



HAL
open science

L'administration d'un agent thrombolytique peut-elle favoriser une hémorragie cérébrale en dehors de la zone ischémique ?

D. Leys, A. Drelon

► To cite this version:

D. Leys, A. Drelon. L'administration d'un agent thrombolytique peut-elle favoriser une hémorragie cérébrale en dehors de la zone ischémique ?. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.277 - 282. <10.1016/j.banm.2019.12.015>. <hal-03489330>

HAL Id: hal-03489330

<https://hal.science/hal-03489330v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

L'administration d'un agent thrombolytique peut-elle favoriser une hémorragie cérébrale en dehors de la zone ischémie ?*

May thrombolytic therapy induce cerebral haemorrhages outside the ischaemic area?

Didier LEYS et Agathe DRELON

Université de Lille. Inserm U 1171. Service de neurologie vasculaire, CHU de Lille, France

Auteur correspondant : E-mail : didier.leys@univ-lille.fr. ORCID 0000-0003-4408-4392

*Séance du 12 novembre 2019

Déclaration d'intérêt (période 2014-2019):

Didier Leys : aucun conflit d'intérêt direct concernant ce travail. Pas d'actions ou d'intérêt dans des compagnies pharmaceutiques ou de matériel biomédical (à titre personnel ou pour les proches). Pas de déplacements pris en charge par l'industrie pharmaceutique ou les compagnies de matériel biomédical. Participation à des essais cliniques, des *advisory boards*, ou des *symposia* organisés par Pfizer/BMS, Astrazeneca, Boeringher-Ingelheim, Lundbeck, GSK, Bayer et Allergan (honoraires versés au CHU de Lille ou à Adrinord). Membre du conseil scientifique de l'Institut Servier (bénévole). Président du conseil scientifique de la fondation de recherche sur les accidents vasculaires cérébraux (bénévole). Vice-éditeur de l'*European Stroke Journal* de 2014 à 2019 (*honoraires versés à Adrinord*). Rédacteur en chef de l'*European Journal of Neurology* à partir de janvier 2020 (*contrat financier en cours entre Adrinord et l'éditeur Wiley*).

Agathe Drelon : aucun conflit d'intérêt direct concernant ce travail. Pas d'actions ou d'intérêt dans des compagnies pharmaceutiques ou de matériel biomédical (à titre personnel ou pour les proches). Pas de déplacements pris en charge par l'industrie pharmaceutique ou des compagnies de matériel biomédical.

MOTS-CLES : Traitement thrombolytique ; Accident vasculaire cerebral ; Hémorragie cérébrale ; Ischémie

KEY-WORDS: *Thrombolytic Therapy ; Stroke ; Cerebral Hemorrhage ; Ischemia*

RESUME

Introduction. Une hémorragie intra-cérébrale (HIC) peut survenir lors d'un traitement thrombolytique prescrit pour une pathologie coronaire. Dans les thrombolyse pour ischémie cérébrale, 1 HIC sur 50 survient en dehors du territoire ischémié. Le mécanisme de ces HIC à distance (HIC-d) pourrait se rapprocher de celui des HIC observées en pathologie coronaire. Nous avons testé l'hypothèse selon laquelle une HIC-d se développe à partir d'une lésion sous-jacente identifiable sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) initiale.

Méthode. Nous avons colligé toutes les thrombolyse par rt-PA pour ischémie cérébrale effectuées sur une période de 9 ans, chez des patients majeurs et consentants. Les IRM initiales des patients ayant une HIC-d ont été relues.

Résultats. Une HIC-d a été identifiée chez 24 (2.5%) des 944 patients ayant 41 HIC-d. L'HIC-d était lobaire chez 14 (58.3%), profonde chez 7 (29.2%) et mixte chez 3 (12.5%). Dans 24 des 41 HIC-d (58.5%) aucune lésion préalable n'a été identifiée. Dix-sept HIC-d (41.5%) s'étaient développées sur une lésion préalable: 6 micro-saignements, 6 infarctus cérébraux anciens et 1 récent, et 4 anomalies de la substance blanche. Les facteurs indépendamment associés aux HIC-d étaient l'âge (adjOR 1.07 par année; IC95% 1.03-1.12), la présence d'au moins 5 micro-saignements (adjOR 3.84; IC95% 1.01-14.56) et le siège lobaire des micro-saignements (adjOR 3.54; IC95% 1.22-10.26).

Conclusion. Toutes les lésions préexistantes identifiées sont de nature vasculaire, mais la moitié des cas reste inexpliquée. Des IRM à plus haut champs, avec des coupes fines et des séquences plus sensibles pourraient permettre d'identifier la cause des cas inexpliqués.

SUMMARY

Introduction. An intra-cerebral haemorrhage (ICH) may occur after thrombolytic therapy for an acute coronary syndrome. When performed for an ischaemic stroke, thrombolytic therapies are associated with the occurrence of remote ICH (ICH-r) in 2% of patients. These ICH-r might share similar mechanisms with ICH occurring after thrombolysis for coronary syndromes. We tested the hypothesis that ICH-r develop from a pre-existing brain lesion that can be identified on the baseline magnetic resonance imaging (MRI) scan.

Method. We recorded all thrombolytic therapies performed over a 9-year period for cerebral ischaemia, in patients aged 18 years or more who gave consent. Baseline MRI-scans of patients who developed ICH-r were reviewed.

Results. At least 1 ICH-r has been identified in 24 of 944 patients (2.5%). ICH-r were lobar in 14 patients (58.3%), deep in 7 (29.2%) and mixed in 3 (12.5%). In 24 of the 41 ICH-r (58.5%) no lesion was identified. Seventeen ICH-r developed from a pre-existing lesion: 6 microbleeds, 6 old and 1 recent silent infarcts, and 4 white matter changes. Factors independently associated with ICH-r were age (adjOR 1.07 per year; CI95% 1.03-1.12), presence of 5 microbleeds or more (adjOR 3.84; CI95% 1.01-14.56), and lobar location of micro-bleeds (adjOR 3.54; CI95% 1.22-10.26).

Conclusion. All identified pre-existing lesions were of vascular origin. In half cases no lesion could be identified. Higher fields MRI machines, thin slices, and more sensitive sequences could help identifying the causes in these cases.

1. Introduction

Les premières utilisations médicales d'agents thrombolytiques, il y a 60 ans, se sont faites sur la base d'observations cliniques en pathologie coronaire, dans les ischémies aiguës de membres, et dans la pathologie veineuse thrombo-embolique [1], en dehors de toute preuve d'efficacité reposant sur des essais cliniques. La survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) au cours d'un traitement thrombolytique est une limite à leur utilisation [2]. La plupart de ces AVC correspondent à des hémorragies intracrâniennes, le plus souvent intracérébrales [2,3]. Le mécanisme de ces hémorragies reste méconnu dans la plupart des cas. Une étude américaine [2] avait montré que chez 0.53% des patients recevant un traitement thrombolytique pour infarctus du myocarde survenait une hémorragie cérébrale symptomatique, le plus souvent lobaire. Une autre étude réalisée dans le même contexte avait montré que 70% de ces hémorragies étaient lobaires et 30% profondes [4]. Une autopsie effectuée chez 4 des 23 patients de cette étude ayant développé une hémorragie cérébrale après traitement thrombolytique pour infarctus du myocarde avait trouvé dans 3 cas une angiopathie amyloïde et dans un cas une transformation hémorragique d'infarctus cérébral silencieux [4]. Cette constatation suggère que ces hémorragies cérébrales surviennent sur des lésions préexistantes, mais les conclusions sont limitées par le petit effectif de patients étudiés, et surtout le fait que seules les formes mortelles étaient étudiées.

La thrombolyse par *recombinant tissue-plasminogen activator* (rt-PA) a été montrée efficace pour augmenter les chances de survie sans handicap après une ischémie cérébrale aiguë, à condition d'observer un délai d'administration court après le début des signes [5–7]. La survenue d'hémorragies intra-cérébrales (HIC) après un traitement thrombolytique prescrit pour une ischémie cérébrale est le plus souvent attribuée à une transformation hémorragique de l'ischémie [8]. Toutefois, 1 HIC sur 50 survient en dehors du territoire ischémié [9], en dehors de la zone ischémiée. Leur mécanisme pourrait se rapprocher de celui des HIC décrites depuis longtemps chez des patients recevant un traitement thrombolytique pour syndrome coronaire [2,4]. L'étude de ces HIC-d dans les traitements thrombolytiques prescrits pour ischémie cérébrale pourrait donc être une opportunité de mieux connaître le mécanisme des HIC faisant suite à un traitement thrombolytique prescrit pour une autre cause, car le parenchyme cérébral de ces patients est toujours étudié par une imagerie avant et après le traitement.

2. Quelles sont les hypothèses concernant la cause d'hémorragies cérébrales en dehors de la zone ischémiée survenant au cours de traitements thrombolytiques ?

Lorsque le rt-PA est prescrit pour une ischémie cérébrale, les HIC-d sont plus fréquentes chez les patients qui ont des anomalies de la substance blanche ou des micro-saignements (*microbleeds*) [10,11]. Les HIC-d lobaires sont plus fréquentes en présence de marqueurs d'angiopathie amyloïde, alors que les HIC-d profonds sont plus fréquents chez les sujets présentant une hypertension artérielle [10]. Le mécanisme sous-jacent est inconnu dans la plupart des cas, mais la principale hypothèse est la transformation hémorragique d'un infarctus silencieux non identifié [2]. Une autre hypothèse est l'hémorragie d'une lésion préexistante telle un micro-saignement [10,11], dont l'origine peut être soit une micro-angiopathie hypertensive, soit une angiopathie amyloïde [10,11]. Le diagnostic d'angiopathie est un diagnostic de présomption dans la plupart des cas, face à des hémorragies multiples corticales (silencieuses ou non), car la certitude diagnostique requiert une preuve neuropathologique [12].

Le mécanisme sous-jacent reste hypothétique, car l'état préalable du parenchyme cérébral n'a pas fait l'objet d'une étude en imagerie lorsque le rt-PA est administré pour une raison extra-neurologique, et lorsque l'indication est une ischémie cérébrale, la plupart des études ont utilisé le scanner cérébral comme imagerie initiale, moins sensible que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour détecter les lésions cérébrales préexistantes. Les études précédentes sur les HIC-d se sont plus concentrées sur la recherche de facteurs associés que sur celle de lésions sous-jacentes. Elles sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1. Synthèse des travaux antérieurs sur les hémorragies intra-cérébrales à distance (HIC-d) après thrombolyse intraveineuse pour ischémie cérébrale. N = nombre. IRM : imagerie par résonance magnétique. AVC : accident vasculaire cérébral.

Études	Population N	HIC-d N	Imagerie	Facteurs associés	Lésion sous-jacente
Kidwell et al. 2002 [13]	41 Monocentrique Tous avec transformation hémorragique	1	IRM	Non étudiés	Micro-saignement
Mazya et al. 2014 [9]	43494 Multicentrique	970	Majoritairement Scanner	Age Sexe féminin Pression artérielle AVC > 3 mois	Non étudiée
Gao et al. 2015 [14]	402 Monocentrique	9	Scanner	AIT	Non étudiée
Prats-Sanchez et al. 2016 [15]	992 Multicentrique	34	Scanner (16/34) IRM (18/34)	Micro-saignements lobaires Ischémie silencieuse	Non étudiée
Charidimou et al. 2017 [16]	1973 Multicentrique	56	IRM	Micro-saignements (présence et nombre)	Non étudiée
Prats-Sanchez et al. 2017 [10]	934 Multicentrique	34	IRM	Dans les HIC-d lobaires: micro- saignements (présence, nombre, siège lobaire), leucopathie sévère Dans les HIC-d profondes : hypertension artérielle	Non étudiée
Chen Y 2018 [17]	503 Monocentrique	17	Scanner	Leucopathie sévère	Non étudiée

3. Comment peut-on progresser dans la connaissance des causes d'hémorragies cérébrales en dehors de la zone ischémisée?

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle une HIC-d ne peut survenir qu'en présence d'une lésion cérébrale sous-jacente qui peut être identifiée par IRM, et l'avons testée sur une série consécutive de patients traités par rt-PA après une IRM cérébrale. Les résultats détaillés de cette étude sont actuellement sous presse [18]. Nous présentons ici une partie de cette étude consistant à ré-analyser l'IRM initiale des patients qui développent une HIC-d après thrombolyse pour ischémie cérébrale.

3.1. Méthodologie

L'examen de première intention pour les AVC au CHU de Lille est l'IRM depuis le 1^{er} mai 2009. Pour les propos de cette étude nous avons colligé prospectivement tous les cas de

thrombolyse intraveineuse par rt-PA pour ischémie cérébrale du 27 septembre 2009 au 1^{er} juin 2018 [18]. Les critères d'éligibilité pour la thrombolyse étaient ceux de l'étude ECASS-2 [19], modifiés par une extension de la fenêtre thérapeutique à 4h30 après la publication des résultats de l'étude ECASS-3 [6], et la suppression de la limite supérieure d'âge conformément aux recommandations de l'*European Stroke Organisation (ESO)* [20]. Nous avons considéré éligibles pour cette étude les patients ayant reçu du rt-PA seul ou en association avec une thrombectomie mécanique, âgés de plus de 18 ans, sans contre-indication à l'IRM, ayant survécu au moins jusqu'à l'imagerie de contrôle faite au plus tard 36 heures après le traitement, et consentant.

Tous les patients ont eu une IRM avant la thrombolyse avec des séquences de diffusion (b -values = 0 et 1000 s.mm²), des séquences ADC, FLAIR, T2*, et en temps de vol. Tous ont eu une 2^e IRM 22 à 36 heures plus tard, ou plus tôt en cas d'aggravation.

Le rt-PA était administré conformément aux recommandations de l'ESO à la dose de 0.9 mg/Kg, 10% en bolus et 90% en perfusion lente sur 1 heure [20]. La sévérité clinique était évaluée par le *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)* [21], et la cause présumée de l'ischémie cérébrale par les critères TOAST [22]. Les définitions des variables utilisées ont été publiées par ailleurs [23].

L'évaluation des IRM a été effectuée par consensus par un radiologue (Dr G Kuchcinski) et un neurologue (Dr F Caparros) pour les données de base. Toutes les IRM initiales des patients ayant une HIC-d ont été relues a posteriori par un neurologue (Dr A Drelon) et un neuroradiologue (Dr G Kuchcinski) en étant informés du siège de l'HIC-d et en ayant la 2^e IRM à disposition. Les infarctus anciens ont été identifiés sur les séquences FLAIR, les micro-saignements sur les séquences T2*, les anomalies de la substance blanche sur les séquences FLAIR [24]. Les HIC-d ont été définies comme des HIC situées dans une région épargnée par le territoire de l'ischémie cérébrale ayant justifié le traitement par rt-PA.

Notre objectif étant d'analyser a posteriori au moins 20 IRM initiales de patients ayant eu une HIC-d, nous avons inclus 1135 patients dans l'étude, considérant que 2% des patients recevant du rt-PA présentent une HIC-d [9], et tenant compte du fait que 13.5% des patients admis pour un AVC dans notre centre ont un scanner initial et non pas une IRM. La date de début de recrutement avait été fixée au 27 septembre 2009 estimant que le passage du scanner (avant le 1^{er} mai 2009) à l'IRM (après le 1^{er} mai 2009) était alors entré dans sa phase de routine. La date de fin de recrutement a été fixée à la 1135^e thrombolyse, correspondant au 1^{er} juin 2018.

L'analyse statistique a été effectuée avec le logiciel SPSS 22.0 pour Windows. Nous avons déterminé les valeurs médianes, les étendues interquartiles (IQR) et les pourcentages. Nous avons comparé les patients inclus et exclus de l'étude pour les principales caractéristiques de base. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le test du Chi², avec correction de Yates ou test exact de Fisher quand justifié, et comparé les groupes avec le test U de Mann et Whitney pour les variables continues. Les odds ratios ajustés (_{adj}OR) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés par régressions logistiques [25], les variables indépendantes testées étant sélectionnées à partir des analyses bivariées avec un seul de sélection fixé à $p = 0.20$ [26].

L'étude a fait l'objet d'un avis favorable du CPP (*Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV Lille, France, 09/03/2010; n° 10.677*).

3.2. Résultats

Parmi les 1135 patients traités par rt-PA pour ischémie cérébrale pendant la période de recrutement, 173 (15.2%) ont été exclus en raison d'une prise en charge initiale en scanner, 10 (0.9%) en raison d'un décès précoce avant la 2^e imagerie, et 8 pour absence de consentement (0.7%). La population d'étude comprenait donc 944 patients. Les 191 patients exclus avaient plus souvent des causes cardio-emboliques (45.5% vs. 37.6%; $p=0.04$) et un déficit neurologique plus sévère (NIHSS médian 12 vs. 8; $p < 0.001$).

Une HIC-d au moins a été identifiée chez 24 patients (2.5%). Ces 24 patients avaient au total 41 HIC-d qui se répartissaient en lobaires chez 14 (58.3%), profondes chez 7 (29.2%) et mixtes chez 3 (12.5%). Ces HIC-d étaient asymptomatiques chez 16 patients (66.7%). Huit patients (33.3%) avaient des HIC-d uniques et 16 des HIC-d multiples (66.7%) : 5 chez 1 patient, 4 chez 2, 3 chez 2 et 2 chez 3).

L'analyse rétrospective de l'IRM initiale n'a pas permis d'identifier une lésion préalable dans 24 des 41 HIC-d (58.5%; IC95% 43.5-73.6%). Dans 17 HIC-d (41.5%) une lésion préalable a été identifiée sur l'IRM initiale. Cette lésion était de nature vasculaire dans tous les cas : micro-saignement chez 6, infarctus cérébral ancien chez 6, infarctus cérébral silencieux récent chez 1, anomalie de la substance blanche chez 4). Un exemple est donné dans la figure 1.

Les facteurs indépendamment associés aux HIC-d étaient l'âge (adjOR 1.07 par année supplémentaire; IC95% 1.03-1.12), la présence d'au moins 5 micro-saignements (adjOR 3.84; IC95% 1.01-14.56) et le caractère purement lobaire des micro-saignements (adjOR 3.54; IC95% 1.22-10.26).

4. Quelles sont les pistes d'amélioration ?

Il s'agit à notre connaissance de la seule étude ayant évalué de façon systématique l'état préalable du parenchyme cérébral là où se développe une HIC-d, par IRM, et dans un effectif de presque un millier de patients. Les caractéristiques de base de la population étudiée, et la prévalence des HIC-d ne diffèrent pas de ce qui est décrit dans d'autres registres [2,9–11], suggérant une bonne représentativité des patients de l'étude. Le caractère mono-centrique, la non-inclusion d'un malade sur 6, et les biais habituels à toute étude observationnelle sont les faiblesses principales du travail.

L'innovation principale est la relecture de l'IRM initiale afin de détecter une lésion focale préalable. Un peu plus de la moitié des HIC-d sont apparues en dehors de la zone ischémisée sur la 1^{ère} IRM mais toutes les lésions pré-existantes identifiées étaient de nature vasculaire (infarctus, micro-saignement, anomalie de substance blanche). Nous n'avons identifié ni cavernome ni tumeur. Notre hypothèse selon laquelle une HIC-d ne peut pas survenir en l'absence de lésion préalable n'est donc pas totalement confirmée, mais on ne peut pas exclure que des lésions soient passées inaperçues sur une IRM à 1.5T effectuée dans un contexte d'urgence, et auraient pu être détectées avec des IRM à plus haut champs, avec des coupes plus fines, et l'utilisation de séquences de susceptibilité que nous n'utilisons pas dans ce contexte d'urgence [27,28]. Il est en effet établi qu'au moins 50% des micro-saignements échappent à l'IRM quand on compare les données d'une IRM pré-mortem à celles de l'autopsie [29,30].

5. Conclusion

Un patient sur 40 traités par rt-PA pour ischémie cérébrale développe une HIC-d. Quand une lésion préexistante est identifiée il s'agit toujours d'une lésion vasculaire, mais la moitié des cas reste sans explication. Cette constatation pourrait éclairer le mécanisme de certaines HIC qui compliquent les thrombolyse effectuées pour d'autres pathologies vasculaires. L'utilisation d'IRM à plus haut champs, avec des coupes fines et des séquences plus sensibles pourraient permettre d'identifier la cause dans les cas qui restent inexplicés.

Remerciements.

Les auteurs remercient les Drs Gregory Kuchcinski et François Caparros qui ont relu les IRM. Des données plus détaillées concernant ce travail sont actuellement sous presse [18].

Références.

1. Fletcher AP, Sherry S, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Jick S. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. ii. clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *J Clin Invest.* 1959;38:1111–9.
2. Kase CS, Pessin MS, Zivin JA, del Zoppo GJ, Furlan AJ, Buckley JW, et al. Intracranial hemorrhage after coronary thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Am J Med.* 1992;92:384–90.
3. Aldrich MS, Sherman SA, Greenberg HS. Cerebrovascular complications of streptokinase infusion. *JAMA.* 1985;253:1777–9.
4. Sloan MA, Price TR, Petito CK, Randall AM, Solomon RE, Terrin ML, et al. Clinical features and pathogenesis of intracerebral hemorrhage after rt-PA and heparin therapy for acute myocardial infarction: the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II Pilot and Randomized Clinical Trial combined experience. *Neurology.* 1995;45:649–58.
5. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333:1581–7.
6. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29.
7. Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014 Nov;384(9958):1929–35.
8. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC V, Demchuk A, Goyal M, Hill MD, et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. Vol. 46, *Stroke.* 2015. p. 2981–6.
9. Mazya M V, Ahmed N, Ford GA, Hobohm C, Mikulik R, Nunes AP, et al. Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage--an uncommon complication of stroke

- thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register. *Stroke*. 2014;45:1657–63.
10. Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, Camps-Renom P, Delgado-Mederos R, Guisado-Alonso D, Marin R, et al. Risk factors are different for deep and lobar remote hemorrhages after intravenous thrombolysis. *PLoS One*. 2017;12:e0178284.
 11. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, Melkas S, Mustanoja S, Haapaniemi E, et al. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol*. 2016;80:593–9.
 12. Greenberg SM, Charidimou A. Diagnosis of Cerebral Amyloid Angiopathy: evolution of the Boston Criteria. *Stroke*. 2018;49:491–7.
 13. Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, Sayre J, Starkman S, Duckwiler G, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002;33:717–24.
 14. Gao Y, Churilov L, Teo S, Yan B. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: Experience from an Australian stroke centre. *J Clin Neurosci*. 2015;22:352–6.
 15. Prats-Sánchez L, Camps-Renom P, Sotoca-Fernández J, Delgado-Mederos R, Martínez-Domeño A, Marín R, et al. Remote Intracerebral Hemorrhage After Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2016;47:2003–9.
 16. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, Yan S, Scheitz JF, Erdur H, et al. Microbleeds, Cerebral Hemorrhage, and Functional Outcome After Stroke Thrombolysis. *Stroke*. 2017;48:2084–90.
 17. Chen Y, Yan S, Xu M, Zhong G, Liebeskind DS, Lou M. More extensive white matter hyperintensity is linked with higher risk of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol*. 2018;25:380-e15.
 18. Drelon A, Kuchcinski A, Caparros F, Dequatre-Ponchelle N, Moulin S, Cordonnier C, et al. Remote brain hemorrhage after IV thrombolysis: role of pre-existing silent lesions. *Neurology*. 2020; (in press).
 19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352:1245–51.
 20. Ringleb PA, Bousser M-G, Ford G, Bath P, Brainin M, Caso V, et al. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457-507. (see update at : <http://www.eso-stroke.org>).
 21. Lyden P, Brott T, Tilley B, Welch KM, Mascha EJ, Levine S, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS TPA Stroke Study Group. *Stroke*. 1994;25:2220–6.

22. Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24:35–41.
23. Decourcelle A, Moulin S, Dequatre-Ponchelle N, Bodenant M, Rossi C, Girot M, et al. Are the results of intravenous thrombolysis trials reproduced in clinical practice? Comparison of observed and expected outcomes with the stroke-thrombolytic predictive instrument (STPI). *Rev Neurol (Paris)*. 2017;173:381–7.
24. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987;149:351–6.
25. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of stopping rules in forward regression. *J Am Stat Ass*. 1977;72:46–53.
26. Glantz SA, Slinker BK. *Primer of applied regression and analysis of variance*. New York, McGraw Hill. 1990.
27. van Veluw SJ, Zwanenburg JJM, Engelen-Lee J, Spliet WGM, Hendrikse J, Luijten PR, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33:322–9.
28. de Bresser J, Brundel M, Conijn MM, van Dillen JJ, Geerlings MI, Viergever MA, et al. Visual cerebral microbleed detection on 7T MR imaging: reliability and effects of image processing. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34:E61-4.
29. Haller S, Vernooij MW, Kuijter JPA, Larsson E-M, Jager HR, Barkhof F. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology*. 2018;287:11–28.
30. Haller S, Montandon M-L, Lazeyras F, Scheffler M, Meckel S, Herrmann FR, et al. Radiologic-Histopathologic Correlation of Cerebral Microbleeds Using Pre-Mortem and Post-Mortem MRI. *PLoS One*. 2016;11:e0167743.

Figure 1. Imagerie par résonance magnétique (IRM) avant (à gauche) et après (à droite) thrombolyse pour une ischémie aiguë dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne. Survenue de 2 hémorragies à distance dans le cervelet en dehors de la zone ischémisée, une à droite sans lésion préexistante sous-jacente, et une à gauche là où existaient 3 micro-saignements sur la 1^{re} IRM.

