

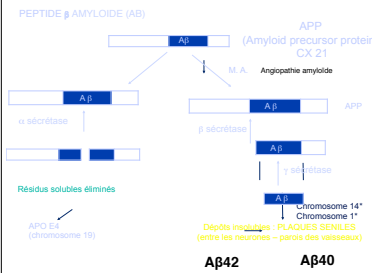
L'angiopathie amyloïde cérébrale

Généralités
Pathophysiologie et génétique
Détection de l'AAC
Prise en charge

- Première description de dépôt amyloïde neurovasculaire: 1909 Gustav Oppenheim
- Dépôt de protéine amyloïde dans la paroi des vaisseaux de petits et moyens calibres dans les leptoméninges et le cortex
- Une maladie du sujet âgé
- Associée à une altération cognitive
- Une cause majeure d'hémorragie intra-cérébrale lobaire et d'ischémie en rapport avec une maladie des petits vaisseaux
- Une haute prévalence des marqueurs de maladies des petits vaisseaux
 - Leucoaraiose
 - Microsaignements cérébraux (microbleeds)

Pathophysiologie de l'AAC sporadique un clivage anormal

- Dépôt de β -amyloïde dans la média et l'adventice des petits vaisseaux et des capillaires des leptoméninges et du cortex cérébral
 - Localisation préférentielle occipitale
- Dépôt de la forme β -amyloïde 40 plus courte



Comparaison des caractéristiques des dépôts amyloïdes dans l'AAC et la MA

Feature	Cerebrovascular Amyloid Deposition	Senile Plaque Amyloid Deposition
Predominant A β type	A β 40	A β 42 (particularly in diffuse plaques)
Location of A β deposition	Relative occipital lobe predominance	Frontal, parietal, temporal lobes
APOE allele risk factors	APOE ϵ 4 (for amyloid deposition) and APOE ϵ 2 (for vessel breakdown)	APOE ϵ 4
Inflammatory subtype with reversible white matter hyperintensities	Occurs spontaneously as CAA-related inflammation	May occur iatrogenically as a result of amyloid immunotherapy or other candidate treatments targeting amyloid
Cerebral microbleeds	Lobar predominant, particularly occipital	Not associated with senile plaques
Location of white matter disease	Equal distribution between anterior and posterior subcortical regions (subgroup may have posterior-dominant white matter disease)	Equal distribution between anterior and posterior subcortical regions, but less extensive than advanced CAA

Sources de l'amyloïde vasculaire: centrale ou périphérique ?

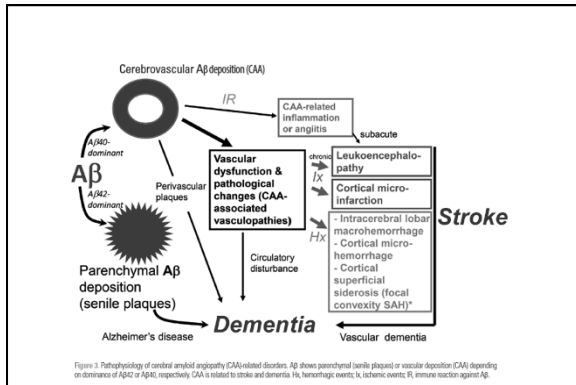
- **Générée par les neurones**
 - Déposée dans la paroi des vaisseaux
 - Modèle de souris transgénique: l'amyloïde exprimée dans les neurones peut générer de l'AAC
- **Rôle de la protéine A β périphérique**
 - Souris transgénique
 - Le foie peut être une source de A β
 - L' A β circulante pourrait être un stock (pool) de l' A β cérébrale
 - L' A β peut franchir la BHE chez de nombreux modèles animaux

Pathologie des vaisseaux dans les formes sporadiques et familiales d'AAC

- Pertes des cellules musculaires lisses
- Épaississement de la paroi des vaisseaux
- Rétrécissement de la lumière vasculaire
- Dissociation concentrique des parois des vaisseaux
- Formations micro-anevrysmales
- Microhémorragies péri-vasculaires

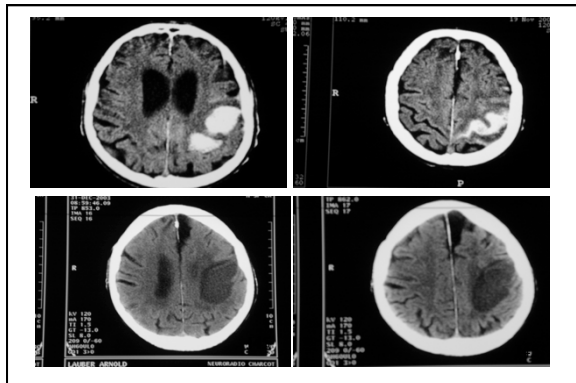
Génétique de l'AAC des formes sporadiques

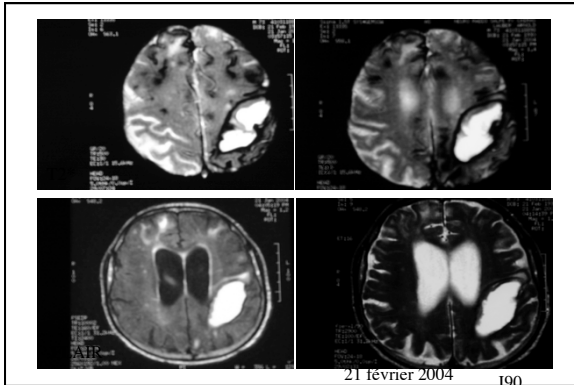
- ApoE est un risque pour les HIC en rapport avec l'AAC
- Dans une étude de population la présence de l'APOE ϵ 2 ou ϵ 4 augmentent le risque d'hémorragie lobaire
- La présence de l'APOE ϵ 2 et ϵ 4 augmente le risque de d'hémorragie récurrente (28% taux de récurrence cumulative à 2 ans versus 10% sans ces allèles)
- La présence de l'APOE ϵ 2 et ϵ 4 est associée à un âge plus précoce de début des hémorragie lobaires
- ϵ 2 favorise la rupture des vaisseaux en rapport avec l'AAC: coupure de la paroi des vaisseaux, microhémorragies, nécrose fibrinoïde
- ϵ 4 est associé à une augmentation dose dépendante de la quantité d'amyloïde vasculaire
 - Dans la MA: APOE ϵ 4 mais pas ϵ 2 est un facteur de risque de forme tardive de MA
 - Les individus ayant APOE ϵ 4 ont un début plus précoce et une progression plus rapide de MA
 - APOE ϵ 4 pourrait augmenter l'agrégation de β amyloïde et diminuer sa clairance

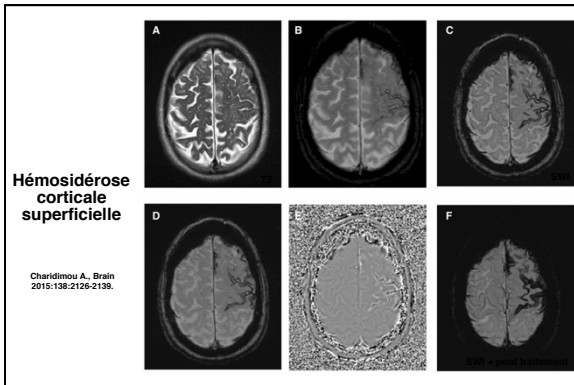


Mode de détection de l'angiopathie amyloïde

- 50% des patients de plus de 80 ans ont une AAC pathologique
- une présentation clinique variée:
 - Hémmorragie lobaire
 - » Symptomatologie non-spécifique dépend du volume et de la localisation
 - » Céphalées, déficit focaux, crises convulsives, troubles de la conscience
 - Hémmorragie sous-arachnoïdienne non-traumatique
 - » Épisodes neurologiques transitoires
 - Symptômes ou signes neurologiques transitoires
 - Atteinte cognitive
 - Démence
 - AAC inflammatoire
 - » Déclin cognitif subaigu
 - Asymptomatique avec la découverte de microbleeds en IRM







Critères recommandés d'identification de la sidérose corticale superficielle

- Hyposignal curvilinéaire en T2*-EG ou en SWI en IRM dans les couches superficielles du cortex, dans l'espace sous-arachnoïdiens ou les 2
- Effet « blooming » en EG et SWI comparé au T1 et T2
- Si hypersignal dans l'espace sous-arachnoïdien en FLAIR ou (hyperdense au scanner) utiliser le terme hémorragie sous-arachnoïdienne de la convexité
- Absence de sidérose sous-tentorielle (tronc, cervelet, moelle)
- Exclusion des « mimiques » hémorragiques et non-hémorragiques
 - signal de flux, vaisseau thrombosé, transformation hémorragique d'un AIC, dépôt de calcium
- Considérer toutes les étiologies secondaires d'hémosidrose superficielle et d'hémorragie sous-arachnoïdienne

Charidimou A. Brain 2015;138:2126-2139.

Prévalence de la sidérose superficielle corticale et des micro-bleeds

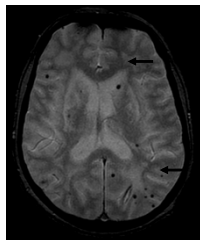
- **Sujet non dément de plus de 60 ans**
 - Rotterdam study
 - 0,7% de sidérose superficielle
 - 14% de microbleeds lobaires
 - Tous les patients ayant une sidérose avait au moins un microbleeds proche
 - » Liens entre microbleeds et sidérose superficielle corticale ?

Causes de sidérose superficielle corticale et d'hémorragie sous arachnoïdienne

- **Traumatisme crânien**
- **Causes non-traumatiques**
 - Cause la plus fréquente chez le sujet âgé (> 60 ans): AAC
 - Cause la plus fréquente chez le sujet jeune: SVCR
 - » Céphalées en coup de tonnerre
 - » Symptômes neurologiques focaux
 - » Vasoconstriction visible en angiographie et réversible en 3 mois
 - » Facteurs favorisants: substance vasoactives, grossesse, 1/3 des cas pas de causes
 - Rupture d'anévrisme
 - Angéite primitive
 - Endocardites
 - Syndrome d'hyperperfusion après endarterectomie
 - Fistule artério-veineuse durale
 - Thrombose veineuse corticale

Microbleeds (micro-saignements) en T2*

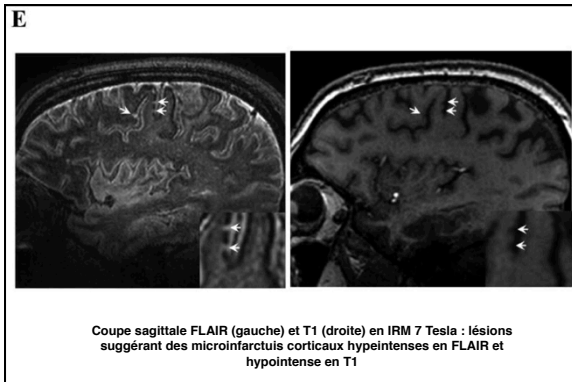
- Première description en 1994
- Dépôts localisés de produits de dégradation de l'hémoglobine, l'hémosidérine notamment au sein des macrophages
- **Corrélation neuroradiologique et correspondent à des anomalies en IRM, des images arrondies en hyposignal**
- En T2*, séquences sensibles à la détection de dépôts d'hémosidérine, homogènes, de petites tailles, dont la taille est inférieure à 5 mm
- Pas visibles en T2
- Apparemment cliniquement silencieuses
- Pas d'information sur l'ancienneté de ces hyposignaux
- Microbleeds plus gros que la réalité: « blooming » effect



Incidence estimée des nouveaux microbleeds : 1,4 par an

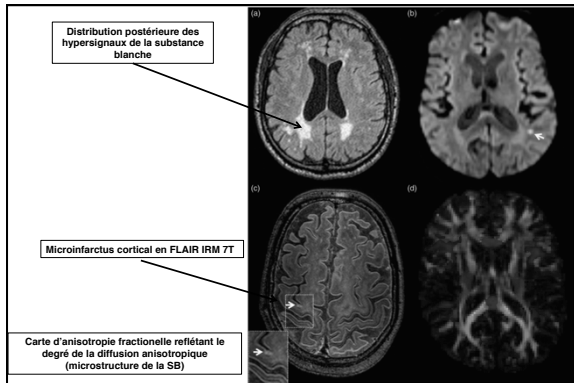
Diagnostic différentiel: Hyposignaux T2* de petites tailles

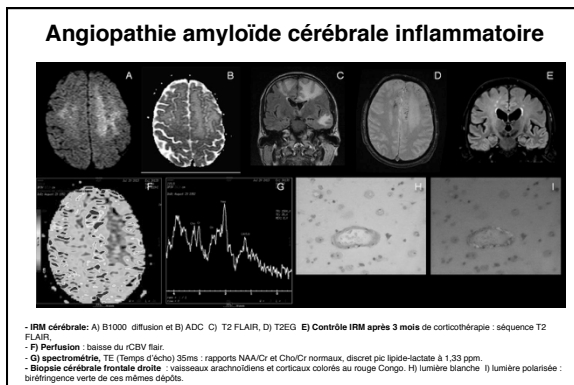
- Vaisseaux pie-mériens en fond de sillon (effet de flux)
- Cavernome de type IV
- Lésions hémorragiques ou post hémorragiques :
 - Hémorragies intracrâniennes spontanées
 - Transformation hémorragique d'accident ischémique
 - Lésions traumatiques
 - Coagulation intra vasculaire disséminée
 - Maladies des petits vaisseaux cérébraux dont angiopathie amyloïde et CADASIL
- Lésions calcifiées
- Métastase de mélanome
- Atteinte bi-pallidale symétrique :
 - Surcharge ferrique
 - Calcifications pallidales



Microinfarctus cérébraux

- **Microinfarctus corticaux sont fréquents: entre 37% et 100% selon les études**
 - Souvent multiples
 - Localisé dans le ruban cortical ou la substance blanche sous-corticale
 - Peut être en rapport :
 - » avec l'atteinte de la régulation du DSC
 - » Avec la dégénérescence des cellules musculaires lisses
 - » Des occlusions vasculaires
- **Hypersignaux transitoires en Imagerie en diffusion (DWI): environ 15% des patients**
 - » Indépendant des facteurs de risque vasculaire
 - » Associés au nombre de lésion hémorragique (EG, IRM)
 - » Souvent cliniquement silencieux
 - » Probablement le reflet en imagerie des infarctus cérébraux observés en pathologie
 - » Du fait de la présence d'hypersignaux transitoires en DWI, ces infarctus sont probablement très fréquents
- Estimation de la prévalence annuelle: 8 nouveaux infarctus par personne et par an





Altération cognitive

- Probablement en rapport avec:
 - l'atteinte hémorragique et non-hémorragique
 - La coexistence d'une maladie d'Alzheimer
- Pas de spécificité des tests neuropsychologiques
 - Pas de profil cognitif sensible et spécifique permettant de différencier l'AAC des autres troubles neurodégénératifs liés à l'âge
- Atteinte de la mémoire épisodique et de la vitesse de traitement perceptuelle
 - Analyse multivariée: indépendante de la maladie d'Alzheimer, d'infarctus cérébraux, de la présence de corps de Lewy, de l'âge de décès, du sexe, et du niveau d'éducation
- Démence présente chez 74% des patients ayant une AAC sévère : données autopsiques
- Pas d'information sur la rapidité du déclin cognitif

Aspects évolutifs en imagerie

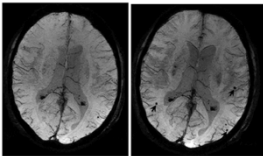
Développement de microbleeds
3,4 ans après
(T2* séquence SWI:
suceptibility weighting imaging)

Incidence estimée des nouveaux
microbleeds : 1,4 par an

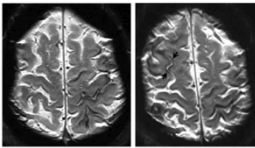
**Sidérose superficielle et apparition
d'un sidérose frontal droite 1,5 ans
après (T2*)**

Greenberg et al., Lancet Neurol. 2014;13:419-428

A

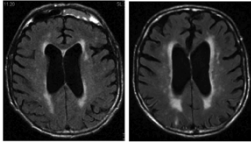


B



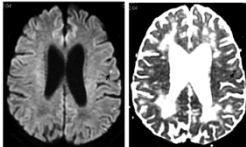
**Augmentation des
hypersignaux de la substance
blanche en 5 ans (T2 FLAIR)**

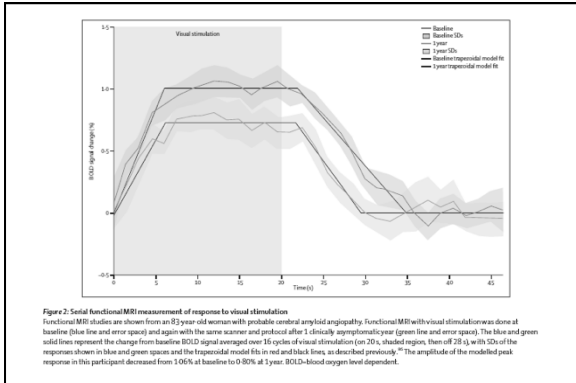
C



D

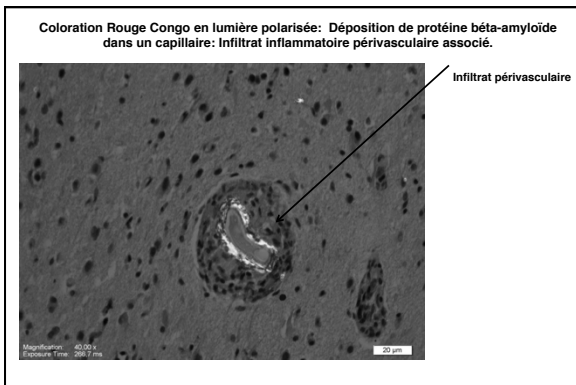
**Cortex frontal gauche
Diffusion (DWI) à gauche et
ADC à droite**

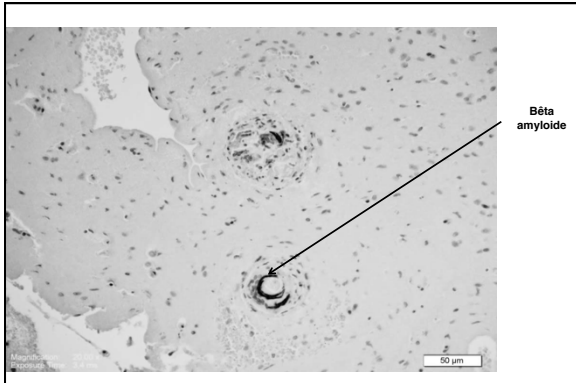




Généralités
Pathophysiologie et génétique
Détection de l'AAC
Prise en charge

Diagnostic histologique





Le diagnostic d'AAC sporadique selon les « Critères de Boston »

AAC certaine Examen post-mortem de la totalité du cerveau

1. Présence d'un hématome lobaire corticale ou sous-corticale
2. Lésions d'AAC sévère avec vasculopathie
3. Absence d'autre cause d'hémorragie

AAC probable avec arguments anatomopathologiques Données cliniques et anatomopathologiques (chirurgical ou autopsique)

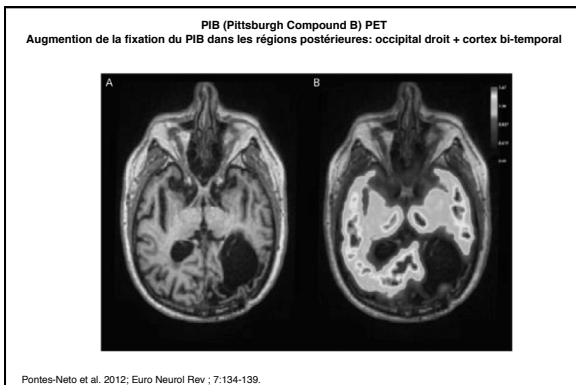
1. présence d'un hématome lobaire cérébral corticale ou sous corticale
2. Lésions d'AAC sur le matériel prélevé
3. Absence d'autre cause d'hémorragie

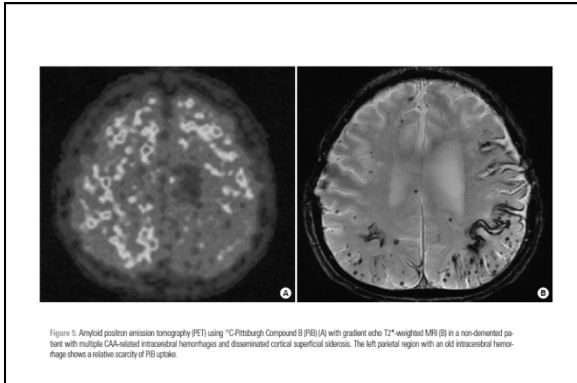
AAC probable Données cliniques, IRM ou scannographique

1. Au moins deux hémorragies cérébrales lobaires corticale ou sous-corticales (ou Hémisidérose corticale)
2. Age ≥ 55 ans
3. Absence d'autre cause d'hémorragie

AAC possible Données cliniques, IRM ou scannographique

1. Une hémorragie cérébrale lobaire ou sous-corticale unique (ou HS)
2. Age ≥ 55 ans
3. Absence d'autre cause d'hémorragie





Biomarqueurs du LCR

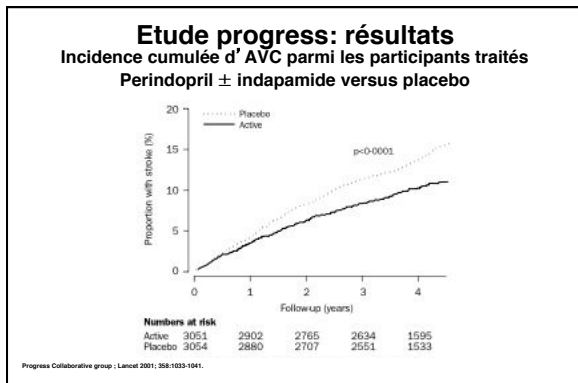
Généralités
Pathophysiologie et génétique
Détection de l'AAC
Prise en charge

- Dans la maladie d'Alzheimer: diminution de la concentration de Aβ42 et augmentation de la protéine tau (sensibilité et spécificité > 80%)
- AAC:
 - Aβ42 et 40 diminués chez les AAC non-déments par rapport au contrôle
 - Tau phosphorylé et totale pas différent entre patients et contrôles
 - La combinaison des 2 (Aβ42 + tau total) permet de différencier des contrôles (AUC=0,98) mais différenciation moins bonne avec MA (AUC=0,82)

Prise en charge de l'AAC (1)

Généralités
Pathophysiologie et génétique
Détection de l'AAC
Prise en charge

- Médicaments anti-thrombotiques
 - Les anticoagulants augmentent la mortalité des patients ayant une HIC
 - Contre-indication hautement probable des anti-coagulants et des anti-agrégants chez les patients ayant une AAC
- Prise en charge des comorbidités
 - Etude progress
 - Analyse post-hoc: diminution du risque d'hémorragie cérébrale et des AAC



Prise en charge de l' AAC (2)

- **Prise en charge de l'hémorragie cérébrale**
 - Pas de preuve d'un traitement particulier pour les AAC
 - Discussion de l'intérêt du contrôle tensionnel à la phase aiguë: étude Interact II

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JUNE 20, 2013 VOL 368 NO 25

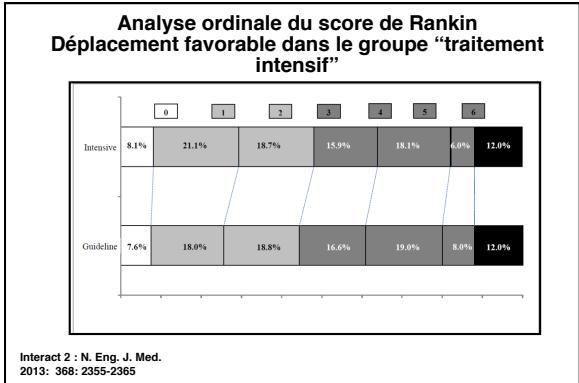
Rapid Blood-Pressure Lowering in Patients
with Acute Intracerebral Hemorrhage

Craig S. Anderson, M.D., Ph.D., Emma Heeley, Ph.D., Yining Huang, M.D., Jigang Wang, M.D.,
Christian Stapf, M.D., Candice Delcourt, M.D., Richard Lindley, M.D., Thompson Robinson, M.D.,
Pablo Lavados, M.D., M.P.H., Bruce Neal, M.D., Ph.D., Jun Hata, M.D., Ph.D., Heaton Arima, M.D., Ph.D.,
Mark Parsons, M.D., Ph.D., Yuechun Li, M.D., Jinchao Wang, M.D., Stephanie Hébert, Ph.D., Qiang Li, B.Sc.,
Mark Woodward, Ph.D., R. John Simes, M.D., Ph.D., Stephen M. Davis, M.D., and John Chalmers, M.D., Ph.D.,
for the INTERACT2 Investigators*

INTERACT: Objectif et méthodologie
Diminution rapide de la pression artérielle en cas HIC

- **Comparer deux approches thérapeutiques**
 - Baisse intensive de la pression artérielle: objectif PAS < 140 mm Hg en 1 heure versus recommandations habituelle : objectif PAS < 180
- **Critères d'inclusion :**
 - Hémorragie intracérébrale de moins de 6 heures après le début
 - Diagnostic par scanner ou IRM
- **Critère d'exclusion:**
 - Coma profond: Glasgow entre 3 et 5
- **Etude multicentrique randomisée**
 - 2839 patients inclus
- **Critère de jugement primaire composite :**
 - Décès ou handicap majeur: Rankin entre 3 et 6 à 90 jours
 - Analyse ordinale pré-spécifiée du score de Rankin modifié

Interact 2 : N. Eng. J. Med. 2013; 368: 2355-2365



Prise en charge AAC (3)

- **L'angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire**
 - Intérêt des corticoïdes: effet sur l'œdème vasogénique ?
 - Diminution des anticorps anti- A β 42 et A β 40 après traitement corticoïde
- **Tests génétiques et conseil**
 - Sur-représentation de l'allèle APOE ϵ 2 chez les patients ayant une hémorragie lobaire sous AVK
 - Une manière d'identifier les patients à risque d'anticoagulation ?
 - Pas d'arguments suffisants pour génotypage systématique

Classification des angiopathies amyloïdes cérébrales

Forme sporadique et familiales

Les formes familiales d'AAC sont en rapport avec l'accumulation de dépôts amyloïdes de nature variable:

- Peptide A bêta
- Cystatine C
- Transthyréline
- Gelsoline

La localisation de ces dépôts conditionne en partie la nature des complications et des symptômes de la maladie

Table 1. Classification of cerebral amyloid angiopathy (CAA)

Amyloid protein	Clinical phenotype
Amyloid β -protein (A β)	Sporadic, associated with: Aging Sporadic Alzheimer's disease (AD) Other conditions, including vascular malformations, irradiation Hereditary or genetic, associated with: Mutations in the amyloid β -protein precursor (APP) gene, including hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (HCHWA-D) E693Q, E693K (Italian), E693G (Arctic), A692Q (Finnish), E693N (Iowa), L28V (Finnish), A717P (Italian), and APP gene duplication. Mutations of presenilin genes Down syndrome
Cystatin C (A β C γ)	HCHWA-Islandic type (HCHWA-I) associated with a mutation (S8Leu-Gln) of the cystatin C gene
Prion protein (PrP) ^{Sc} (A β PrP)	Prion disease associated with mutations of the PrNP gene (Y145Stop, Y152Stop, Y228Stop)
A β (ADan)	Familial British or Danish dementia (FBD/BD) associated with mutations of the S β gene
Transthyretin (ATTR)	Meningeovascular involvement of familial transthyretin (TTR) amyloidosis (familial oculoleptomeningeal amyloidosis, familial amyloid polyneuropathy) associated with mutations of the TTR gene
Gelsolin (AGel)	Meningeovascular involvement of gelsolin-related amyloidosis (familial amyloidosis, Finnish type) associated with mutations of the gelsolin gene
Immunoglobulin light chain amyloid (AL)	CAA with leukoencephalopathy due to brain-restricted monoclonal plasma cell proliferation

Conclusion et perspectives

- L'AAC est la cause la plus fréquente d'hémorragie lobaire chez le sujet âgé
- L'AAC est une maladie hémorragique et ischémique
- L'AAC est une cause majeure de déclin cognitif chez le sujet âgé
- L'IRM cérébrale permet d'avoir un diagnostic fiable
- Reconnaître l'AAC permet d'optimiser la prise en charge:
 - Eviter les anti-agrégants et anti-coagulants
 - Prescrire IEC + diurétiques
 - Evaluer le pronostic à long terme
 - Envisager un suivi cognitif
 - Conseil génétique dans certains cas
