



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2017

N°

Microbleeds cérébraux et syndrome coronarien aigu: dépistage et évolution sous bithérapie antiagrégante.

Etude de Preuve de Concept

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 28 septembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Abbass ALAA EL DIN

Né le 27/04/1990

A Baalbeck (Liban)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2017

N°

Microbleeds cérébraux et syndrome coronarien aigu: dépistage et évolution sous bithérapie antiagrégante.

Etude de Preuve de Concept

THESE

présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 28 septembre 2017

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par Abbass ALAA EL DIN

Né le 27/04/1990

A Baalbeck (Liban)

Année Universitaire 2017-2018
au 1^{er} Septembre 2017

Doyen :
Assesseurs :

M. Frédéric HUET
M. Marc MAYNADIE
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
(Mise en disponibilité du 12 juin 2017 au 11 juin 2018)			
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Philippe	CAMUS (Surnombre jusqu'au 31/08/2019)	Pneumologie
Mme	Monique	DUMAS-MARION (Surnombre jusqu'au 31/08/2018)	Pharmacologie fondamentale
M.	Maurice	GIROUD (Surnombre jusqu'au 21/08/2018)	Neurologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Cardiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur Yves COTTIN – Service de cardiologie – CHU Dijon

Membres :

Professeur Alexandre COCHET – Service de médecine nucléaire – CHU Dijon

Professeur Luc LORGIS – Service de cardiologie – CHU Dijon

Professeur Yannick BEJOT – Service de neurologie – CHU Dijon

Docteur Pierre THOUANT – Service de neuroradiologie – CHU Dijon

Docteur Charles GUENANCIA – Service de cardiologie – CHU Dijon

Remerciements

Au président du jury, Monsieur le Professeur Yves COTTIN :

Vous me faites l'honneur de présider mon jury, je vous remercie pour votre investissement dans ma formation, pour votre soutien et votre bienveillance. Avec vous, on n'est pas inquiets pour l'avenir de la cardiologie dijonnaise. Je vous témoigne ma profonde et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Alexandre COCHET :

Je vous remercie pour toute la confiance que vous m'avez accordée, pour tous les conseils que vous m'avez donnés, même vestimentaires ! C'est un plaisir de travailler avec vous ! A vous toute mon estime.

A Monsieur le Professeur Luc LORGIS :

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez rapidement porté au sujet de ma thèse. Je vous remercie également pour l'intérêt que vous portez à la langue libanaise ! Recevez ma sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur Yannick BEJOT :

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

Au Docteur Pierre THOUANT :

Je te remercie infiniment pour ta participation à mon travail, pour tes conseils, ta gentillesse et ta sympathie., malgré les multiples appels que je t'ai passés ! Heureux de t'avoir connu !

A mon directeur de thèse, le Docteur Charles GUENANCIA :

Je te remercie pour le temps que t'as consacré à mon travail, pour tous les conseils que tu m'as donnés ! Ta présence et ta disponibilité m'ont été précieuses. Je n'oublierai pas non plus ce que c'est un frottement péricardique...Merci pour tout !

À mes parents:

À vous que je dédicace ma thèse, à vous qui m'avez tout donné!
Merci à votre confiance en moi, à votre soutien permanent!
Vous vous rappelez, qu'à 17 ans je vous ai dit au revoir, pour venir en France: et durant toutes ces années, vous étiez loins mais proches...vous étiez absents mais présents! Vous êtes les parents que chacun rêve d'avoir. Et moi j'ai de la chance...
Papa, tu m'as appris à être l'homme que je suis aujourd'hui. Tu as été et tu restes l'exemple!
Maman, tes larmes à chaque départ m'ont été si précieuses. Tu es le modèle de la patience!
Merci pour tous vos sacrifices, merci d'être à mes côtés à tout moment.

A mes deux petites soeurs adorables, Rim et Joud :

Pour votre soutien, votre présence à mes côtés et pour tous les fous rires qu'on a pu avoir ensemble. Merci à toi Rim, à ta tendresse et ton sourire ! Merci à toi Joud, à ta bonne humeur et ta cuisine ! Vous êtes si précieuses...

A ma Chérie et mon amour, Daphné :

Merci à toi d'être là, et de m'accompagner dans toutes les épreuves !
Merci à ton sourire qui dégage mon bonheur !
Merci à toi, d'être tout simplement, la lumière de ma vie !

A tous mes grands parents, au ciel, vous me manquez...

A ma tante Safaa, présente le jour de mon premier départ du Liban, et présente le jour de ma thèse en France, merci du fond de mon cœur d'être venue! Tu es adorable, et je suis chanceux de t'avoir !

A toutes mes tantes et oncles, à votre confiance en moi,

A khalto Wadida, tu as toujours cru en moi, et je te remercie pour tout !

A Maryse et Roland, mes grands parents adoptifs, vous êtes si précieux, si généreux, si accueillants... vous êtes simplement formidables...et croyez moi, tous les mots ne suffiront pas pour vous remercier ni pour vous décrire...quelle chance j'ai de vous avoir!

A mes amis proches: (non cités par ordre de préférence !!!)

A Abou Wadih, à ta bienveillance et ton inquiétude vraie et sincère vis à vis de mes problèmes,

A Hammoudi, le mec que je détestais avant de le connaître...à toutes tes conneries...à toutes tes remarques inutiles,

A Georges, qui a fait preuve d'une amitié vraie, malgré tous ses défauts...tu es au top mec !

A Jad, le père de famille...merci pour tous les fous rires...merci pour cette belle amitié,

A Hadi le némés...à l'époque nîmoise inoubliable...

A Nadduch...tu as été l'amie fidèle et proche, toujours prête à m'écouter et me conseiller; je suis fier de toi...

A Charbel, le grand docteur qui me fait l'honneur de sa présence,

A Christophe l'hyperactif, mon ami et conseiller immobilier,

A Mirna, aux moments de folie, à ta danse internationale, à tes éclats de rire, et ta bonne cuisine !

A Caro, sans oublier les cours de danse...et ton escapade nimoise...

A khaled et son épouse Najwa pour votre accueil et générosité, depuis la première année, vous êtes au top !

Au Dr Ghassan et son épouse Dona, pour votre gentillesse; et votre amitié dont je suis fier !

A mes amis et cointernes:

A Svetlana , à ta gentillesse, aux petites pantoufles stylées...

A Cliff l'imprévisible...à ta bonne humeur permanente...

A Arthur, aux petits congrès ensemble, à l'accent du sud...

A Caroline et Guillaume, à votre sympathie, vos conseils, mais encore vos cuisses de poulet...

A Saymon Papa Ours, Yannick The Sentinelle, Ryme l'expressive...aux moments inoubliables ensemble...

A Claire, Edouard, Thibaut le photographe, à tous les moments incroyables du semestre d'imagerie!

A Florence pour ton aide et ta bonne humeur,

A Maud, Morgane pour votre réactivité,

A Ahmad, pour cette belle retrouvaille inattendue !

A tous mes cointernes sans aucune exception !

A Alix pour ta gentillesse et pour ta participation à mon travail ;

A tous les services que j'ai connus durant mon internat :

A toute l'équipe médicale de cardiologie du CHU Dijon dirigée par Professeur Cottin pour ma formation,

A toute l'équipe médicale du CGFL dirigée par Professeur Cochet,

A toute l'équipe médicale de cardiologie du CH de Châlon (Dr Dellinger), du CH de Mâcon (Dr Bert Marcaz), du CH de Nevers (Dr Ballout), à la réanimation à Châlon dirigée par Dr Doise.

A toutes les équipes paramédicales de Dijon, Mâcon, Châlon et CGFL.

Et Merci l'équipe paramédicale de Nevers; vous étiez au top, je n'oublierai jamais votre accueil, votre gentillesse, votre générosité: Aurélie, Laurine, Jenny, la tendre Lise, Pauline, Corinne, Ingrid, Karine et tout le monde ; vous êtes exceptionnels et je ne vous souhaite que le bonheur, vraiment !

A l'équipe de cardiologie interventionnelle des Hospices Civils de Lyon :

A vous Mr Rioufol, pour votre accueil, votre pédagogie remarquable et votre patience,

A vous Mr Finet, pour tous vos conseils précieux, et vos remarques pertinentes,

A vous Guy, pour votre gentillesse, pour tous ces moments exceptionnels en salle,

Et à toute l'équipe médicale sans exception,

Merci beaucoup l'équipe paramédicale de cardiologie interventionnelle de Lyon: Bernadette, Camille, Max, Matthieu, Elena, Carole, Fred, Pauline, Florence, et tous les manip...Merci pour votre accueil, vous êtes au top;

Merci Marie-Jo pour ta sympathie, et Annie pour ton extrême gentillesse et tes cafés bien soignés...

Merci le Liban pour tout ce que tu m'as donné,

Merci la France pour tout ce que tu m'as offert,

Merci à tous ceux que j'ai dû oublier, involontairement...

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

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

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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

Table des Matières

Liste des tableaux	12
Liste des figures	13
Liste des abréviations	14
I. Introduction.....	15
II. Matériels et Méthodes	18
II.A) Schéma de l'étude et critères d'inclusion	18
II.B) Imagerie cérébrale.....	18
II.C) Recueil de données	19
II.D) Analyse statistique	22
III. Résultats	23
III.A) Phase aiguë du SCA – IRM cérébrale 1	23
III.B) Evolution à 3 mois – IRM cérébrale 2.....	29
IV. Discussion	30
V. Limites de l'étude.....	36
VI. Conclusion	36
VII. Références Bibliographiques	38

Liste des tableaux

Tableau 1. Paramètres du score de risque ischémique selon Henry TD et al. (Integer Risk Score for Coronary Thrombotic Events)	20
Tableau 2. Paramètres du score de risque hémorragique selon CRUSADE	21
Tableau 3. Paramètres du score de risque hémorragique selon Henry TD et al	22
Tableau 4. Facteurs de risques cardiovasculaires et antécédents cardiovasculaires entre les 2 groupes en fonction de la présence ou non de MBC.....	25
Tableau 5. Données biologiques selon la présence ou pas des microbleeds cérébraux	26
Tableau 6 . Relation des microbleeds cérébraux (MBC) avec les scores de risque hémorragique, et le traitement antérieur des patients.....	27

Liste des figures

Figure 1. Diagramme de population.....	24
Figure 2. Répartition des patients en fonction de la localisation des microbleeds cérébraux (MBC)	28
Figure 3. Répartition des patients en fonction de la quantité des microbleeds cérébraux (MBC)	28
Figure 4. Hypersignal b1000 punctiforme en IRM acquisition SWI témoignant d'un microembolie du centre semi-oval gauche	29
Figure 5. A gauche, une acquisition cérébrale (SWI) de l'IRM initiale d'inclusion : absence de microbleeds ; et à droite, acquisition SWI de la deuxième IRM révélant l'apparition de multiples MBC lobaires et profonds	30

Liste des abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ATCD : Antécédents

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

AVC : Accident vasculaire cérébral

AVK : Antivitamines K

CHU : Centre hospitalo-universitaire

DAI : Défibrillateur automatique implantable

FA : Fibrillation auriculaire

FDRCV : Facteurs de risque cardiovasculaire

HIC : Hémorragie intra-cérébrale

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MBC : Microbleeds cérébraux

NACO : Anticoagulants oraux d'action directe

NSTEMI : Syndrome coronarien aigu sans sus décalage du segment ST

PMK : Pacemaker

RR : Risque relatif

SCA : Syndrome coronarien aigu

STEMI : Syndrome coronarien aigu avec sus décalage su segment ST

SWI : Imagerie de susceptibilité magnétique

USIC : Unité de soins intensifs de cardiologie

Microbleeds cérébraux et syndrome coronarien aigu: dépistage et évolution sous bithérapie antiagrégante

Etude de Preuve de Concept

I. Introduction

Les microbleeds cérébraux (ou microsaignements, microhémorragies) [MBC], ont été décrits pour la première fois en 1996 et traduisent une pathologie chronique des petits vaisseaux cérébraux (1). Les MBC correspondent à des dépôts d'hémosidérine des macrophages, accumulés en petits foyers, le plus souvent périvasculaires, asymptomatiques cliniquement. Leur diagnostic se fait grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, via des séquences spécifiques : écho de gradient T2* et imagerie de susceptibilité magnétique SWI. Les MBC sont définis comme des hyposignaux ronds ou ovoïdes, de diamètre allant de 5 à 10 mm, isolés ou multiples, et souvent d'aspect intra-axial. Les diagnostics différentiels sont les calcifications, les lacunes, les cavernomes ou les lésions pétéchiiales post-traumatiques (2-4).

Il faut souligner qu'il existe deux types de MBC: 1) les microbleeds lobaires (au niveau de la région cortico-sous-corticale), généralement secondaires à une angiopathie amyloïde cérébrale (5-6) ; 2) et les microbleeds profonds (au niveau des noyaux gris centraux, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral), liés principalement à une angiopathie hypertensive (7).

Les MBC constituent un facteur prédictif d'accident vasculaire cérébral (AVC). Les MBC lobaires augmentent le risque de survenue d'AVC hémorragiques en particulier [HR (IC à 95%): 5.27(1.38-20.23); p=0.017], alors que les MBC profonds favorisent la survenue des deux types d'AVC ischémiques et hémorragiques, avec respectivement pour les HR et IC à 95%: 3.05 (1.65-5.63) (p<0.001) et 5.92 (1.07-32.86) (p=0.046). De plus, le risque d'AVC augmente proportionnellement avec le nombre de microbleeds retrouvés, toutes localisations confondues (8).

Les MBC sont donc principalement décrits chez deux populations : les patients ayant un antécédent d'AVC (ischémique ou hémorragique), et la population générale d'âge avancé. Ainsi, la prévalence des MBC dans la population générale augmente proportionnellement avec l'âge et varie en fonction des cohortes entre 16.8 % et 35.7 % à partir de 60 ans (9-10).

De plus, chez les patients ayant présenté un AVC hémorragique, le pourcentage de patients présentant des MBC à l'IRM est de 47,2 %. Par contre, chez les patients hospitalisés pour un AVC ischémique, la prévalence des MBC est comparable entre les étiologies athérombotiques et lacunaires, avec respectivement 22,7 et 22,6 % (9-10).

Les travaux de Poels publiés en 2011 sur 831 patients, ont mis en évidence que les MBC profonds sont associés de manière significative à certains facteurs de risque cardiovasculaires notamment l'âge, l'HTA, l'obésité et le tabagisme (7-11-12). Il faut observer que des facteurs génétiques ont été mis en évidence et qu'en particulier la présence du gène codant pour l'apolipoprotéine E4/E4 est associée à une augmentation de fréquence des microbleeds lobaires ; en conséquence, ces données sont en faveur de l'angiopathie amyloïde (6).

Les facteurs de risque d'AVC, notamment ischémique, sont communs avec ceux des atteintes coronariennes en particulier l'infarctus du myocarde (IDM). Ainsi, après un syndrome coronarien aigu (SCA) chez la plupart des patients, il existe une indication d'une double anti-agrégation plaquettaire dont la durée théorique est d'un an. Chez les patients coronariens présentant une fibrillation atriale (FA), une maladie thromboembolique ou porteurs d'une valve mécanique, l'anticoagulation curative est maintenue au long cours en parallèle de la double anti-agrégation plaquettaire, impliquant une augmentation du risque hémorragique (pondérée théoriquement par le bénéfice sur le risque ischémique).

Dans ce contexte de facteurs de risque communs entre les MBC et la coronaropathie, l'impact des traitements antiagrégants et/ou anticoagulants sur la majoration du risque des saignements intracérébraux et/ou sur le développement des MBC est un enjeu majeur. Dans ce sens, une méta-analyse récente de 2015, réalisée par Wang DN. et al. met en évidence une augmentation de survenue d'évènement hémorragique cérébral chez les patients présentant des MBC et traités par antithrombotiques (13). Ainsi, le risque relatif d'hémorragie intra-cérébrale (HIC) était de 7,73 (IC à 95% : 4,07-14,70) chez les patients présentant des MBC par rapport aux patients MBC (-). Mais surtout l'analyse des sous-groupes démontre que les patients atteints de MBC multiples (>5) présentaient un sur-risque. De plus dans ce travail, les auteurs mettent également en évidence une forte association entre la présence de MBC et le risque d'HIC avec les antiplaquettaires [RR (IC à 95 %) : 16,56 (3,68-74,42);p <0,001].

Dans un travail récent, publié en 2016 par Wobith M, il existe une association significative entre la survenue de MBC et une monothérapie antiagrégante plaquettaire instaurée chez des

patients présentant un AVC ischémique ou accident ischémique transitoire (AIT) (14). Ce travail original a évalué l'évolution de l'IRM cérébrale chez 58 patients, par une première imagerie réalisée dans la semaine suivant l'AVC ou l'AIT et une deuxième à 6 mois sous anti-agrégant. Ainsi, 71% des patients présentaient au moins un MBC au niveau de la première IRM et 80 % à 6 mois avec un taux de progression global de 0,8 MBC par patient. Le taux de progression était significativement influencé par un âge de plus de 70 ans et l'accident vasculaire cérébral athérombotique. Ce travail confirme que le nombre de nouveaux MBC est fortement corrélé avec le nombre de MBC initiaux.

Chez les patients coronariens, les MBC sont plus fréquents chez les patients présentant un score calcique supérieur ou égal à 100 (15), mais aucune étude à notre connaissance n'a étudié la prévalence ni l'évolution des MBC chez les patients présentant un SCA. Par contre, il est bien établi qu'il existe une augmentation du risque hémorragique et en particulier cérébrale sous double antiagrégation plaquettaire par aspirine et clopidogrel ou AVK plus aspirine (16-19). La méta-analyse d'Oldgren publiée en 2013 qui a inclus 7 essais contrôlés randomisés, a montré une augmentation significative du risque hémorragique (intracrânien, ou déglobulisation avec perte de 5 points d'hémoglobine), chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu, après association d'un anticoagulant oral direct, à une simple ou double antiagrégation plaquettaire.

En 2014, Lamberts et al. (19), montrent également l'augmentation significative du risque hémorragique (intracrânien, gastro-intestinal, urogénitale, respiratoire), après rajout d'une mono-antiagrégation plaquettaire chez les patients insuffisants cardiaques présentant une fibrillation auriculaire, traités par anti-vitamines K.

Les objectifs de notre étude sont de déterminer chez des patients présentant un SCA:

1/ la prévalence initiale des MBC

2/ leur évolution à court terme sous bi-antiagrégation plaquettaire.

3/ s'il existe une relation entre les facteurs de risque cardiovasculaires et les MBC.

4/ s'il existe une association potentielle entre la présence des MBC et les scores de risque hémorragique validés, notamment le score CRUSADE, et le Bleeding risk décrit récemment en 2016 (20-21).

II. Matériels et Méthodes

II.A) Schéma de l'étude et critères d'inclusion

Notre étude prospective a inclus les patients hospitalisés au CHU de Dijon pour SCA entre novembre 2016 et juin 2017.

Les critères d'inclusion étaient:

Les patients ayant plus de 65 ans, présentant un infarctus du myocarde, avec ou sans sus décalage du segment ST, habitant en Côte d'Or, bénéficiant à la sortie d'une double ou triple association antithrombotique.

Les critères de non inclusion étaient:

Un refus de participation, une claustrophobie, une contre-indication à la réalisation d'IRM cérébrale (porteurs de stimulateurs et défibrillateurs ou tout autre matériel interférant avec le champ magnétique).

II.B) Imagerie cérébrale

Les patients inclus ont bénéficié d'une première IRM cérébrale, dans le service de radiologie au CHU de Dijon, dans les 72 heures suivant leur admission à l'USIC pour SCA et d'une seconde exploration à 3 mois dans le cadre de leur suivi cardiologique.

Le diagnostic de MBC était généralement établi par la séquence d'IRM écho de gradient pondérée T2*, grâce aux artéfacts de susceptibilité magnétique entre les tissus et les autres structures (fer, calcium, os, air) et à la chute artificielle du signal. Dans le cadre de notre étude une séquence SWI (imagerie de susceptibilité magnétique), plus sensible, en utilisant un temps d'écho et un post-traitement spécifique a été utilisée. La séquence SWI met en évidence un plus grand nombre de lésions hémorragiques et des lésions plus petites que les séquences en T2* (22-23).

Il est important de préciser que l'acquisition de ces séquences ne nécessite pas d'injection de produit radiologique, permettant d'éviter tout risque de réaction allergique et d'inclure les patients à mauvaise fonction rénale.

Ces séries d'images cérébrales ont été interprétées en aveugle par 2 neuroradiologues du CHU.

II.C) Recueil de données

Pour chaque patient, a été recueilli par l'intermédiaire du Registre des Infarctus de Côte d'Or (RICO), l'ensemble des facteurs de risques cardiovasculaires (HTA, diabète, tabagisme actif, dyslipidémie, hérédité coronarienne, surcharge pondérale), les antécédents cardiaques et non cardiaques, médicaux et chirurgicaux, notamment AVC/ Accident ischémique transitoire (AIT), artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les pathologies de l'aorte, la fibrillation auriculaire, l'insuffisance rénale avec également les antécédents d'angioplastie ou de pontage aorto-coronarien.

L'étude a collecté les paramètres vitaux à l'admission et au cours de l'hospitalisation, les bilans biologiques (Hémoglobine, HbA1c, bilan lipidique complet, la troponine à l'admission et son pic, la clairance rénale selon Cockcroft, NT-proBNP, CRP) le traitement avant l'admission ainsi que celui instauré au cours du séjour. Le score SYNTAX (score de stratification des lésions coronariennes à l'issue de la coronarographie) a été également calculé.

Pour chaque patient de l'étude un score de risque ischémique (THROMBOTIC Risk Score) (Tableau 1) et deux scores de risque hémorragique (CRUSADE, BLEEDING Risk Score)(Tableaux 2 et 3) ont été déterminés.

Tableau 1. Paramètres du score de risque ischémique selon Henry TD et al. (Integer Risk Score for Coronary Thrombotic Events) (22)

Paramètre	Score
Diabète	
<i>Absence</i>	0
<i>Non insulino-dépendant</i>	+1
<i>Insulino-dépendant</i>	+3
Syndrome coronarien aigu	
<i>Non</i>	0
<i>Oui, troponine négative</i>	+1
<i>Oui, troponine positive</i>	+2
Tabagisme actif	
<i>Oui</i>	+1
<i>Non</i>	0
DFG selon Cockcroft*	
<i>Oui</i>	+2
<i>Non</i>	0
ATCD ATL	
<i>Oui</i>	+2
<i>Non</i>	0
ATCD PAC	
<i>Oui</i>	+2
<i>Non</i>	0
* calculé selon cockroft < 60ml/min ATCD ATL = Antécédent d'angioplastie ; ATCD PAC = Antécédent de pontage aorto-coronarien ; DFG = Débit de filtration glomérulaire	

Le score CRUSADE est un score international d'évaluation du risque hémorragique d'un patient à la phase aigüe d'un syndrome coronarien aigu (21).

Le BLEEDING Risk Score ou « Integer Risk Score for Major Bleeding » a été développé en 2016, pour prédire les risques hémorragiques à long terme, chez des patients bénéficiant de la mise en place d'un stent pharmaco-actif nécessitant une double antiagrégation plaquettaire prolongée (20). Ce score prend en compte différents paramètres, notamment l'âge, l'IMC, le tabagisme actif, l'anémie, l'insuffisance rénale et une éventuelle indication de triple thérapie antithrombotique pour le calcul du risque hémorragique, ainsi que le type de diabète, la nature de l'évènement coronarien, et les antécédents de coronaropathies, pour le calcul du risque ischémique.

Tableau 2. Paramètres du score de risque hémorragique selon CRUSADE (21)

Paramètres	Score
Hématocrite (%) <31 31-33.9 34-36.9 37-39.9 ≥40	9 7 3 2 0
DFG* (ml/min) ≤15 >15-30 >30-60 >60-90 >90-120 >120	39 35 28 17 7 0
FC à l'admission (bpm) ≤70 71-80 81-9 91-100 101-110 111-120 ≥121	0 1 3 6 8 10 11
PAS à l'admission (mmHg) 91-100 101-120 121-180 181-200 ≥201	8 5 1 3 5
ATCD de maladie CV" Non Oui	0 6
ATCD de diabète insulino-dépendant Non Oui	0 6
Signes d'IC à l'admission Non Oui	0 7
Sexe Homme Femme	0 8
<p><i>*estimé selon Cockcroft ; "atteinte artérielle périphérique, antécédent d'accident vasculaire cérébral</i> <i>DFG = Débit de filtration glomérulaire ; FC = Fréquence cardiaque ; PAS = Pression artérielle systolique ; ATCD = Antécédents ; CV = Cardiovasculaire ; IC = Insuffisance cardiaque</i></p>	

Tableau 3. Paramètres du score de risque hémorragique selon Henry TD et al (22) (Integerer Risk Score for Major Bleeding)

Paramètre	Score
Age (ans) <50 50-59 60-69 70-79 ≥80	0 +1 +2 +3 +4
IMC (kg/m²) <25 25-34.9 ≥35	+2 0 +2
Tabagisme actif Oui Non	+2 0
Anémie" Oui Non	+3 0
DFG* Oui Non	+2 0
Triple thérapie antithrombotique à la sortie Oui Non	+2 0
<i>"<12g/dl chez l'homme et <11g/dl chez la femme ; *calculé selon Cockroft < 60ml/min IMC = indice de masse corporelle ; DFG = Débit de filtration glomérulaire</i>	

II.D) Analyse statistique

Les variables dichotomiques étaient exprimées en n (%) et les variables continues en médiane (espace interquartile) ou moyenne (écart-type) selon la normalité de la distribution (testée par le test de Kolmogorov-Smirnoff). Pour les données catégorielles, un test du chi-deux ou un test exact de Fischer ont été utilisés, alors que la comparaison des données continues a été réalisée par un test de Student pour les variables gaussiennes ou un test de Mann-Whitney pour les variables non gaussiennes. Le seuil de significativité a été fixé à 5%. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS version 22 (IBM Inc, USA).

III. Résultats

III.A) Phase aigüe du SCA – IRM cérébrale 1

Entre novembre 2016 et juin 2017, 612 patients avaient été admis pour SCA à l'USIC du CHU de Dijon, dont 349 étaient âgés plus de 65 ans. Parmi eux, 14 étaient porteurs de DAI/PMK et 12 n'avaient pas d'indication de double thérapie anti-thrombotique. Sur les 323 patients, 68 (29 femmes et 39 hommes) avaient pu bénéficier d'un accès à l'IRM cérébrale et avaient été inclus dans l'étude de concept (Figure 1). L'IRM cérébrale initiale avait été réalisée dans les 72 heures après l'admission pour SCA. L'âge moyen de notre population était de 77 ± 12 ans.

Chez 15 patients soit 22% de la population présentaient au moins un MBC sur l'IRM initiale. Le tableau 4 est la synthèse des caractéristiques initiales des patients de l'étude en fonction de la présence ou non de MBC (Tableau 4). Le sexe féminin est significativement lié à la présence de MBC, 80% vs 33% ($p=0.002$). Par contre, aucune différence significative n'est mise en évidence entre les 2 groupes pour les facteurs de risque cardiovasculaire et en particulier pour l'âge et l'HTA. Les 2 groupes sont comparables en terme d'antécédent d'AVC, notamment les accidents vasculaires ischémiques ou hémorragiques.

Figure 1. Diagramme de population

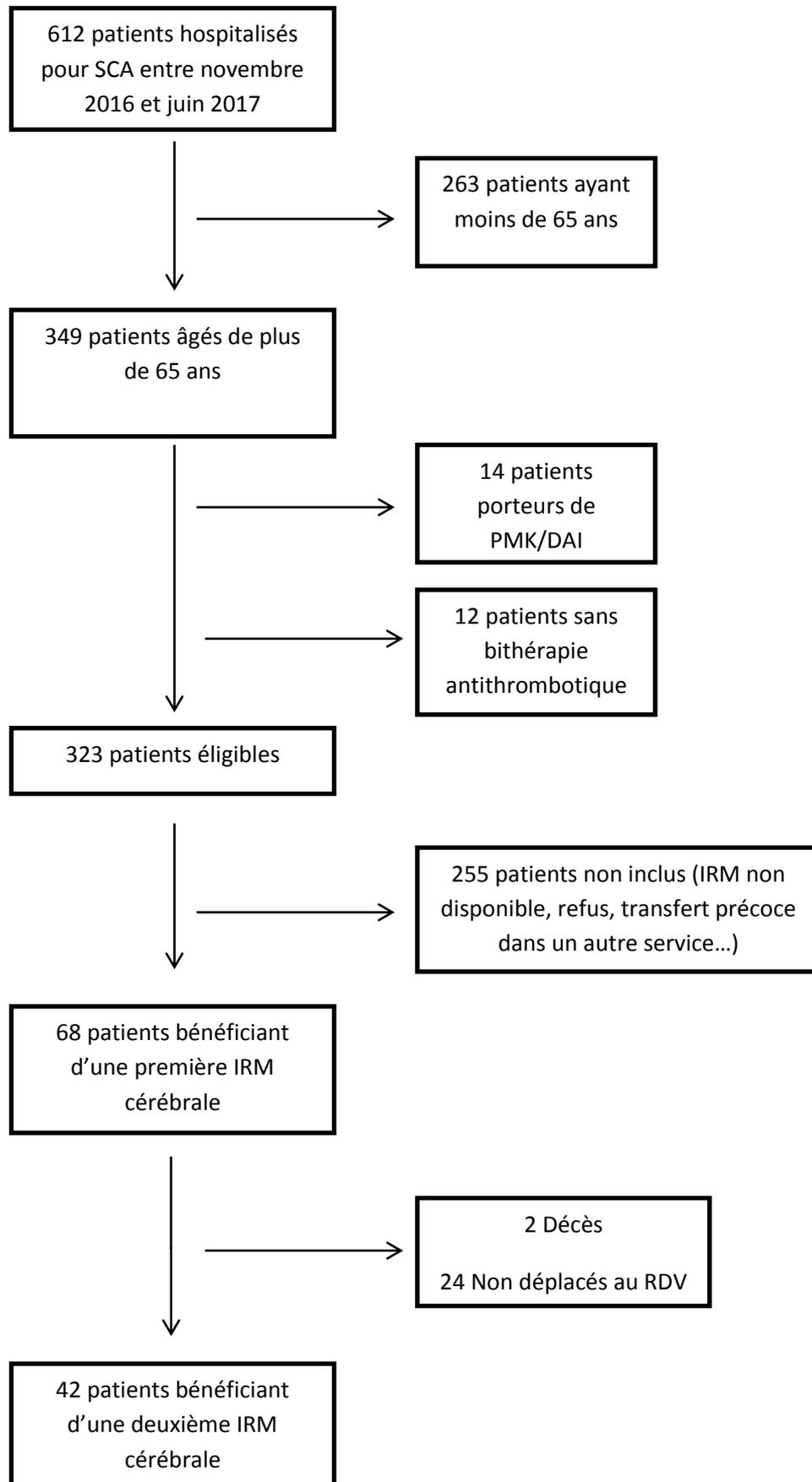


Tableau 4. Facteurs de risques cardiovasculaires et antécédents cardiovasculaires entre les 2 groupes en fonction de la présence ou non de MBC

Groupe	MBC (+) N=15	MBC (-) N=53	p
Age (Médian)	79 (72-86)	77 (69-85)	0.234
Sexe féminin, n (%)	12 (80)	17 (33)	0.002
HTA, n (%)	14 (93)	43 (81)	0.433
Diabète, n (%)	6 (40)	13 (24)	0.329
Tabagisme, n (%)	9 (60)	22 (41)	0.248
Hérédité coronarienne, n (%)	2 (13)	12 (23)	0.719
Hypercholestérolémie, n (%)	8 (53)	25 (47)	0.773
IMC (kg/m ²)	28 ± 6	27 ± 4	0.45
AVC / AIT, n (%)	3 (20)	5 (9)	0.361
AOMI, n (%)	2 (13)	2 (4)	0.209
AAA, n (%)	0	1 (2)	1
RA, n (%)	0	2 (4)	1
Insuffisance rénale, n (%)	3 (20)	2 (4)	0.067
BPCO, n (%)	0	3 (6)	1
Alzheimer, n (%)	0	1 (2)	1
ATCD d'ATL, n (%)	1 (7)	8 (15)	0.671
ATCD PAC, n (%)	1 (7)	2 (4)	0.533
ATCD FA, n (%)	4 (27)	5 (9)	0.10
<p><i>MBC = Microbleeds cérébraux ; HTA = Hypertension artérielle ; IMC = Indice de masse corporelle ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; AIT = Accident ischémique transitoire ; AOMI = Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AAA = Anévrisme de l'aorte abdominale ; RA = Rétrécissement aortique ; BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; ATL = Angioplastie ; PAC = Pontage aorto-coronarien ; FA = Fibrillation auriculaire</i></p>			

Au niveau biologique, les patients présentant au moins un MBC présentaient une fonction rénale évaluée par la clairance selon Cockcroft significativement plus altérée que les patients sans MBC, 52.7 ± 27.7 versus 73.4 ± 1.5 ml/min ($p=0.025$), mais également un taux d'hémoglobine significativement plus bas, 11.9 ± 2.1 versus 13.3 ± 2.3 g/dl ($p=0.044$) (Tableau 5). Il existe des différences significatives entre les 2 groupes en termes de bilan lipidique avec des niveaux initiaux de LDL-Cs et de HDL-Cs plus bas chez les patients MBC (+), respectivement 1.1 ± 0.45 vs 1.58 ± 0.96 g/L ($p=0.013$) et 0.48 ± 0.29 vs 0.68 ± 0.36 g/L ($p=0.045$).

Tableau 5. Données biologiques selon la présence ou pas des microbleeds cérébraux

Paramètre	MBC (+) N = 15	MBC (-) N = 53	p
Hémoglobine g/100mL	11.9 ± 2.1	13.3 ± 2.3	0.044
HbA1c %	6.1 ± 1	6 ± 1.6	0.849
Cholestérol total (g/l)	1.72 ± 1.02	2.54 ± 1.46	0.046
LDL (g/l)	1.1 ± 0.45	1.58 ± 0.96	0.013
HDL (g/l)	0.48 ± 0.29	0.68 ± 0.36	0.045
Triglycérides (g/l)	1.53 ± 0.86	1.3 ± 0.67	0.31
Troponine I (ng/ml)	13.27 ± 23.3	43.3 ± 66.5	0.008
Clairance Cockcroft (ml/min)	52.75 ± 27.66	73.4 ± 31.49	0.025
NT-proBNP (pg/ml)	6892 ± 9433	3532 ± 7600	0.157
CRP (mg/l)	29 ± 37	16 ± 26	0.234

Le score hémorragique CRUSADE est significativement plus élevé chez les patients du groupe MBC (+), 45.4 ± 12.8 versus 32.7 ± 14.5 ($p=0.003$). Par contre, aucune différence n'est mise en évidence entre les 2 groupes pour le score Bleeding Risk Score (Tableau 6).

Entre les 2 groupes il n'existe aucune différence en terme de traitement anti-agrégant et/ou anti-coagulant à l'admission avec entre 20 % et 26 % des patients sous aspirine, entre 13 % et 6 % sous clopidogrel, et entre 13% et 7.5 % sous AVK (Tableau 6).

En analyse multivariée, le sexe féminin est un facteur indépendant de présence de MBC en phase aigüe d'un SCA [OR 7.39 (1.63-33.23) ; p=0.009].

Tableau 6. Relation des microbleeds cérébraux (MBC) avec les scores de risque hémorragique, et le traitement antérieur des patients

	MBC (+) N = 15	MBC (-) N = 53	p
Traitement antérieur			
Aspirine	3 (20)	14 (26)	0.75
Clopidogrel	2 (13)	3 (6)	0.3
Antivitamines K	2 (13)	4 (7.5)	0.61
Statines	7 (46.7)	13 (24.5)	0.12
Scores de risque hémorragique			
Crusade	45.4 ± 12.8	32.7 ± 14.5	0.003
Bleeding Risk	6.3 ± 1.9	5.4 ± 2.5	0.21

La localisation cérébrale des microbleeds est : exclusivement profonde chez 60 % des patients MBC (+), exclusivement lobaire chez 7 %, et mixte chez 33 % (Figure 2).

Le nombre de MBC des patients du groupe MBC (+) varie de 1 à plus de 5, avec respectivement 46.6 % à 13.3 % (Figure 3).

Figure 2. Répartition des patients en fonction de la localisation des microbleeds cérébraux (MBC)

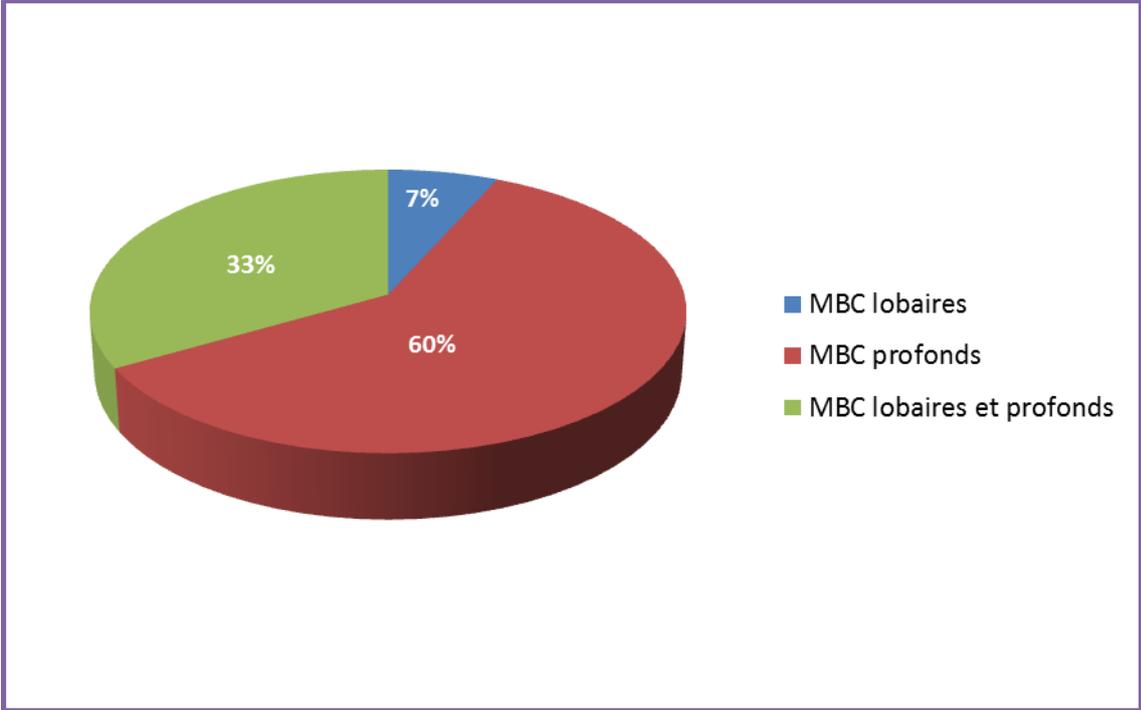
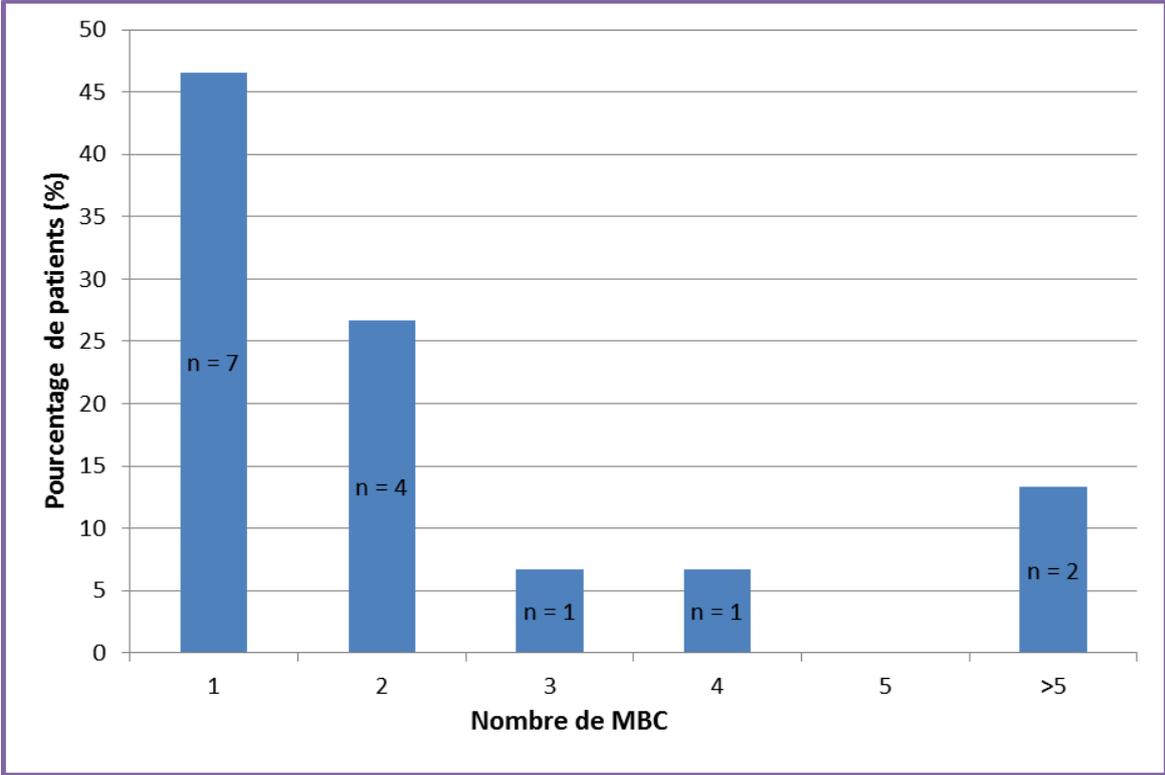
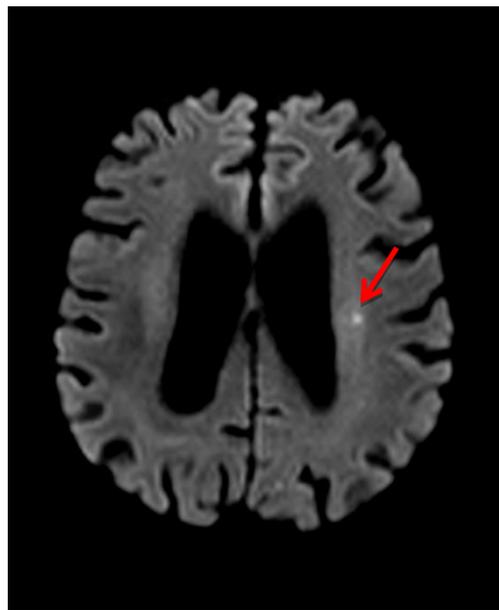


Figure 3. Répartition des patients en fonction de la quantité des microbleeds cérébraux (MBC)



De plus, l'imagerie cérébrale en phase aigüe, a mis en évidence chez 22 patients soit 32 % de la population des hypersignaux cérébraux punctiformes, témoignant d'ischémie cérébrale récente asymptomatique en relation avec des microembolies (Figure 4). De plus, les patients ayant bénéficié d'une angioplastie étaient ceux qui en avaient significativement le plus.

Figure 4. Hypersignal b1000 punctiforme en IRM acquisition SWI témoignant d'un microembolie du centre semi-oval gauche

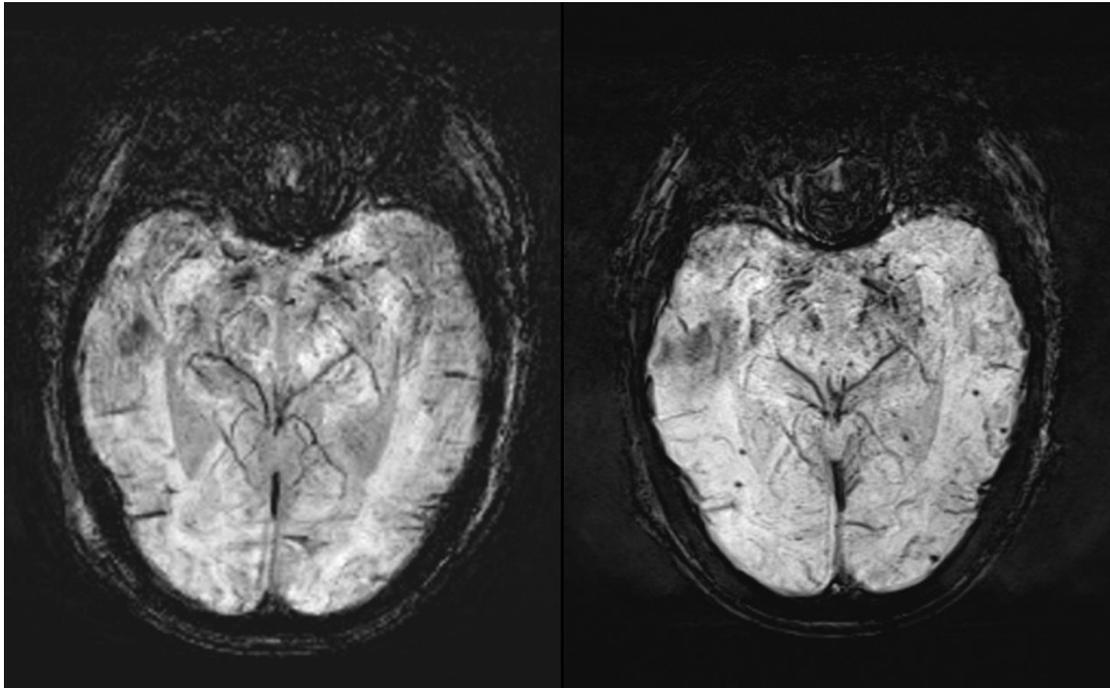


III.B) Evolution à 3 mois – IRM cérébrale 2

Dans cette étude de concept, 42 patients ont déjà réalisé la seconde IRM à 3 mois de SCA qualifiant. A noter que 2 patients sont décédés sur la période post-SCA immédiate.

Sur cette série chez trois patients soit 7%, la seconde IRM met en évidence une progression des MBC avec : 1/ l'apparition d'un MBC lobaire chez un patient sous aspirine et ticagrelor ; 2/ une augmentation de 2 à 4 MBC chez un autre patient sous aspirine et AVK (un MBC lobaire et un MBC profonde) et 3/ et l'apparition d'une dizaine de MBC de localisation mixte, chez une patiente ayant déjà plus de 5 MBC sur la première IRM, et traitée par aspirine et clopidogrel (Figure 5).

Figure 5. A gauche, une acquisition cérébrale (SWI) de l'IRM initiale d'inclusion : absence de microbleeds ; et à droite, acquisition SWI de la deuxième IRM révélant l'apparition de multiples MBC lobaires et profonds



IV. Discussion

La prévalence, les facteurs de risque et le caractère pronostique des MBC est à ce jour bien établi dans différentes pathologies neurologiques, notre étude préliminaire est la première à notre connaissance réalisée à la phase aigüe du SCA mais également sur l'évolution précoce sous traitement anti-agrégant et/ou anticoagulant. Nos principaux résultats sont :

- 1/ Une prévalence des MBC élevée, à 22 %, chez les patients âgés de plus de 65 ans ;
- 2/ Le sexe féminin constitue le seul facteur prédictif indépendant de présence de MBC ;
- 3/ Les patients du groupe MBC (+) présentent un risque hémorragique selon le score CRUSADE plus élevé que les patients du groupe MBC (-);
- 4/ Au 3^{ème} mois, l'imagerie met en évidence l'apparition de nouveaux MBC chez 7 % des patients ayant bénéficié de leur seconde IRM.

Prévalence des MBC initiaux et leur relation avec les FDRCV

Notre étude met en évidence sur l'IRM initiale au moins un MBC chez 22% des patients présentant un SCA à troponine positive (STEMI et NSTEMI). Cette prévalence est en accord avec les données de la littérature en population générale avec en particulier l'étude de Rotterdam où un screening systématique de 3979 témoins d'une moyenne d'âge de 60 ans met en évidence que 15.3 % des témoins présentent au moins un MBC (22-24). Dans notre étude, seuls les patients de plus de 65 ans ont été inclus, et il est clairement établi qu'il existe une relation entre âge et MBC, comme montré dans le travail de Poels publié en 2010 dans Stroke où le pourcentage est de 6.5 % entre 55-60 ans, 16.8% entre 60-69 ans, 28.9% entre 70-79 ans et de 35.7% au-delà de 80 ans (23). Si l'impact de l'âge est cohérent, notre étude ne met en évidence aucune influence de l'hypertension artérielle et du diabète. Mais il faut souligner que dans notre cohorte, le pourcentage de patients présentant une hypertension artérielle ou un diabète sont importants dans les 2 groupes, 81 % et 24 % [MBC (-)] et 93 % et 40 % [MBC (+)]. Ces résultats doivent être mis en perspective avec les travaux de Cordonnier dont la méta-analyse a inclus 54 études et 9073 participants et mis en évidence deux facteurs associés à la prévalence des MBC chez les témoins en dehors de l'âge : 1/ l'hypertension artérielle, 2/ la présence d'un diabète (22). Par contre chez les patients aux antécédents cérébraux vasculaires, si l'hypertension artérielle reste un facteur associé avec un sur-risque de MBC, le tabagisme est associé à une moindre prévalence de MBC [OR (IC à 95 %) : 0.7 (0.5-0.9)]. Au-delà de la pression artérielle, des travaux récents ont démontré chez les patients coronariens stables que 33 % d'entre eux présentaient au moins un MBC et que deux facteurs indépendants étaient associés à leur présence : 1/ le sexe masculin et 2/ une rigidité artérielle (26).

Notre étude met en évidence que le sexe féminin est un facteur de risque de la prévalence de MBC, ce qui est en désaccord avec l'ensemble des travaux de la littérature où il existe une prédominance masculine. Néanmoins, l'angiopathie amyloïde cérébrale est responsable en grande partie des MBC lobaires et cette dernière est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (26). Il faut observer que dans notre travail 83% des porteurs de MBC lobaires sont des femmes dont 80% d'entre elles présentent plus de 2 MBC.

Dans notre cohorte des valeurs plus basses de LDL-Cs et de HDL-Cs sont mises en évidence chez les patients du groupe MBC (+), par contre ces deux paramètres biologiques ne sont pas des facteurs prédictifs indépendants sur notre petite série. Néanmoins, des travaux récents

soulignent que les MBC sont associés à des dépôts focaux d'hémosidérine et représentent une forme spécifique d'atteinte des petits vaisseaux cérébraux. Ce jour, les deux mécanismes physiopathologiques les plus fréquemment évoqués sont : 1/ les relations entre les anomalies du bilan lipidique et le sexe féminin d'une part; et 2/ la dénutrition responsable d'une baisse des taux de LDL-Cs et de HDL-Cs (27). Une étude récente de 2017 publiée par Mitaki S qui a inclus 4024 témoins âgés en moyenne de 62 ans sans antécédent neurologique, a mis en évidence au moins un MBC chez 4.1 % des témoins (27). Mais surtout les auteurs démontrent que chez les patients ayant des MBC profonds, leur cholestérol total et le HDL-Cs est significativement plus bas que chez les patients sans MBC, et cela même après ajustement aux autres facteurs de risque (27). Il faut également souligner que dans notre travail un pourcentage élevé de patients était traité préalablement par une statine avant l'évènement qualifiant, 46.7 % des patients MBC (+) et 24.5 % dans le bras MBC (-). Ce point est majeur . En effet les statines sont associées à une augmentation du risque HIC en particulier chez les sujets âgés aux antécédents d'HIC ; et la récurrence d'HIC est fréquemment associée à l'angiopathie amyloïde cérébrale (28). Le travail de Haussen a inclus 163 patients consécutifs dont 64 ayant présenté une HIC : parmi eux, l'IRM met en évidence 53 % de MBC et 39 % MBC lobaires. L'analyse multivariée démontre qu'il existe deux facteurs indépendants associés à la présence et au nombre de MBC mais également à la localisation lobaire: l'âge et l'utilisation de statines (28). Par contre, la méta-analyse Mckinney publiée en 2012 qui a inclus 31 essais contrôlés randomisés, a démontré une absence d'impact des statines sur les hémorragies intracérébrales (29). Dans notre travail, 12 % des patients ont des antécédents neurologiques ; l'augmentation de la cohorte est donc indispensable pour analyser spécifiquement ces patients à la phase initiale mais également dans le cadre du suivi.

MBC et perturbations du bilan biologique

Notre étude a démontré que les patients du groupe MBC (+) présentent un niveau d'hémoglobine plus bas que les patients du groupe MBC (-). En 2015, Park SE a étudié, chez 1022 femmes et 1018 hommes d'âge avancé mais sans déficit cognitif, la relation entre le taux d'hémoglobine et les anomalies de l'imagerie cérébrale (atrophie corticale et MBC) (30-31). Cet auteur met en évidence une relation entre un taux bas d'hémoglobine et l'atrophie corticale, mais seulement chez les femmes. Par contre aucune association n'est mise en évidence avec les MBC. Ces auteurs établissent que la baisse du niveau d'hémoglobine favoriserait la survenue de démence, et pourrait jouer un rôle dans la survenue des MBC

lobaires. Le niveau plus bas de clairance de la créatinine des patients du groupe MBC (+) est également en accord avec les données de la littérature. En effet le travail de Laible a évalué l'impact de la fonction rénale chez des patients présentant une HIC (32). Au moins un MBC est mis en évidence chez 57.7 % des patients de cette cohorte et les auteurs mettent en évidence deux facteurs indépendants pour le nombre de MBC profonds: l'âge et l'insuffisance rénale chronique.

Taux d'ischémie cérébrale infraclinique post-coronarographie

Notre travail a permis l'analyse des événements ischémiques cérébraux récents, infracliniques, grâce à l'IRM en détectant les micro-embolies post-coronarographie. Dans un travail de 2013, Ohi Y a comparé deux approches diagnostiques de la coronaropathie chez des patients stables, la coronarographie conventionnelle (111 patients) et le coro-scanner (55 patients) (33). Cet auteur met en évidence chez 18 % des patients bénéficiant d'une coronarographie conventionnelle, des micro-embolies cérébraux asymptomatiques à l'IRM réalisée dans les 7 jours, avec une persistance à 3 mois chez 1.8 % des patients.

Ces données ont été confirmées par Deveci OS en 2017 qui retrouve chez 12% des 101 patients bénéficiant d'une coronarographie +/- angioplastie pour angor stable, des embolies silencieuses (34). Mais surtout, cet auteur met en évidence en analyse multivariée, que seul le score SYNTAX reflétant la complexité des lésions, constitue un facteur prédictif d'événements cérébraux silencieux, même en l'absence d'angioplastie réalisée.

Notre étude retrouve une incidence de 32 % qui est donc plus élevée que celle décrite par Deveci (34). Cette différence s'explique par deux facteurs principaux : d'une part l'âge plus avancé de nos patients, et d'autre part par le contexte de la réalisation de l'examen uniquement en phase aiguë d'un SCA où les mécanismes inflammatoires et thrombotiques sont plus importants que chez les patients présentant une cardiopathie ischémique stable.

Evolution des MBC à 3 mois de bithérapie antiagrégante

L'originalité de notre travail est la réalisation de la seconde IRM cérébrale à 3 mois, permettant de juger de l'évolution des lésions cérébrales propres à chaque patient, sous bithérapie antiagrégante ou trithérapie antithrombotique. Ce contrôle a permis de mettre en évidence chez la majorité des patients, une stabilité des lésions cérébrales durant les 3 premiers mois post-SCA. En revanche, 7 % de la population étudiée présente une évolution en

terme de MBC mais ces données doivent encore être confirmées. En conséquence, un suivi de l'ensemble des patients à plus long terme est indispensable, notamment à 1 an pour permettre de valider ces résultats.

Les données de la littérature sur l'évolution des MBC chez les patients bénéficiant d'un traitement anti-thrombotique sont discordantes et surtout sont issues de données dans le post-AVC ou le post-AIT.

En 2011, le travail rétrospectif de Ge L. portant sur 300 patients ayant présenté un AVC ou AIT, a évalué l'impact de l'aspirine avant l'épisode neurologique défini par un traitement supérieur à 1 an (35). Cette étude démontre une fréquence plus élevée des MBC et des HIC chez les patients sous aspirine au long cours, avec respectivement 40 % versus 12 % ($p < 0.001$), et 28 % versus 1 % ($p < 0.0001$). De plus, les auteurs soulignent que les patients bénéficiant d'un traitement supérieur à 5ans présentent un sur-risque de MBC par rapport à ceux recevant de l'aspirine depuis moins de 5 ans [62 % versus 22 % ($p < 0.001$)]. En analyse multivariée, cette étude retrouve en plus de l'aspirine, l'influence de l'âge et de l'hypertension artérielle. Dans notre série 25 % des patients recevaient de l'aspirine avant l'admission par contre aucune donnée n'est disponible sur la durée du traitement.

Dans son étude de 2013, Naka H. a étudié la relation entre un traitement antiagrégant et la présence des microbleeds chez 1914 patients présentant un évènement cérébral aigu (1502 ischémiques et 412 hémorragiques) (36). Ce registre retrouve seulement 3 facteurs indépendants de la présence de MBC : les ATCD d'HIC, l'hypertension artérielle, et le traitement par aspirine au long cours. Par contre, les auteurs soulignent l'absence d'impact des autres antiagrégants comme le clopidogrel ou la ticlopidine.

En 2015, l'étude CHANCE a randomisé 129 patients après un AIT à haut risque ou un AVC ischémique peu étendu, en deux groupes : 1/ clopidogrel 75 mg/J + aspirine 75 mg/J pendant 21 jours puis clopidogrel seul jusqu'à 90 jours, ou 2/ aspirine seule à la posologie de 75 mg/J pendant 90 jours (37). Le pourcentage de patients présentant des MBC sur l'IRM du 3^{ème} mois est similaire entre les 2 groupes (52.7 %). Si la bithérapie n'a pas augmenté le nombre de MBC par rapport à la monothérapie, en revanche, l'apparition de nouveaux MBC a été proportionnelle : 1/ au nombre de MBC préexistants notamment si le nombre était supérieur à 3 et 2/ la localisation des MBC au niveau de la région cortico-sous corticale. L'analyse des patients présentant des MBC sur l'IRM initiale et bénéficiant de la bithérapie est majeure car

elle reflète notre pratique cardiologique . Le taux de progression de MBC est de 50 % dans l'étude CHANCE, versus 7 % dans notre étude malgré une durée de la bithérapie plus longue. Notre travail dans un contexte clinique différent (SCA) souligne l'intérêt de la surveillance des populations à haut risque.

Les données de Darweesh issues de la ROTTERDAM Study sont majeures, en effet les auteurs ont identifié au sein de la population de 4408 patients de plus de 45 ans sans antécédent AIT ou AVC, 121 patients sous clopidogrel (38). L'association clopidogrel et prévalence des MBC a été testée par la réalisation d'une régression logistique avec un ajustement sur l'âge, le sexe, les facteurs de risque cardiovasculaire et les traitements cardiovasculaires. Les résultats démontrent que le traitement par clopidogrel est associé à une prévalence plus élevée de MBC (37.2 % versus 18.3 %) mais également du pourcentage de patients présentant un nombre de MBC > 4 (10.7 % versus 1.3 %). Les auteurs de cette étude restent prudents dans leurs conclusions, à ce jour, à notre connaissance aucune donnée n'est disponible avec les nouveaux P2Y12.

La relation entre le traitement anticoagulant et MBC est également très débattue (39). En effet, le travail d'Orken a étudié l'impact d'un traitement par warfarine sur l'apparition de nouveaux MBC chez 204 patients après un AVC ischémique (40). Après deux années de traitement, sur la seconde IRM, les auteurs retrouvent un taux de progression de 14 % avec encore une différence majeure si il existait ou non des MBC sur l'IRM cérébrale initiale (26 % versus 12 %).

En 2015, Saito T et ses collaborateurs ont évalué l'impact des NACO sur les MBC (41). Le travail a inclus 69 patients en fibrillation atriale qui ont bénéficié de deux IRM cérébrales à un an d'intervalle. Il faut observer que l'analyse a porté sur 3 groupes : NACO, Warfarine et Warfarine + aspirine, et mis en évidence une absence de nouveau MBC sous NACO, par contre un taux de progression de 23.8 % sous warfarine et de 33.3 % sous warfarine + aspirine.

En 2016, O'Donnell a étudié l'impact du traitement par apixaban par rapport à l'aspirine, sur la survenue des MBC et des événements ischémiques intracérébraux chez des patients présentant une fibrillation atriale (42). Le travail a inclus 1180 patients ayant bénéficié de deux IRM cérébrales à un an d'intervalle. Le taux de MBC initial est comparable entre les deux groupes,

apixaban versus aspirine, 10.8 % versus 10.1 % ; mais également le taux de progression : 7.0 % versus 7.2 %.

MBC et scores de risque hémorragique

Notre étude souligne l'intérêt du Score Crusade pour la quantification du risque hémorragique et cérébral en particulier, en effet les patients du groupe MBC (+) présentent le score le plus élevé. La méta analyse de Taha qui a inclus 9 études et 13 759 patients a mis en évidence que seul le score Crusade est validé dans le cadre des SCA avec ou sans sus décalage du segment ST (STEMI/NSTEMI) (20). Par contre, tous les scores incluent plusieurs typologies d'HIC: hémorragie intraoculaire, une chute de l'hémoglobine > 12 %, une transfusion... Dans ce contexte, les données des registres montrent que les hémorragies sévères ont une incidence élevée durant la phase hospitalière (2.6 %) mais également durant l'année post-SCA avec un taux comparable de 2.6 % (43). S'il n'existe pas de score spécifique pour le risque d'AVC post-SCA, les données de registres apportent des informations majeures : durant la phase hospitalière le pourcentage d'AVC représente 1.4 % des hospitalisations et parmi ces derniers les AVC hémorragiques représentent seulement 11.4 % des AVK (44). De plus, dans l'année post-SCA, 0.6 % des patients présenteront un AVC dont 95.6 % d'ischémiques et 4.4 % hémorragiques.

V. Limites de l'étude

Notre étude de preuve de concept est monocentrique, et n'a inclus à ce jour qu'un nombre limité de patients. La seconde exploration cérébrale au 3ème mois semble trop précoce de l'évènement coronarien contrairement aux données issues des registres post-AVC. L'association d'une imagerie cérébrale à la recherche de MBC et/ou d'autres lésions constitutionnelles ou induites par les thérapeutiques angiographiques mais également par les thérapeutiques pharmacologiques, devrait permettre de stratifier de manière optimale le risque hémorragique cérébral individuel et donc d'adapter le suivi du patient coronarien.

VI. Conclusion

Notre étude met en évidence que près de 25 % des patients de plus de 65 ans présentent à la phase aiguë du SCA des MBC et l'évolution précoce souligne une évolution chez 7 % des patients. Ces données préliminaires devront être confirmées sur une plus large série pour

déterminer l'impact des facteurs de risque cardiovasculaire mais également celui des thérapeutiques avant l'admission comme l'aspirine ou les statines. D'autre part, l'association MBC et risque d'HIC est bien établie en post-AVC. Elle devra être évaluée en post-SCA en tenant compte des pathologies associées comme la fibrillation atriale, l'extension de l'atteinte vasculaire mais également des thérapeutiques associées en particulier de l'anticoagulation.

VII. Références Bibliographiques

- 1 - Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, et al. MR of cerebral abnormalities concomitant with primary intracerebral hematomas. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17:573-8.
- 2- Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:637-42.
- 3- Roob G1, Schmidt R, Kapeller P, et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology.* 1999;52:991-4.
- 4- Roob G, Fazekas F. Magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol.* 2000;13:69-73.
- 5- Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a critical review. *Stroke* 1987;18:311–324.
- 6- Mesker DJ, Poels MM, Ikram MA, et al. Lobar distribution of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Arch Neurol.* 2011;68:656-669.
- 7- Romero JR, Preis SR, Beiser A, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham Heart Study. *Stroke.* 2014;45:1492-4.
- 8- Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, et al. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation.* 2015;132:509-16.
- 9- Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. W. Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 2011;42:656-61.
- 10- Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke: association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25:714-9.
- 11- Jia Z, Mohammed W, Qiu Y, et al. Hypertension increases the risk of cerebral microbleed in the territory of posterior cerebral artery: a study of the association of microbleeds categorized on a basis of vascular territories and cardiovascular risk factors. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:e5-11.
- 12- Kim CK, Kwon HM, Lee SH, et al. Association of obesity with cerebral microbleeds in neurologically asymptomatic elderly subjects. *J Neurol.* 2012;259:2599-604.
- 13- Wang DN, Hou XW, Yang BW, et al. Quantity of Cerebral Microbleeds, Antiplatelet Therapy, and Intracerebral Hemorrhage Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:2728-37.
- 14- Wobith M, Mayer C, Belke M, et al. Predictors of New Cerebral Microbleeds in Patients

- with Antiplatelet Drug Therapy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25:1671-7.
- 15- Kim BJ, Lee SH, Kim CK, et al. Advanced coronary artery calcification and cerebral small vessel diseases in the healthy elderly. *Circ J.* 2011;75:451-6.
- 16- Wilson D, Werring DJ. Antithrombotic therapy in patients with cerebral microbleeds. *Curr Opin Neurol.* 2017;30:38-47.
- 17- Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet.* 2009;374:1967-1974.
- 18- Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH, et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2013;34:1670-80.
- 19- Lamberts M, Lip G, Ruwald MH, et al. Antithrombotic treatment in patients with heart failure and associated atrial fibrillation and vascular disease : a nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2689-98.
- 20- Taha S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Accuracy of bleeding scores for patients presenting with myocardial infarction: a meta- analysis of 9 studies and 13 759 patients. *Postepy Kardiol Interwencyjne.* 2015;11:182-90.
- 21- Henry TD, Sartori S, Ariti C, et al. Coronary Thrombosis and Major Bleeding After PCI With Drug-Eluting Stents: Risk Scores From PARIS. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:2224-34.
- 22- Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J, et al. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130:1988-2003.
- 23- Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010;41:S103-6.
- 24- Sveinbjornsdottir S, Sigurdsson S, Aspelund T, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:1002-6.
- 25- Tabata N, Sueta D, Yamashita T, et al. Relationship between asymptomatic intra-cranial lesions and brachial-ankle pulse wave velocity in coronary artery disease patients without stroke. *Hypertension Res.* 2017 ;40 :392-398.
- 26- Sillus M, Saeger W, Linke RP, et al. Cerebral amyloid angiopathy. Frequency, significance and immunohistochemistry. *Zentralbl Pathol.* 1993;139:207-15.

- 27- Mitaki S1, Nagai A, Oguro H, et al. Serum Lipid Fractions and Cerebral Microbleeds in a Healthy Japanese Population. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43:186-191.
- 28- Haussen DC, Henninger N, Kumar S, et al. Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012;43:2677-81.
- 29- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials.. *Stroke.* 2012;43:2149-56.
- 30- Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: the age, gene/environment susceptibility (AGES)- Reykjavik study. *JAMA Neurol.* 2015;72:682-8.
- 31- Park SE, Kim H, Lee NK, et al. Decreased hemoglobin levels, cerebral small vessel disease, and cortical atrophy: among cognitively normal elderly women and men. *Int Psychogeriatr.* 2016;28:147-56.
- 32- Laible M, Horstmann S, Mohlenbruch M, et al. Renal dysfunction is associated with deep cerebral microbleeds but not white matter hyperintensities in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2015;262:2312-22.
- 33- Ohi Y, Uno Y, Oohira T, et al. Cerebral microembolism following coronary angiography- a prospective comparative study between left cardiac catheterization and multidetector computed tomography. *Intern Med.* 2013;52:1869-74.
- 34- Deveci OS, Celik AL, Ikikardes F, et al. The incident and the risk factors of silent embolic cerebral infarction after coronary angiography and percutaneous coronary interventions. *Angiology.* 2016;67:433-7.
- 35- Ge L, Niu G, Han X, et al. Aspirin treatment increases the risk of cerebral microbleeds. *Can J Neurol Sci.* 2011;38:863-8.
- 36- Naka H, Nomura E, Kitamura J, et al. Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:834-40.
- 37- Wang Z, Xu C, Wang P, et al. Combined clopidogrel-aspirin treatment for high risk TIA or minor stroke does not increase cerebral microbleeds. *Neurol Res.* 2015;37:993-7.
- 38- Darweesh SK, Leening MJ, Akoudad S, et al. Clopidogrel use is associated with an increased prevalence of cerebral microbleeds in a stroke- free population: the Rotterdam study. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e000359.
- 39- Lee SH1, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2009;72:171-6.

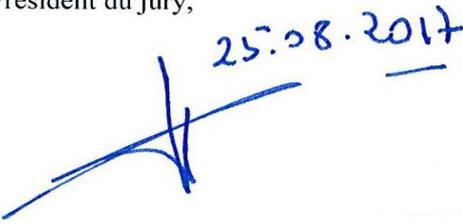
- 40- Orken DN, Uysal E, Timer E, et al. New cerebral microbleeds in ischemic stroke patients on warfarin treatment: two-year follow-up. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115:1682- 5.
- 41- Saito T, Kawamura Y, Sato N, et al. Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24:1373-7.
- 42- O'Donnell MJ, Eikelboom JW, Yusuf S, et al. Effect of apixaban on brain infarction and microbleeds: AVERROES-MRI assessment study. *Am Heart J.* 2016;178:145-50.
- 43- Brinkert M, Southern DA, James MT, et al. Incidence and Prognostic Implications of Late Bleeding After Myocardial Infarction or Unstable Angina According to Treatment Strategy. *Can J Cardiol.* 2017;33:998-1005.
- 44- Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and predictors of Stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke.* 2014;45:3514-20.

THESE SOUTENUE PAR Mr Abbass ALAA EL DIN

CONCLUSIONS

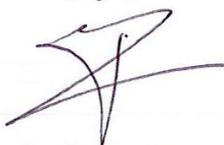
- La prévalence des microbleeds cérébraux (MBC) chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu est importante (22% des patients de plus de 65 ans), avec une prédominance féminine.
- Les patients ayant au moins un MBC à la phase aigüe présentent des niveaux de LDL-Cs et HDL-Cs significativement plus bas que les patients sans MBC, respectivement 1.1 ± 0.45 vs 1.58 ± 0.96 g/L ($p=0.013$) et 0.48 ± 0.29 vs 0.68 ± 0.36 g/L ($p=0.045$) mais également une altération de la fonction rénale 52.7 ± 27.7 vs 73.4 ± 31.5 ml/min ($p=0.025$)
- Les patients présentant au moins un MBC sont à plus haut risque hémorragique, évalué par le score CRUSADE 45.4 ± 12.8 vs 32.7 ± 14.5 ($p=0.003$).
- Le sexe féminin est un facteur prédictif de présence d'un MBC à la phase aigüe d'un SCA.
- La surveillance par IRM montre une augmentation de leurs nombres, qui sera à évaluer sur de plus larges séries, mais également sur des périodes plus longues en tenant compte des facteurs de risque de développement des MBC, et de la durée du traitement antiagrégant.

Le Président du jury,


Pr. Y. COTTIN

Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 28 Août 2017
Le Doyen


Pr. F. HUËT

TITRE DE LA THESE : Microbleeds cérébraux et syndrome coronarien aigu: dépistage et évolution sous bithérapie antiagrégante.

AUTEUR : ABBASS ALAA EL DIN

Introduction: La présence de microbleeds cérébraux (MBC) est un facteur prédictif d'hémorragie intracérébrale, et constitue donc une préoccupation majeure s'il existe une nécessité d'introduire des anticoagulants et/ou des anti-agrégants plaquettaires. De plus, certains facteurs de risque de développement de MBC sont similaires à ceux des coronaropathies, en particulier : l'âge, l'HTA. L'objectif de cette étude est donc de déterminer la prévalence de MBC chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu à troponine positive, et de suivre leur évolution à 3 mois sous bithérapie antiagrégante.

Méthodes: Notre étude prospective a inclus des patients âgés de plus de 65 ans, hospitalisés à l'unité de soins intensifs de cardiologie à Dijon pour syndrome coronarien aigu à troponine positive. Ces derniers ont bénéficié d'une première IRM cérébrale (écho de gradient T2* et image de susceptibilité magnétique SWI) dans les 72h de leur admission, et à 3 mois du stenting.

Résultats: 68 patients (29 femmes et 39 hommes) d'âge moyen de 77 ans, ont été inclus entre novembre 2016 et juin 2017. La prévalence des MBC est de 22 %, avec une prédominance féminine, 80% vs 33% ($p=0.002$). Les patients ayant au moins un MBC à la phase aigüe présentent des niveaux de LDL-Cs et HDL-Cs significativement plus bas que les patients sans MBC, respectivement 1.1 ± 0.45 vs 1.58 ± 0.96 g/L ($p=0.013$) et 0.48 ± 0.29 vs 0.68 ± 0.36 g/L ($p=0.045$) mais également une altération de la fonction rénale 52.7 ± 27.7 vs 73.4 ± 31.5 ml/min ($p=0.025$). Notre travail met en évidence que les patients présentant au moins un MBC sont à plus haut risque hémorragique, évalué par le score CRUSADE 45.4 ± 12.8 vs 32.7 ± 14.5 ($p=0.003$). L'analyse multivariée met en évidence un seul facteur prédictif de présence d'un MBC à la phase aigüe : le sexe féminin. Sur le contrôle IRM au 3^{ème} mois, une augmentation des MBC est observée chez 7% des patients mais elle n'est pas statistiquement significative.

Conclusion: La prévalence des MBC chez les patients présentant un syndrome coronarien aigu est importante (22% des patients de plus de 65 ans). La surveillance par IRM montre une augmentation de leurs nombres, qui sera à évaluer sur de plus larges séries, mais également sur des périodes plus longues en tenant compte des facteurs de risque de développement des MBC, et de la durée du traitement antiagrégant.

Mots-clés: Microbleeds cérébraux - syndrome coronarien aigu - IRM cérébrale – traitement antiagrégant – 3 mois.