (DFG) calculé par la formule MDRD (Modification in Diet in Renal Disease), natrémie, hémoglobine glyquée.

- Données radiologiques sur l'imagerie initiale : nombre, localisations et volume total des hémorragies ; présence d'une hémorragie méningée associée, de signes d'engagement ou d'une contamination ventriculaire.
  Le volume de chaque HC était calculé individuellement selon la méthode (A×B×C)/2 détaillée en **2) C) Radiologie** puis ils étaient additionnés pour constituer le volume hémorragique total.
  Les localisations étaient réparties de la sorte : sus-tentorielles unilatérales, sus-tentorielles bilatérales, sus- et sous-tentorielles associées, sous-tentorielles.

- Données étiologiques : répartition des causes des HCMSS.

- Données pronostiques : mortalité précoce à 1 mois, échelle modifiée de Rankin mRS (**annexe 7**) à 1, 3 et 12 mois.

II. Comparaison des hémorragies intracérébrales spontanées primaires multiples et simples :

Sélection des cas :

Après avoir étudié les HCMSS, nous les avons divisées en deux catégories : primaires et secondaires.
Les hémorragies survenant chez des patients présentant un trouble de l'hémostase ou de la coagulation iatrogène, acquis ou constitutionnel (thrombopénie < 100 000/l ; INR>1,4 ; rapport TCA>1,5 ; traitement par héparine à dose hypo-coagulante, anticoagulant oral), une vascularite, une endocardite, ou consommant des toxiques, étaient considérés comme secondaires.
Les autres dossiers (sans cause apparente) constituaient le groupe d'HCMSS primaires (A Stemer *et al.*, 2010).

Sélection des témoins :

Ce groupe a été comparé à un groupe de témoins ayant présenté une HC spontanée primaire simple en assignant 2 témoins par cas.
Les témoins ont été sélectionnés sur une liste chronologique (par ordre de date d'admission) d'hématomes uniques, en retenant un témoin tous les 4 patients (liste du service de neurologie du CHU de Poitiers, code CIM10 I61 « hémorragie intracérébrale », après élimination des HC multiples).
Les témoins avaient la même année d'admission que le cas et devaient avoir eu au moins une IRM cérébrale pour la comparaison radiologique.
Les mêmes critères d'exclusion que les cas étaient appliqués concernant les causes secondaires d'HC. Aussi, si cette constitution du groupe témoin sélectionnait un hématome secondaire, ou si le patient n'avait pas eu d'IRM cérébrale, le patient suivant était étudié jusqu'à sélectionner le témoin, puis le choix reprenait 4 patients après et ainsi de suite.
Il n'y a pas eu d'appariement.

Variables étudiées :

- Données démographiques : âge et sexe.

- Antécédents médicaux : HTA, diabète de type 1 ou 2, dyslipidémie, tabagisme actif, intoxication alcoolique chronique, athérome (coronaropathie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, athérome carotidien), antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire AIT, d'AVC hémorragique.

- Traitement habituel : antihypertenseur, antiagrégant plaquettaire.

- Paramètres cliniques à l'admission: pression artérielle systolique (PAS), pression artérielle diastolique (PAD), score de Glasgow (GCS), glycémie capillaire, score de NIHSS.

- Données radiologiques à l'admission : localisations : profonde, lobaire et infra-tentorielle et volumes initiaux (méthode (A×B×C)/2) des HC.

- Données de l'IRM cérébrale : nombre de *microbleeds* puis répartition en deux groupes : ≤5 et >5 (T Sorimachi et al., 2007 ; A Stemer et al., 2010).

- Données biologiques sanguines à l'admission: taux de plaquettes, DFG calculé par la méthode MDRD.

- Données étiologiques : répartition des causes : HTA ou AAC.

III. <u>Statistiques :</u>

Les données ont été analysées sur le logiciel Microsoft Excel pour Mac 2011 (version 14.5.2). Les données continues sont présentées en moyenne ou médiane (± écart type) et les données catégorielles en proportions.

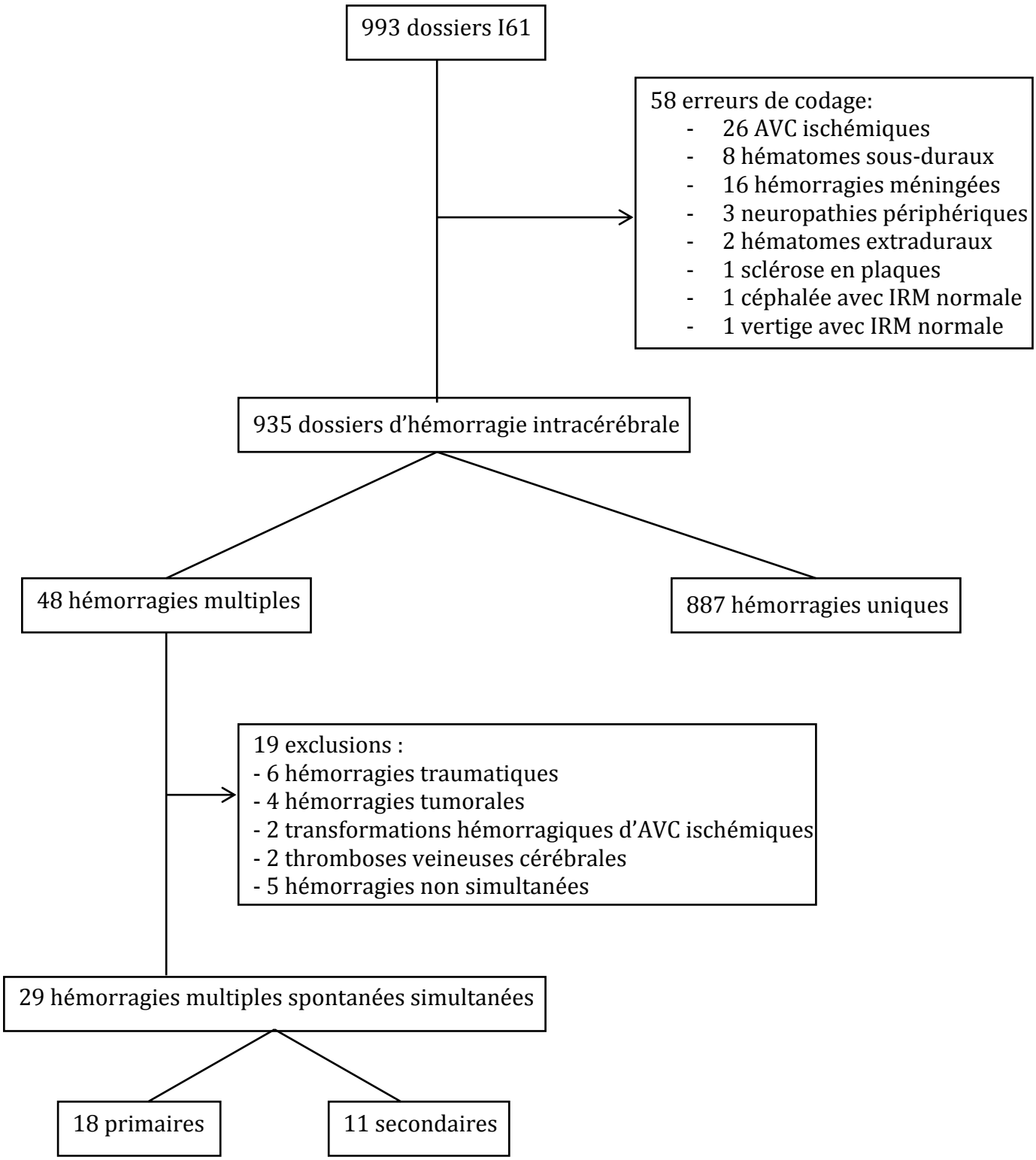
Pour l'analyse univariée, le test exact de Fisher a été utilisé pour les variables catégorielles et le test de Mann-Whitney pour les variables continues grâce au logiciel de biostatistiques disponible en ligne BiostaTGV®.

Les valeurs de $p<0,15$ sur les tests univariés faisaient l'objet d'une analyse multivariée avec un modèle de régression logistique afin de rechercher des facteurs de risque indépendants d'HC multiples. Dans cette dernière analyse, seule une valeur de $p<0,05$ était considérée comme significative. Les logiciels utilisés pour ces dernières analyses étaient NCSS 2007 Version 07.1.21 (2011), RStudio Version 0.99.473 (2015) et R version 3.1.2 (2014-10-31).

B) Résultats

Du 1er janvier 2004 au 31 décembre 2014 (soit 11 ans), 993 patients consécutifs ayant au moins un séjour en neurologie au CHU de Poitiers avec un code diagnostique CIM10 commençant par I61 (hémorragie intracérébrale) ont été retrouvés, parmi lesquels 58 dossiers (5,8%) ne correspondaient pas à des HC (erreurs de codage). Sur les 935 dossiers restants, 48 correspondaient à des HC multiples. Parmi ces 48 dossiers, 19 ont été éliminés, 14 pour cause secondaire (**tableau 1**) et 5 car les HC n'étaient pas simultanées (plusieurs HC espacées de plusieurs jours, semaines ou mois).

Tableau 1
Diagramme de flux des patients ayant présenté une hémorragie cérébrale entre 2004 et 2014 hospitalisés en neurologie au CHU de Poitiers



a. Analyse des hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées

Nous avons ainsi inclus 29 patients avec une HCMSS qui représentaient donc 3,1% des hémorragies intracérébrales totales.
Les HCMSS primaires constituaient 62% des HCMSS, soit 1,9% des hémorragies intracérébrales totales.

Données démographiques :

- Age moyen : 64±16 ans (31 à 89 ans), avec une médiane à 65 ans
- 19 hommes et 10 femmes, soit un sex ratio à 1,9

Données cliniques à l'admission :

- pression artérielle moyenne : 156/86 mmHg
- GCS moyen : 13±3 (valeurs extrêmes : 7-15)
- NIHSS moyen: 7±6 (valeurs extrêmes : 0-22)
- glycémie capillaire moyenne: 1,2±0,35 g/l
- IMC moyen : 24,8±3,7 kg/cm^2

Données biologiques à l'admission :

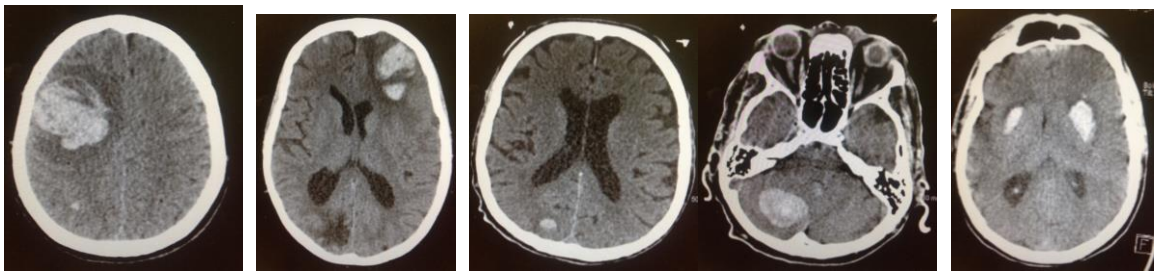
- taux de plaquettes moyen : 231 000 ± 93 500 G/l.
  Cinq patients présentaient une thrombopénie < 150 000 G/l,
  dont un < 100 000 G/l (alcoolisme chronique).
- INR moyen : 1,6±1,4.
  Chez les 23 patients sans traitement anticoagulant, il était de 0,99 et chez les 6 patients sous anticoagulant de 3,6 (2 patients <2, 1 patient entre 2 et 3, et 3 patients >3).
- rapport TCA moyen : 1,13±0,3
- natrémie moyenne : 139±3,5 mmol/l
- DFG moyen : 100±43 ml/min
- CRP moyenne : 33±59 mg/ml
- hémoglobine glyquée moyenne de 5,9%, (un seul dosage >6,5%).

Données radiologiques à l'admission :

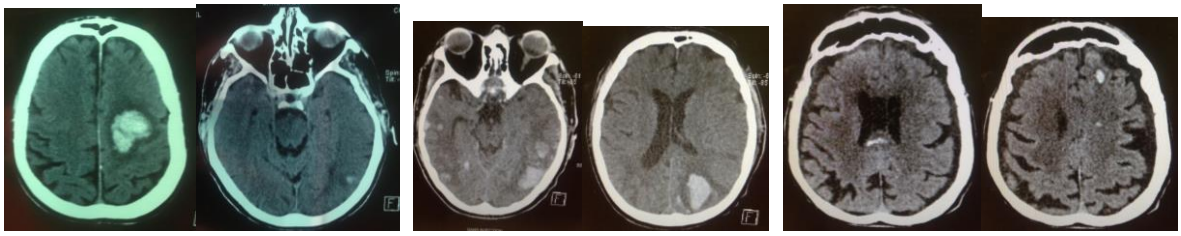
Sur l'imagerie initiale, 21 patients présentaient 2 HC (72%), 3 présentaient 3 HC, 2 présentaient 4 HC, 1 présentait 5 HC et 2 présentaient 6 HC (**figure 1**).

- Répartition des localisations : 45% supra-tentorielles bilatérales, 41% supra-tentorielles unilatérales, 14% supra et infra-tentorielles. Aucun patient ne présentait des HC exclusivement infra-tentorielles.
- volume hémorragique total moyen : 24,3±34,8 ml (de 1 à 63 ml, plus une hémorragie cataclysmique de 182 ml).
- présence d'une hémorragie ventriculaire associée : 4 patients (14%)
- présence d'une contamination des espaces sous-arachnoïdiens : 8 cas (28%)
- présence de signes d'engagement cérébral : 6 patients (21%)

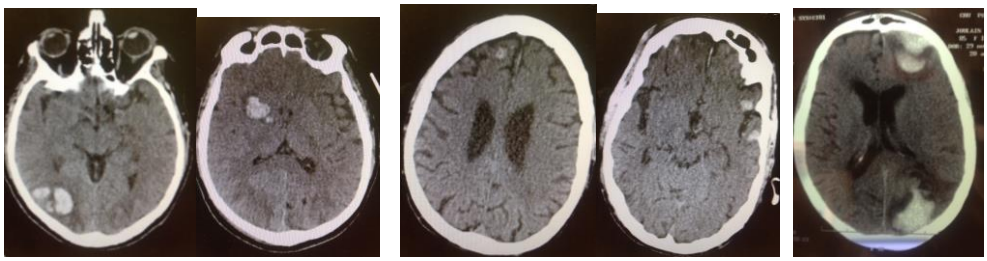
Figure 1
Imagerie des 29 cas d'hémorragies intracérébrales multiples simultanées spontanées



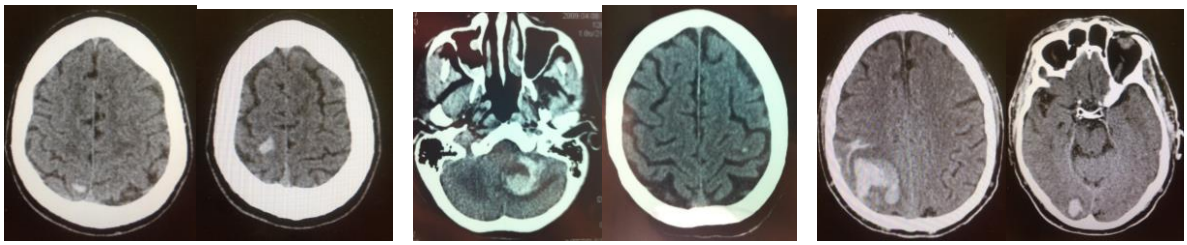
F, 67, AAC+AVK F, 75, AAC H, 73, AVK H, 37, COL4A1



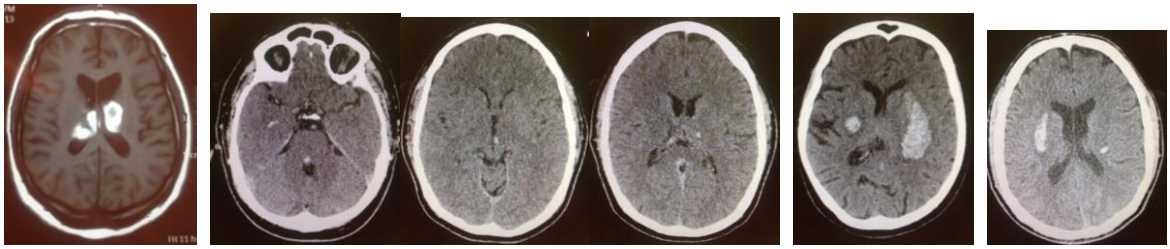
H, 63, AVK+HTA H, 75, AAC F, 89, HTA



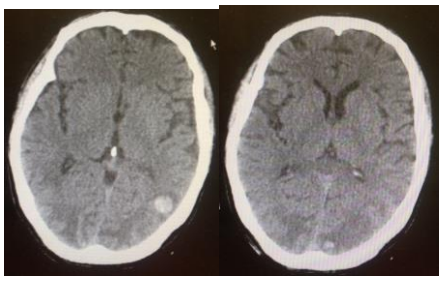
H, 44, PRES H, 62, thrombopénie F, 85, HTA



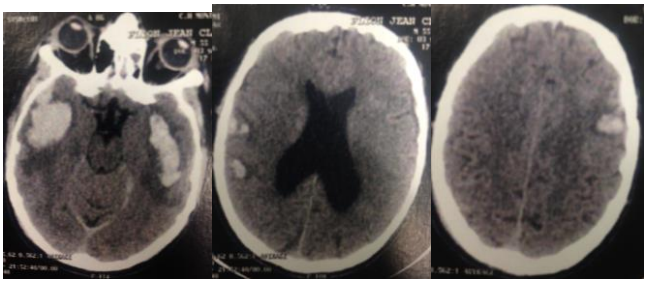
H, 48, CADASIL H, 65, endocardite + AVK H, 86, AAC



H, 31, HTA H, 46, vascularite immuno-allergique F, 45, HTA H, 40, HTA



H, 52, PRES

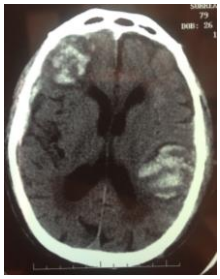


H, 55, pathologie mitochondriale probable

H, 84, HTA

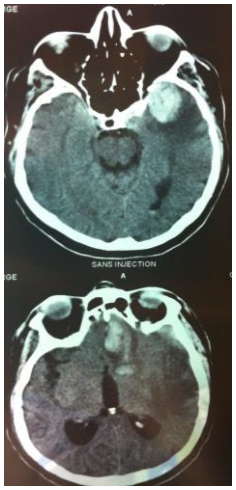
F, 72, AAC

F, 85, HTA

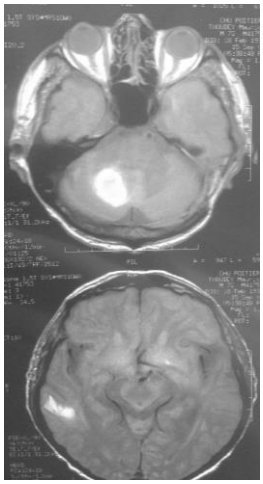


H, 79, AVK

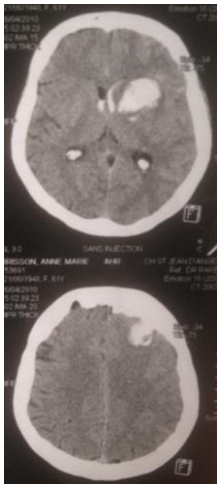
F, 73, HTA



H, 60, AVK+AAP

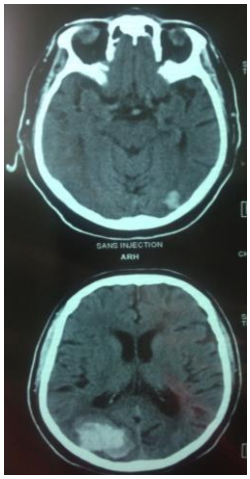


H, 72, AAC/HTA



F, 61, AAC

F, 52, HTA



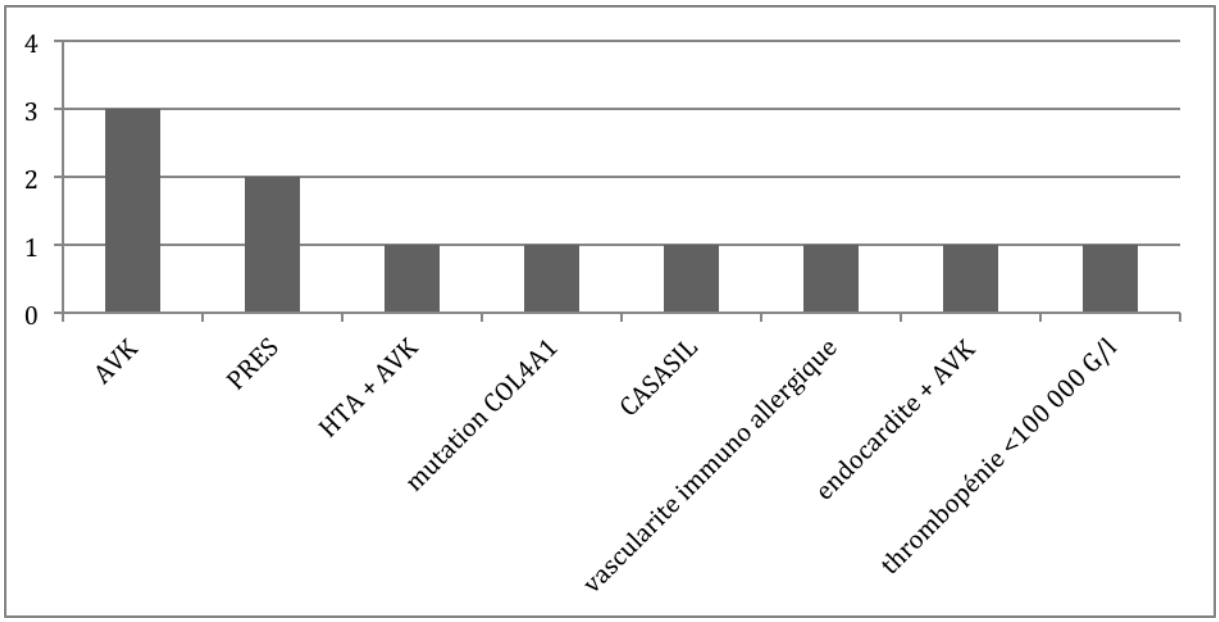
H, 75, HTA

F : femme ; H : homme ; 67 : âge ; HTA : hypertension artérielle ; AAC : angiopathie amyloïde cérébrale ; AVK : anti-vitamine K ; AAP : antiagrégant plaquettaire.

Données étiologiques :

Une cause secondaire était retrouvée chez 11 patients (38%), notamment des étiologies plus rares: mutation COL4A1 (homme, 37 ans), découverte de CADASIL (homme, 48 ans), etc. (**figure 2**).

Figure 2
Causes secondaires des hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées



AVK : anti-vitamine K ; HTA : hypertension artérielle ; PRES : posterior reversible encephalopathy syndrome ; CADASIL : Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy

Les autres HCMSS étaient primaires (18 patients, 62%) et seront détaillées en partie **3) A) b. Comparaison des HC spontanées primaires multiples et simples.**

Données pronostiques :

- mortalité précoce à 1 mois : 14%.

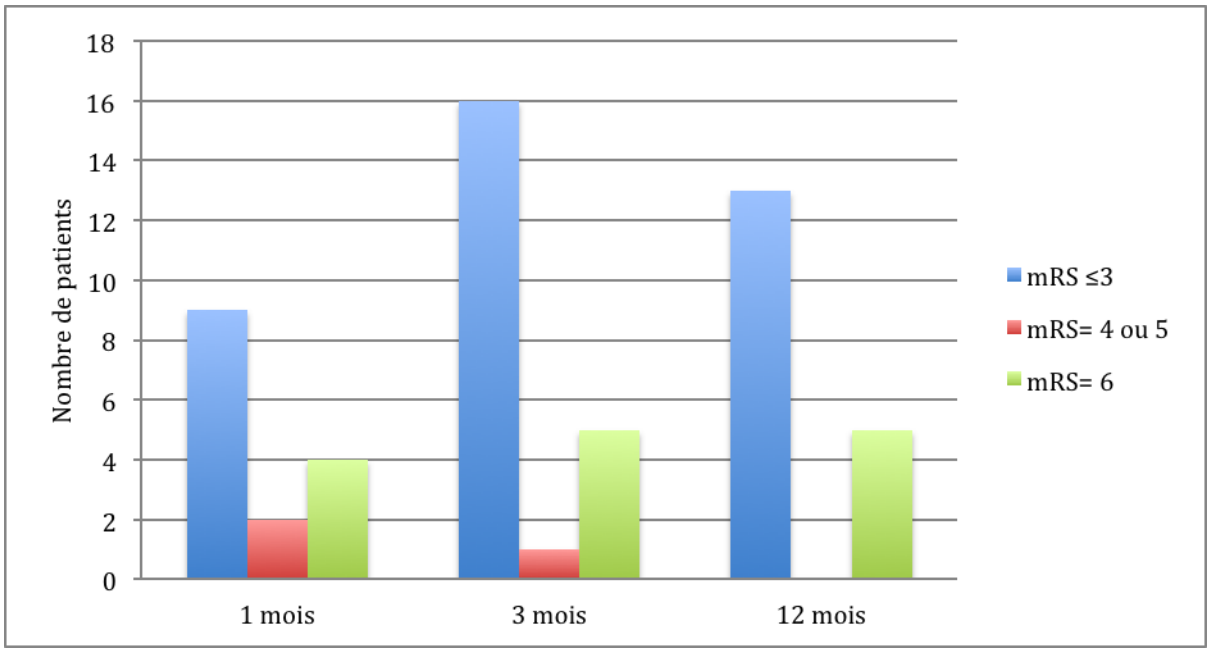
  Le délai moyen du décès par rapport à l'admission était de 10±4 jours.

  La cause du décès était toujours un engagement cérébral, dont un dû à un hématome sous-dural aigu post opératoire.
- 1 patient est décédé 2,5 mois après l'hospitalisation, d'un hématome sous-dural aigu.
- Concernant les survivants, 11 patients ont été suivis à 1 mois, 17 à 3 mois et 13 à 12 mois. Quatre patients ont été perdus de vue.

  Quatre-vingt deux pour cent des patients suivis à 1 mois et 94% des patients suivis à 3 et 12 mois avaient un score de Rankin modifié mRS ≤3 (**figure 3**).

A noter que seuls 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie : une ventriculocysternostomie et une évacuation chirurgicale de l'hémorragie.

Figure 3
Pronostic vital et fonctionnel des hémorragies cérébrales multiples spontanées simultanées évalué par le score de Rankin modifié



mRS : score de Rankin modifié

b. Comparaison des hémorragies intracérébrales spontanées primaires multiples et simples

Parmi les 29 cas d'HCMSS, 18 étaient primaires et ont été sélectionnés pour l'analyse cas-témoins (soit 62% des HCMSS ou 1,9% des hémorragies intracérébrales totales).

Les résultats comparant les caractéristiques des HC spontanées primaires multiples et simples en analyse univariée sont présentés dans le **tableau 2**.

Données démographiques :

- pour les HCMSS primaires : moyenne d'âge : 68±17ans ; sex ratio : 0,8 (10 femmes et 8 hommes). Les hommes étaient en moyenne plus jeunes que les femmes (65 ans vs. 70 ans pour les femmes ; p=0,721).
- les deux groupes étaient similaires pour l'âge, le sexe, les antécédents médicaux et le traitement par antiagrégant plaquettaire.

Données étiologiques :

- parmi les HCMSS primaires, 55% étaient imputables à une HTA, 33% à une AAC ; dans un cas on ne pouvait trancher entre les deux étiologies et dans le dernier cas, on suspectait une pathologie mitochondriale.
  La moyenne d'âge des patients ayant une probable AAC était de 73 ans et des patients hypertendus de 68 ans.
- parmi les HC simples, les proportions d'HTA et AAC étaient similaires aux HCMSS. Les causes étaient inconnues pour 3 patients et indéterminées (AAC ou HTA) pour 2.

Tableau 2
Comparaison des hémorragies intracérébrales primaires multiples et simples en analyse univariée

	Cas (n=18)	Témoins (n=36)	*p*
Age	67,9±17,1	69±14,4	0,963
Hommes	8 (44)	19 (53)	0,773
HTA	13 (72)	23 (64)	0,760
HTA non traitée	6 (33)	4 (11)	**0,067**
Diabète	2 (11)	3 (8)	1,000
Dyslipidémie	5 (28)	14 (39)	0,550
Tabagisme actif	3 (17)	4 (11)	0,674
Alcoolisme chronique	2 (11)	9 (25)	0,473
Athérome	1 (5,5)	5 (14)	0,651
ATCD d'AVC ischémique ou AIT	2 (11)	4 (11)	1,000
ATCD d'hémorragie cérébrale	3 (17)	2 (5,5)	0,319
Prise d'antiagrégant plaquettaire	2 (11)	7 (19)	0,700
Cause retenue			1,000
HTA	10 (55)	20 (55,5)	
AAC	6 (33)	11 (30,5)	
PAS initiale moyenne, mmHg	164,2±30,1	153,2±27,5	0,179
PAD initiale moyenne, mmHg	88,5±19,4	85,9±16,4	0,796
Score de Glasgow à l'admission			**0,097**
moyen	13±3	14±1	
3-8	1 (6)	1 (3)	
9-13	4 (22)	3 (8)	
14-15	13 (72)	32 (89)	
NIHSS à l'admission	8±6	6±6	0,175
Glycémie capillaire, g/l	1,2±0,3	1,2±0,3	1,000
Taux de plaquettes (10^6)	233±86	248±77	0,480
DFG, ml/min/1,73m^2	87,3±30,2	90,0±25,7	0,862
Localisation des hémorragies [a]			**0,146**
lobaire	37 (76)	20 (56)	
profonde	10 (20)	12 (33)	
infra-tentorielle	2 (4)	4 (11)	
Volume hémorragique, ml	26,5 (4 ; 43)	9,5 (3 ; 19,5)	**0,097**
Nombre de *microbleeds* T2*[b]	8±11	3±5	**0,125**
>5 *microbleeds* T2* [b]	5 (38,5)	6 (17)	**0,133**

Données présentées en moyenne ± écart-type, n (%) ou médiane (1er interquartile ; 3ème interquartile).
HTA : hypertension artérielle ; ATCD : antécédent ; AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; AAC : angiopathie amyloïde cérébrale ; PAS/PAD : pression artérielle systolique / diastolique ; DFG : débit de filtration glomérulaire
[a] Proportion: n=49 pour les cas et n=36 pour les témoins
[b] Proportions sur 13 IRM cérébrales pour les cas et 38 IRM cérébrales pour les témoins

Six paramètres tendent à être associés aux hémorragies multiples:

- l'HTA non traitée (33% des patients HCMSS contre 11% des contrôles ; *p*=0,067)
- un score de Glasgow plus bas (13±3 contre 14±1 pour le groupe contrôle ; *p*=0,097)
- la localisation lobaire des HC (76% vs 56% des contrôles ; *p*=0,146)
- un volume hémorragique plus important (26,5ml vs. 9,5ml pour les contrôles ; *p*=0,097)
- le nombre moyen de microbleeds (8±11 vs 3±5 pour les contrôles, *p*=0,125)
- plus de 5 *microbleeds* sur l'IRM cérébrale (38,5% des cas vs. 17% des contrôles ; *p*=0,133).

Toutefois, aucune n'est significativement associée aux hémorragies multiples en analyse multivariée par régression logistique :

- OR=3,4 (IC95% : 0,6-28,9) pour l'HTA non traitée (*p*=0,15)
- OR=1,3 (IC95% : 0,9-2) pour le score de Glasgow (*p*=0,17)
- OR=1,7 (IC95% : 0,2-11,2) pour la localisation des HC (*p*=0,60)
- OR=0,98 (IC95% : 0,93-1,03) pour le volume hémorragique (*p*=0,50)
- OR=0,33 (IC95% : O,06-1,91) pour les *microbleeds* (*p*=0,22).

4) Discussion

Après plusieurs '*case reports'* (dont le tout premier par Hartson *et al.* en 1954), la première série de cas d'HCMSS est rapportée en 1981 par L Weisberg *et al.* aux Etats-Unis à propos de 12 patients présentant une HCMSS sur 600 HC, soit une proportion de 2%.

Depuis, plusieurs séries de cas sont parues dans la littérature médicale, rapportant entre 4 et 20 patients présentant une HCMSS (**tableau 3**), dont la plupart sont publiées à partir de l'année 2000, probablement grâce à l'amélioration des techniques d'imagerie cérébrale (réduction de l'épaisseur de coupe au scanner ; essor de l'IRM). Une large majorité des séries est consacrée aux HCMSS d'origine hypertensive, qui représentent 0,7 à 1% des HC hypertensives, sauf une étude qui retrouve une proportion de 2,6% (CN Lin *et al.,* 1993).

La dernière méta-analyse portant sur les HCMSS primaires est parue en 2014 par Laiwattana *et al.* (Thaïlande). Elle rassemble 105 patients issus de 44 études (inclus de 1950 à 2013) et retrouve une incidence des HCMSS primaires de 0,75 à 3,4% des HC primaires.

Ainsi, les HCMSS sont probablement sous-diagnostiquées mais il n'en demeure pas moins que leur incidence est basse.

Tableau 3
Revue des séries de cas d'hémorragies intracérébrales multiples spontanées primaires retrouvés dans la littérature accessibles en anglais

Auteurs (année)	Pays	Nb de cas	Fréquence des HCMSS primaires	Sexe	Age	Localisations des HC			Causes
						P	L	IT	
S Takeuchi (2011)	Japon	20	[a] 0,9% des HC spontanées	13H/7F	61	28	1	13	20 HTA
A Stemer (2010)	Etats Unis	14	3,4% des HC spontanées	8H/6F	60	15	10	4	11 HTA 3 AAC
T Sorimachi (2007)	Japon	9	4,7% des HC primaires	6H/3F	69	6	9	0	NE
CP Yen (2005)	Taïwan	10	[a] 0,8% des HC	6H/4F	61	17	3	1	10 HTA
N Shiomi (2004)	Japon	11	[a] 1% des HC hypertensives			11	2	9	11 HTA
J Maurino (2001)	Argentine	4	2,8% des HC	2H/2F	55	6	1	1	4 HTA
CN Lin (1993)	Chine	6	[a] 2,6% des HC hypertensives	4H/2F	58	10	1	1	6 HTA
H Tanno (1989)	Japon	5	[a] 0,7% des HC hypertensives			7	1	3	5 HTA
L Weisberg (1981)	Etats Unis	12	2% des HC spontanées			3	17	3	2 HTA 10 ?
Notre série	France	18	1,9% des HC	8H/10F	68	10	37	2	10 HTA 6 AAC 1 HTA ou AAC 1 ?

Nb : nombre ; HCMSS : hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées ; HC : hémorragie intracérébrale ; P : profond ; L : lobaire ; IT : infra-tentorielle ; H : homme ; F : femmes ; HTA : hypertension artérielle ; AAC : angiopathie amyloïde cérébrale ; NE : non évalué
[a] : fréquence des HCMSS primaires d'origine hypertensive

Notre travail étudie 18 patients ayant présenté une HCMSS recrutés sur une période de 11 ans (2004-2014), et s'avère être la toute première série européenne. Il y avait plus d'HCMSS primaires (18) que secondaires (11).

Les HCMSS représentaient 3,1% des HC totales (J Maurino *et al.* retrouvaient une proportion de 2,8% en 2001 en Argentine).

Partant du principe que 75% environ des HC sont primaires (Qureshi et al., 2001), sur nos 935 patients ayant présenté une HC, 701 auraient une HC primaires et il y aurait donc 2,6% d'HC multiples parmi les HC spontanées primaires (A Stemer *et al.* retrouvaient 3,4% aux Etats Unis).

Concernant les analyses de cas (HCMSS) vs. témoins (HC simples), CP Yen *et al.* en 2004 à Taiwan ont comparé 10 cas d'HCMSS à un groupe de 600 témoins tous deux de cause hypertensive.
Il n'y avait pas de différences concernant l'âge, le sexe, la localisation des HC, la PAS à l'entrée, le diabète, les pathologies cardiaques, l'alcoolisme chronique, le tabagisme.
L'HTA était significativement plus ancienne chez les patients ayant présenté une HCMSS (10 ans et 7 ans, p=0,05). Il y avait plus de patients présentant un score de Glasgow <8 (p=0,017), une hypercholestérolémie (p=0,03) et un antécédent d'AVC ischémique ou hémorragique (p=0,024) dans le groupe d'HCMSS. Toutefois, ces variables n'ont pas été testées en analyse multivariée.
Le pronostic fonctionnel et la mortalité étaient significativement meilleurs dans le groupe témoin.

T Sorimachi *et al.* en 2007 au Japon ont comparé 9 cas et 181 témoins sur divers facteurs cliniques (âge, sexe, utilisation d'antiagrégant ou anticoagulant, diabète, score de Glasgow et PAS à l'admission), radiologiques (volume et localisation des HC, nombre de *microbleeds* sur l'IRM cérébrale) et biologiques (taux de plaquettes et fibrinogénémie).
Les seules paramètres significativement différents étaient le nombre de *microbleeds* sur l'IRM cérébrale (21 pour les HCMSS vs. 5 pour les témoins, p<0,01) et la PAS à l'admission (196 mmHg pour les HCMSS vs. 179 mmHg pour les témoins, p=0,05).

Puis A Stemer *et al.* en 2010 aux Etats Unis ont comparé 14 HCMSS primaires à 70 HC primaires simples. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour l'âge, le sexe, les antécédents cardiovasculaires, le volume et la localisation des HC, les étiologies (HTA et AAC), le GCS initial et les paramètres biologiques.
Il y avait une tendance à une TAS plus élevée dans le groupe HCMSS (p=0,053).
En analyse multivariée avec modèle de régression logistique, la seule différence significative entre les deux groupes concernait le nombre de *microbleeds* >5.

Dans notre travail, les HCMSS primaires touchaient plutôt les femmes (sex ratio à 0,8), contrairement à ce qui est retrouvé dans la méta-analyse de Laiwattana *et al.* (sex ratio=1,6). En revanche, en accord avec leur étude, les hommes étaient plus jeunes que les femmes (65 vs. 70 ans). Il n'y avait pas de différence d'âge ni de sexe avec le groupe témoin, ce qui était déjà décrit.

La majorité des HCMSS secondaires étaient attribuées à des désordres hématologiques (thrombopénie <100 000G/l ou prise d'anticoagulant oral) et à des vascularites (immuno-allergique, PRES). Toutefois, des étiologies plus rares telles un CADASIL ou une mutation COL4A1 ont été diagnostiquées et cela appelle à la vigilance afin de compléter le bilan étiologique chez les patients jeunes non hypertendus, présentant une HCMSS.

La répartition des facteurs favorisants des HCMSS primaires montrait à 55% une HTA et à 33% une AAC, sans différence avec le groupe témoin. A Stemer *et al.* retrouvaient davantage d'HTA (79% d'HTA pour 21% d'AAC) mais l'HTA n'est apparue comme facteur de risque significatif d'HC multiple dans aucune étude (pas de différence avec les groupes témoins).

Seule l'HTA non traitée, paramètre non étudié dans les différents articles, montre une tendance d'association avec les hémorragies multiples en analyse univariée (p=0,067), association qui n'a pas été prouvée en analyse multivariée. La puissance de l'étude est peut être insuffisante pour la mettre en évidence, mais il est difficile d'obtenir un grand nombre de patients étant donné l'incidence des HCMSS. Toutefois, G Ooneda *et al.* en 1973 suggéraient qu'une HTA non traitée favorise le développement de micro-anévrismes au niveau du putamen et du thalamus, et que la rupture d'un de ces anévrismes pouvait provoquer la rupture d'un autre et entrainer une hémorragie multiple quasi simultanée. CP Yen *et al.* suggèrent qu'un long passé d'HTA et les lésions artériolaires cérébrales chroniques étendues qu'elle provoque sont impliquées dans la survenue d'HC multiples.

Les autres facteurs de risque : diabète, dyslipidémie, tabagisme actif, intoxication alcoolique chronique, athérome, antécédent d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire AIT, antécédent d'AVC hémorragique et traitement par antiagrégant plaquettaire, avaient une répartition égale entre les groupes cas et témoins, comme ce qui est retrouvé dans la littérature.

Les paramètres biologiques n'étaient pas différents entre les deux groupes (DFG, taux de plaquettes, glycémie capillaire). A Stemer *et al.* retrouvaient une tendance pour les HCMSS à avoir un DFG plus bas (non confirmée en analyse multivariée).

Les patients insuffisants rénaux sont connus pour faire des complications hémorragiques (et notamment cérébrales) du fait de thrombopénies et/ou de troubles de l'agrégation et l'adhésion plaquettaire. De plus, ces patients présentent souvent une HTA. Les autres paramètres biologiques n'ont jamais été significativement associés aux HCMSS.

La pression artérielle et le score de NIHSS à l'admission n'étaient pas différents entre les cas et les témoins, mais le score de Glasgow avait tendance à être plus bas dans le groupe multiple (22% avaient un GCS entre 9 et 13 contre 8% pour le groupe témoins dans cette fourchette ; *p*=0,097), ce qui avait été retrouvé par CP Yen. Concernant la pression artérielle à l'admission, la PAS était significativement plus élevée dans les HCMSS pour T Sorimachi, et A Stemer avait retrouvé cette tendance, mais aucune des deux études n'a prouvé l'association en analyse multivariée.

Les localisations des HCMSS étaient à 76% lobaires, 20% profondes et 4% infra-tentorielles. Les études de D Laiwattana et A Stemer retrouvaient plus de localisations profondes : respectivement 77% et 51,7% et moins d'HC lobaires.
Toutefois il n'existait pas de différence significative avec le groupe témoin, comme retrouvé dans la littérature.
La grande majorité des études traitent des HCMSS d'origine hypertensive et l'HTA provoque plutôt des HC profondes (CA Jackson *et al.*, 2006). C'est donc peut être pour cette raison que la répartition des localisations est différente dans notre étude, qui englobe les étiologies HTA et AAC. De plus, 55% de nos HCMSS étaient d'origine hypertensive contre 79% pour A Stemer. Il n'est donc pas surprenant qu'ils rapportent surtout des HC profondes.
D'autre part l'analyse de LA Weisberg montrait que la localisation lobaire (lobes temporaux, pariétaux puis frontaux) était la 3ème plus fréquente dans les HCMSS après le putamen et la capsule interne adjacente au putamen. Suivaient le thalamus, les hémisphères cérébelleux et le pont.

En analyse univariée, les patients HCMSS avaient plus de *microbleeds* (8±11 vs. 3±5 ; *p*=0,125) et étaient plus nombreux dans le groupe >5 (*p*=0,133), ce qui n'est pas retrouvé en analyse multivariée.
A Stemer et al. ont prouvé une association en analyse multivariée avec un OR=9,8 (IC95% : 2,0-49,3 ; *p*=0,006) pour ce qui est de la dichotomisation ≤5 ou >5.

Parmi nos patients du groupe HCMSS, 28% n'ont pas pu avoir d'IRM cérébrale, car décédés, perdus de vue ou présentant une contre-indication (valve cardiaque mécanique, pace maker) et cela représente un biais potentiel (manque de puissance). De même, il existe un biais de recrutement des témoins du fait du critère d'inclusion requis « IRM cérébrale ».
T Sorimachi *et al.* en 2007 retrouvaient aussi de façon significative plus de *microbleeds* dans le groupe HCMSS, associés à des chiffres de pression artérielle plus hauts. Ils suggèrent un contrôle strict de la pression artérielle chez les patients présentant des *microbleeds* à l'IRM.

Le mécanisme physiopathologique des HCMSS primaires n'est pas clairement établi.
L'HTA et l'AAC provoquent des lésions des artères cérébrales de petit et moyen calibre ainsi qu'une détérioration des mécanismes d'autorégulation et expliquent une majorité des HC primaires, mais quel mécanisme explique la survenue d'autres HC de façon simultanée ? Les HC ne surviennent d'ailleurs peut être pas de façon strictement simultanée mais plutôt en séquence rapide, trop rapide pour permettre de percevoir une différence d'âge au scanner ou à l'IRM ou même clinique (aggravation progressive : continue ou discontinue ?).
Une hypothèse serait que la poussée hypertensive entrainée par la première hémorragie (du fait des céphalées et du relargage des catécholamines) provoque d'autres ruptures d'artères auparavant fragilisées par une maladie chronique des petites artères cérébrales (J Maurino *et al.*, 2001 ; CP Yen *et al.*, 2005).
Une autre hypothèse (qui n'est pas incompatible avec la première) pourrait être que la compression du tissu cérébral par la première hémorragie et l'hypertension intracrânienne qui en résulte provoque des troubles hémodynamiques et une distorsion des artères voisines qui mèneraient à leur rupture. (OB Paulson *et al.,* 1989 ; M Komiyama *et al.,* 1995).

Enfin, le pronostic des HCMSS de notre cohorte est étonnamment bon avec sur les 29 patients une mortalité précoce à 1 mois de 14%.
Quatre-vingt quatorze pour cent des patients suivis à 3 et 12 mois ont un mRS≤3 (marche autonome). Pourtant, seuls 4 patients ont été perdus de vue après l'hospitalisation (les patients ne se présentant pas aux consultations de suivi ont souvent un pronostic fonctionnel moins bon).

Dans l'étude de D Laiwattana, la mortalité est de 43,80%, avec un pronostic fonctionnel défavorable pour les survivants (18,1% de pronostic favorable).
Les HC profondes ont un pronostic moins bon que les HC lobaires et cette étude comptait beaucoup plus d'HC profondes que dans notre cohorte (77% vs. 20%), mais cela ne suffit pas à expliquer une telle différence de pronostic.
Une autre raison est sûrement que leur méta-analyse a inclus des patients hospitalisés en neurochirurgie, aux urgences, en réanimation médicale ou chirurgicale, alors que nous n'avons étudié que les patients admis en neurologie (directement ou après transfert d'un autre service). Or ce sont souvent des HC ayant un pronostic plus défavorable qui sont hospitalisés dans les services sus-cités.

Aussi les résultats ne sont-ils applicables qu'aux patients hospitalisés dans les services de neurologie et d'unité de soins neuro-vasculaires.

5) Conclusion

Cette étude constitue la première cohorte européenne concernant les HCMSS. La plupart des cas de la littérature proviennent des pays asiatiques, et traitent surtout des HC multiples d'origine hypertensive.

Les HCMSS représentent 3,1% des HC totales.

L'incidence des HCMSS primaires représente 2,6% des HC primaires. Elles touchent plutôt les femmes (sex ratio de 0,8) et l'âge moyen est de 65 ans pour les hommes et 70 ans pour les femmes. Les pathologies associées sont à 55% une HTA et à 33% une AAC.

Malgré de petits échantillons, du fait de la rareté de cette pathologie, et des difficultés d'interprétation des analyses multivariées dans ce contexte, on observe plus d'HTA non traitée, des scores de Glasgow à l'admission plus bas, plus de localisations lobaires, un volume hémorragique plus important et plus de *microbleeds* pour les HCMSS primaires. Ces tendances sont des pistes à explorer dans d'autres cohortes.

D'autre part, si l'influence de l'HTA non traitée se confirmait, cela pourrait inciter à renforcer la prévention et le traitement rigoureux et précoce de l'HTA.

De même, si l'on retient le mécanisme physiopathologique d'HC séquentielles secondaires à l'élévation de pression artérielle provoquée par l'hémorragie initiale, la prise en charge agressive de la pression artérielle en phase aigue d'une HC est justifiée, ce qui a récemment été démontré dans les études INTERACT I et II (CS Anderson *et al.*, 2013).

6) Références

Akkara Veetil BM, Schimmer BM. A case of limited systemic sclerosis with p-ANCA, complicated by multiple cerebral hemorrhages. Rheumatol Int 2009;29:325–9.

Amin OSM, Rasheed AH, Ahmed SM. Simultaneous intracerebral haemorrhages; which came first, the supra-tentoral or the infra-tentorial one? BMJ Case Rep 2010; 2010:bcr0320102805

Amin OSM. Simultaneous hypertensive intracerebral haemorrhages: what are the odds? BMJ Case Rep 2013;2013:bcr2012008047

Anderson CS, Heeley E, Huang Y *et al.* Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2013;368:2355-2365.

Bejot Y, Rouaud O, Benatru I *et al.* Contribution of the Dijon Stroke Registry after 20 years of data collection. Rev Neurol (Paris) 2008;164:138–47.

Benatru I, Rouaud O, Durier J *et al.* Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. Stroke 2006;37:1674–9.

Choi JW, Lee JK, Kim JH *et al.* Bilateral Simultaneous Hypertensive Intracerebral Hemorrhages in Both Thalami. J Korean Neurosurg Soc 2005;38:468-70.

Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds : systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. Brain 2007;130:1998–2003.

Finelli PF. A diagnostic approach to multiple simultaneous intracerebral hemorrhages. Neurocrit Care 2006;4:267–71.

Hartson D. Multiple simultaneous primary intracerebral hemorrhages : report of a case. Bull Los Angel Neuro Soc 1954;19:174-7.

Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L *et al*. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. Stroke 2001;32:891–897.

Imai K. Bilateral Simultaneous Thalamic Hemorrhages – Case Report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2000;40:369-371.

Jackson CA, Sudlow CLM. Is hypertension a more frequent risk factor for deep than for lobar supratentorial intracerebral haemorrhage? J Neurol Neurosurg Psychiatr 2006;77:1244–52.

Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H *et al.* Simultaneous Bilateral Hypertensive Intracerebral Hemorrhages – Two Case Reports. Neurol Med Chir (Tokyo) 1995;35:584-586.

Kohshi K, Abe H, Tsuru E. Simultaneous hypertensive intracerebral hematomas: two case reports. J Neurol Sci 2000;181:137–9.

Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O *et al.* Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria : incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes : a population-based study. Stroke 2001;32:2735-40.

Komiyama M, Yasui T, Tamura K *et al*. Simultaneous bleeding from multiple lenticulostriate arteries in hypertensive intracerebral haemorrhage. Neuroradiology 1995;37:129-30.

Kono K, Terada T. Simultaneous bilateral hypertensive putaminal or thalamic hemorrhage: case report and systematic review of the literature. Turk Neurosurg 2014;24:434–7.

Kothari RU, Brott T, Broderick JP, *et al*. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. Stroke 1996;27:1304–5.

Kumar NSS, Neeraja V, Raju CG *et al*. Multiple spontaneous hypertensive intracerebral hemorrhages. J Stroke Cerebrovasc Dis 2015;24:e25–7.

Laiwattana D, Sangsawang B, Sangsawang N. Primary Multiple Simultaneous Intracerebral Hemorrhages between 1950 and 2013: Analysis of Data on Age, Sex and Outcome. Cerebrovasc Dis Extra 2014;4:102–14.

Lalla R, Malhotra HS, Garg RK et al. Conservative management in a rare case of spontaneous bilateral cerebellar haemorrhage. BMJ Case Rep 2012; 2012:bcr2012006177.

Liebetrau M, Holtmannspotter M, Arbusow V *et al*. HIV-associated multiple intracerebral hemorrhages. Eur Neurol 2005;53:100–2.

Lin CN, Howng SL, Kwan AL. Bilateral simultaneous hypertensive intracerebral hemorrhages. Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi 1993;9:266–75.

Mauriño J, Saposnik G, Lepera S *et al*. Multiple simultaneous intracerebral hemorrhages: clinical features and outcome. Arch Neurol 2001;58:629–32.

McCaron MO, Nicoll JA. Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral hemorrhage. Lancet Neurol 2004;3:484-92.

Nighoghossian N, Derex L, Trouillas P. Multiple intracerebral hemorrhages and vasospasm following antimigrainous drug abuse. Headache 1998;38:478–80.

Ooneda G, Yoshida Y, Suzuki K *et al.* Morphogenesis of plasmic arterionecrosis as the cause of hypertensive intracerebral hemorrhage. Virchows Archiv A Pathol Pathol Anat 1973;361:31-8.

Ozdemir O, Calisaneller T, Yildirim E *et al*. Simultaneous supra and infratentorial hypertensive intracerebral haemorrhage. J Clin Neurosci 2007;14:775–7.

Paulson OB, Waldemar G, Schmidt JF *et al.* Cerebral circulation under normal and pathologic conditions. Am J Cardiol 1989;63:2C–5C.

Qureshi AI, Tuhrim S, BroderickJP *et al.* Spontaneous intracerebral hemorrhage. N Engl J Med 2001;344:1450-60.

Saxena A, Khiangte B, Tiewsoh I *et al*. Herpes zoster encephalitis presenting as multiple cerebral hemorrhages - a rare presentation: a case report. J Med Case Rep 2013;7:155.

Seijo M, Ucles A, Gil-Nagel A *et al*. Multiple cerebral hematomas: review of 7 cases. Rev Neurol 1996;24:549–53.

Seo J-S, Nam T-K, Kwon J-T *et al.* Multiple spontaneous simultaneous intracerebral hemorrhages. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg 2014;16:104–11.

Shiomi N, Miyagi T, Koga S *et al.* Simultaneous multiple hypertensive intracerebral hematoma. No Shinkei Geka 2004;32:237–244.

Silliman S, McGill J, Booth R. Simultaneous bilateral hypertensive putaminal hemorrhages. J Stroke Cerebrovasc Dis 2003;12:44–6.

Sorimachi T, Ito Y, Morita K *et al*. Microbleeds on gradient-echo T2(*)-weighted MR images from patients with multiple simultaneous intracerebral haemorrhages. Acta Neurochir (Wien) 2007;149:171–6.

Stemer A, Ouyang B, Lee VH *et al*. Prevalence and risk factors for multiple simultaneous intracerebral hemorrhages. Cerebrovasc Dis 2010;30:302–7.

Takeuchi S, Takasato Y, Masaoka H *et al*. Simultaneous multiple hypertensive intracranial hemorrhages. J Clin Neurosci 2011;18:1215–8.

Tanno H, Ono J, Suda S *et al*. Simultaneous, multiple hypertensive intracerebral hematomas: report of 5 cases and review of literature. No Shinkei Geka 1989;17:223–8.

Weisberg L. Multiple spontaneous intracerebral hematomas: clinical and computed tomographic correlations. Neurology 1981;31:897–900.

Wendell LC, Freeman SH, Plotkin SR *et al*. Clinical reasoning: a case of multiple intracerebral hemorrhages. Neurology 2007;69:E30–4.

Yen CP, Lin CL, Kwan AL *et al*. Simultaneous multiple hypertensive intracerebral haemorrhages. Acta Neurochir (Wien) 2005;147:393–9.

Yi HJ, Shin IY, Hwang HS. Simultaneous multiple Basal Ganglia and cerebellar hemorrhage: case report. J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg 2013;15:316–9.

7) Annexes

Annexe 1
Principales causes secondaires des hémorragies intracérébrales spontanées

Malformations vasculaires	Troubles de l'hémostase	Autres
- Anévrisme - Malformation artério-veineuse - Cavernome - Angiome veineux - Fistule durale - Syndrome de Moya-Moya - Maladie de Rendu-Osler	- Iatrogènes : anticoagulants, antiagrégants plaquettaires, thrombolytiques - Thrombopathies constitutionnelles ou acquises - Thrombopénies - Insuffisance hépatocellulaire - Maladie de Willebrand - Coagulations intravasculaires disséminées - Hypovitaminose K - Hémophilies congénitales ou acquises - Leucémies - Purpura thrombocytopénique	- Tumeur cérébrale primitive ou secondaire - Transformation hémorragique d'un AVC ischémique - Thrombose veineuse cérébrale - Vascularites cérébrales - Toxiques : cocaïne, amphétamines, crack

Annexe 2
Score de NIHSS

Vigilance :	- normale - obnubilé - coma avec réactions adaptées aux stimulations nociceptives - réponses stéréotypées / aucune réponse motrice	0 1 2 3
Orientation (mois, âge):	- deux réponses exactes - une réponse exacte - deux mauvaises réponses	0 1 2
Commandes (ouverture des yeux, ouverture du poing) :	- deux ordres effectués - un ordre effectué - aucun ordre effectué	0 1 2
Oculomotricité :	- normale - ophtalmoplégie partielle - ophtalmoplégie complète	0 1 2
Champ visuel :	- normal - HLH incomplète - HLH complète - Cécité bilatérale ou coma	0 1 2 3
Paralysie faciale :	- aucune - asymétrie faciale modérée - PF centrale - PF périphérique ou diplégie faciale	0 1 2 3
Motricité membre supérieur :	- pas de déficit moteur - affaissement dans les 10 secondes mais sans atteindre le plan du lit - Effort contre pesanteur mais chute dans les 10 secondes sur le plan du lit - Pas d'effort contre pesanteur, mais présence d'une contraction musculaire - Absence de mouvement et de contraction musculaire volontaire - Cotation impossible (amputation, arthrodèse,…)	0 1 2 3 4 X
Motricité membre inférieur :	- pas de déficit moteur - affaissement dans les 5 secondes mais sans atteindre le plan du lit - Effort contre pesanteur mais chute dans les 5 secondes sur le plan du lit - Pas d'effort contre pesanteur, mais présence d'une contraction musculaire - Absence de mouvement et de contraction musculaire volontaire - Cotation impossible (amputation, arthrodèse,…)	0 1 2 3 4 X
Ataxie :	- pas d'ataxie - ataxie d'un membre - ataxie de deux membres ou plus	0 1 2
Sensibilité :	- normale - hypoesthésie minime à modérée - hypoesthésie sévère ou anesthésie	0 1 2
Langage :	- pas d'aphasie - aphasie discrète à modérée - aphasie sévère, mutisme - aphasie totale	0 1 2 3
Dysarthrie :	- pas de dysarthrie - dysarthrie discrète à modérée - dysarthrie sévère - évaluation impossible	0 1 2 X
Extinction, négligence :	- pas d'extinction ni négligence - extinction dans une seule modalité (visuelle ou sensitive, ou négligence partielle auditive, spatiale ou personnelle) - négligence sévère ou anosognosie ou extinction portant sur plus d'une modalité sensorielle	0 1 2
	TOTAL :	**0 à 34**

Annexe 3
Score de Glasgow

Ouverture des yeux :	- spontanée - à la demande - à la douleur - aucune	4 3 2 1
Meilleure réponse verbale :	- orientée - confuse - inappropriée - incompréhensible - aucune	5 4 3 2 1
Meilleure réponse motrice :	- obéit aux ordres - localise la douleur - flexion orientée à la douleur - flexion à la douleur - extension à la douleur - aucune	6 5 4 3 2 1
	TOTAL :	**3 à 15**

Annexe 4
Evolution dans le temps de l'aspect IRM des hémorragies intracérébrales

	T1	T2	T2* écho de gradient
Stade hyper-aigü Oxyhémoglobine	Hypo ou iso intense	Hyper-intense	Très hypo-intense
Stade aigü (12-48h) Déoxyhémoglobine	Iso ou légèrement hypo-intense avec une couronne hyper-intense	Hypo-intense avec une couronne hyper-intense	Très hypo-intense
Stade subaigü (72h) Methémoglobine intra-cellulaire	Hyper-intense	Hypo-intense	Hypo-intense
Stade subaigü tardif (3-20 jours) Methémoglobine extra-cellulaire	Hyper-intense	Hyper-intense	Hypo-intense
Stade tardif (9 semaines) Hémosidérine et ferritine	Hypo-intense	Hypo-intense	Centre hyper ou iso intense avec une couronne hypo-intense

Annexe 5
Critères diagnostiques de Boston pour l'angiopathie amyloïde cérébrale

1 - Angiopathie amyloïde cérébrale certaine

Examen post-mortem complet montrant:
○ hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale
○ présence d'une angiopathie amyloïde cérébrale sévère avec lésions vasculaires
○ absence d'autres causes d'hémorragie intracérébrale

2 – Angiopathie amyloïde cérébrale probable avec preuve anatomo-pathologique

Biopsie cérébrale ou anatomopathologie sur hémorragie cérébrale opérée montrant :
○ hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous-corticale
○ présence de dépôts amyloïdes vasculaires
○ absence d'autres causes d'hémorragie

3 – Angiopathie amyloïde cérébrale probable sans histopathologie

Données cliniques et radiologiques montrant:
○ hémorragies cérébrales multiples lobaires corticales ou cortico-sous-corticales (y compris cérébelleuses)
○ âge supérieur ou égal à 55 ans
○ absence d'autres causes d'hémorragie cérébrale

4 – Angiopathie amyloïde cérébrale possible sans histopathologie

Données cliniques et radiologiques montrant:
○ une hémorragie unique lobaire corticale ou cortico-sous-corticale
○ âge supérieur ou égal à 55 ans
○ absence d'autres causes d'hémorragie cérébrale

Annexe 6
Score pronostique des hémorragies intracérébrales de Hemphill

Score de Glasgow :	- 3-4 - 5-12 - 13-15	2 1 0
Volume de l'hémorragie (ml) :	- ≥ 30 - < 30	1 0
Contamination intraventriculaire :	- oui - non	1 0
Hémorragie infra-tentorielle :	- oui - non	1 0
Age (années):	- ≥ 80 - <80	1 0
	TOTAL :	**0 à 6**

Les scores de 1, 2, 3 et 4 sont associés à une mortalité à un mois de 13%, 26%, 72%, 97%. Le score de 5 est associé à une mortalité de 100%. Un score de 6 est rare (hémorragie infra-tentorielle de plus de 30ml) mais probablement associé à une mortalité à un mois de 100% aussi.

Annexe 7
Score de Rankin modifié

0	Aucun symptôme
1	Symptômes mineurs sans retentissement sur les activités antérieures
2	Handicap mineur conduisant à certaines restrictions mais n'entravant pas l'autonomie
3	Handicap modéré : besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne mais la marche reste autonome
4	Handicap modérément sévère : besoin d'aide pour les activités de la vie quotidienne et la marche
5	Handicap majeur : grabataire, incontinent, ayant besoin d'une surveillance permanente
6	Décédé

8) Résumé et mots clefs

Introduction. Les hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées (HCMSS) sont rares et peu étudiées. Aucune analyse européenne n'est retrouvée dans la littérature.

Objectif. Décrire la prévalence et les facteurs de risque des HCMSS au CHU de Poitiers et les comparer aux hémorragies intracérébrales simples spontanées primaires.

Résultats. Parmi les 935 patients hospitalisés en neurologie de 2004 à 2014 pour une hémorragie intracérébrale, 29 présentaient des HCMSS (3,1%). Dix-huit (62%) étaient primaires dont 55% en lien avec une hypertension artérielle et 33% avec une probable angiopathie amyloïde cérébrale. Le sex ratio hommes/femmes était de 0,8 et l'âge moyen de 67,9±17,1 ans. Comparativement au groupe témoin, les données démographiques, cliniques, radiologiques ou biologiques à l'admission ne différaient pas significativement. On notait simplement une tendance à un score de Glasgow plus bas (p=0,097) et une HTA non traitée plus fréquente (p=0,067) pour les HCMSS. Concernant les données radiologiques, la localisation lobaire tendait à être plus fréquente (p=0,146), le volume hémorragique plus important (p=0,097), et plus de patients avaient au moins 5 *microbleeds* (p=0,133). Il n'y avait aucune différence significative en analyse multivariée.

Discussion / conclusion. Nos résultats restent cohérents avec ce qui est retrouvé dans la littérature en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et biologiques des HCMSS par rapport aux HC simples. Ce travail souligne une fois de plus l'importance de l'HTA chronique (notamment non traitée) dans la pathologie vasculaire cérébrale hémorragique et la nécessité d'une prise en charge agressive de la pression artérielle en phase aigue d'une HC.

Mots clefs : hémorragies intracérébrales multiples simultanées – angiopathie amyloïde cérébrale – hypertension artérielle

9) Serment d'Hippocrate

⌘⌖⌘⌖⌘

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

⌘⌖⌘⌖⌘

Résumé et mots clefs

Introduction. Les hémorragies intracérébrales multiples spontanées simultanées (HCMSS) sont rares et peu étudiées. Aucune analyse européenne n'est retrouvée dans la littérature.

Objectif. Décrire la prévalence et les facteurs de risque des HCMSS au CHU de Poitiers et les comparer aux hémorragies intracérébrales simples spontanées primaires.

Résultats. Parmi les 935 patients hospitalisés en neurologie de 2004 à 2014 pour une hémorragie intracérébrale, 29 présentaient des HCMSS (3,1%). Dix-huit (62%) étaient primaires dont 55% en lien avec une hypertension artérielle et 33% avec une probable angiopathie amyloïde cérébrale. Le sex ratio hommes/femmes était de 0,8 et l'âge moyen de 67,9±17,1 ans. Comparativement au groupe témoin, les données démographiques, cliniques, radiologiques ou biologiques à l'admission ne différaient pas significativement. On notait simplement une tendance à un score de Glasgow plus bas (p=0,097) et une HTA non traitée plus fréquente (p=0,067) pour les HCMSS. Concernant les données radiologiques, la localisation lobaire tendait à être plus fréquente (p=0,146), le volume hémorragique plus important (p=0,097), et plus de patients avaient au moins 5 *microbleeds* (p=0,133). Il n'y avait aucune différence significative en analyse multivariée.

Discussion / conclusion. Nos résultats restent cohérents avec ce qui est retrouvé dans la littérature en ce qui concerne les caractéristiques démographiques, cliniques, radiologiques et biologiques des HCMSS par rapport aux HC simples. Ce travail souligne une fois de plus l'importance de l'HTA chronique (notamment non traitée) dans la pathologie vasculaire cérébrale hémorragique et la nécessité d'une prise en charge agressive de la pression artérielle en phase aigue d'une HC.

Mots clefs : hémorragies intracérébrales multiples simultanées – angiopathie amyloïde cérébrale – hypertension artérielle