UNIVERSITE DE ROUEN

UFR DE MEDECINE ET PHARMACIE

Année 2017 N°

THESE

pour le **DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 24 mai 2017

par

Jessica LEMAITRE

(Née HARD)

Née le 14 Octobre 1989 à Montivilliers (76)

Rôle des antiagrégants plaquettaires et statines dans l'angiopathie amyloïde cérébrale

Directeur de thèse :	Monsieur le Docteur Olivier MARTINAUD
Co-directeur de thèse :	Madame le Docteur Nathalie DOURMAP
Président du jury :	Monsieur le Docteur Gilles GARGALA
Membres du jury :	Monsieur le Docteur Olivier MARTINAUD
	Madame le Docteur Nathalie DOURMAP
	Madame le Docteur Ludivine DESFOUGERES

REMERCIEMENTS

***Au Docteur Gilles GARGALA**,*

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Au Docteur Olivier MARTINAUD,

Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour le temps que vous m'avez accordé, ainsi que pour vos nombreux conseils et relectures. Je vous en suis très reconnaissante.

***Au Docteur Nathalie DOURMAP**,*

Pour avoir accepté de co-diriger ce travail. Merci pour votre disponibilité et vos relectures.

***Au Docteur Ludivine DESFOUGERES**,*

Pour l'honneur que vous me faites de sieger parmi les membres du jury. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant ce stage de fin d'études et pour votre extrême gentillesse.

***A l'équipe de la pharmacie du Vieux Colombier**,*

Pour m'avoir accueillie avec une grande gentillesse au sein de votre officine alors que je débutais. Vous m'avez beaucoup appris.

A l'équipe de la pharmacie des Bocquets,

Pour les bons moments passés à travailler avec vous. Vous êtes plus que des collègues.

Au service de neurologie du CHU de Rouen,

Pour m'avoir permi de réaliser cette thèse. Je remercie particulièrement le Docteur David Wallon qui m'a aidé dans le choix de ce sujet, ainsi que Frederic Bernard qui a pris le temps de me trouver tous les dossiers.

Je dédie cette thèse :

A mes parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permi de faire ces études. Maman, merci d'être toujours là pour moi. Papa, je pense à toi chaque jour.

A mes petits frères, Charlie et Yoann

Que j'aime énormément. Merci Yoann pour ta précieuse aide informatique.

A mon mari et à mon fils,

Vous êtes mon bonheur au quotidien. Je vous aime infiniement.

A ma famille,

Une pensée particulière à toi grand-père, qui doit vivre avec cette maladie. Et à toi mamie, qui est chaque jour à ces côtés.

A ma belle famille,

Vous êtes formidables. J'ai beaucoup de chance de vous avoir.

A mes amis,

Les DjanT et tous les minis DjanT, mes loutes Léa et Laurie, Luce mon amie d'enfance, les amis de L1, les amis de pharmacie, et tous les autres amis du Havre. C'est un bonheur d'avoir des amis comme vous !

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I – MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (détachement)	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie

Mr Pierre CZERNICHOW (surnombre)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénéréologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (surnombre)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINE	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline SAVOYE–COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (surnombre)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion

M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (surnombre)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie

Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup HERMIL	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel LEFEBVRE	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth MAUVIARD	UFR	Médecine générale
Mr Philippe NGUYEN THANH	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal BOULET	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel HAZARD	UFR	Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN	UFR	Médecine générale
Mme Yveline SEVRIN	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse THUEUX	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle
HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME
CB - Centre Henri Becquerel
CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation
SJ – Saint Julien Rouen

SOMMAIRE

1 INTRODUCTION 18

1.1 L'ANGIOPATHIE AMYLOÏDE CEREBRALE 19

1.1.1 Définition 19

1.1.2 Historique 19

1.1.3 Différents types d'angiopathie amyloïde cérébrale 20

1.1.4 Prévalence de l'AAC 23

1.1.5 Clinique 24

1.1.5.1 Hémorragies cérébrales 24

1.1.5.2 Infarctus corticaux 24

1.1.5.3 Troubles cognitifs 25

1.1.6 Anatomopathologie et Physiopathologie 27

1.1.7 Critères diagnostics 32

1.1.8 Imagerie 34

1.1.9 Données génétiques 38

1.1.10 Traitement 39

1.2 LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES 40

1.2.1 L'agrégation plaquettaire 40

1.2.1.1 Adhérence à la paroi vasculaire lésée 41

1.2.1.2 Activation par les médiateurs solubles et leurs récepteurs 41

1.2.1.3 L'agrégation des plaquettes entre elles 43

1.2.2 Les Différents antiagrégants plaquettaires commercialisés en France 44

1.2.3 Mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires 46

1.2.3.1 Inhibiteurs de la cyclo oxygénase 1 plaquettaire 46

1.2.3.2 Inhibiteurs de la voie de l'adenosine diphosphate ou ADP 48

1.2.3.3 Antagonistes des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes 50

1.2.4 Effets cliniques des antiagrégants plaquettaires 51

1.2.5 Antiagrégants plaquettaires et Angiopathie amyloïde cérébrale 53

1.3 LES STATINES 57

1.3.1 Dyslipidémies et traitements 57

1.3.1.1 Dyslipidémies 57

1.3.1.2 Traitements 58

1.3.2 Les différentes statines commercialisées en France 60

1.3.3 Mécanisme d'action des Statines 61

1.3.4 Effets cliniques des Statines 63

1.3.4.1 Effets des statines sur la réduction du cholestérol chez l'homme 63

1.3.4.2 Etudes cliniques portant sur le rôle du traitement par statines sur l'AVC 65

1.3.5 Effets pleïotropes des statines 67

1.3.6 Statines et Angiopathie amyloïde cérébrale 70

2 OBJECTIF DE L'ETUDE 73

3 PATIENTS ET METHODES 74

3.1 POPULATION 74

3.2 METHODE 77

3.2.1 Données de l'étude 77

3.2.2 Analyse statistique 79

4 RESULTATS 80

4.1 COMPARAISON DU GROUPE TRAITE PAR AAP ET/OU STATINES AVEC LE GROUPE NE RECEVANT AUCUN DE CES TRAITEMENTS 81

4.2 COMPARAISON DU GROUPE DE PATIENTS AVEC HEMORRAGIE RECIDIVANTE AVEC LE GROUPE DE PATIENTS SANS RECIDIVE 84

5 DISCUSSION 88

6 CONCLUSION ET PERSPECTIVES 92

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères d'AAC de Boston modifiés (2010) 33

Tableau 2 : Différents antiagrégants plaquettaires 45

Tableau 3 : Etudes concernant l'efficacité des AAP en prévention secondaire de l'AVC 52

Tableau 4 : Etudes concernant le rôle des AAP dans l'AVC hémorragique 55

Tableau 5 : Etudes concernant la relation entre les AAP et les micro-saignements 56

Tableau 6 : Classification des dyslipidémies selon Fredrickson (D'après Avignon et Barbe, 2001) 58

Tableau 7 : Les différentes statines commercialisées en France 60

Tableau 8 : Pourcentages de réduction du LDL-cholestérol en fonction de la dose de statine. (Law et al., 2003) ... 63

Tableau 9 : Etudes sur l'efficacité des statines sur l'AVC en prévention primaire 65

Tableau 10 : Etudes sur l'efficacité des statines sur l'AVC en prévention secondaire 66

Tableau 11 : Etudes concernant le rôle des Statines dans l'AVC hémorragique 71

Tableau 12 : Etudes concernant la relation entre les statines et les micro-saignements 71

Tableau 13 : Etudes concernant l'effet de la diminution du taux de cholestérol sur les hémorragies et les micro-saignements 72

Tableau 14 : Description de la population 80

Tableau 15 : Comparaison groupe traité / groupe non traité 82

Tableau 16 : Comparaison du groupe avec hémorragie récidivante avec le groupe sans récidive 85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCR au cours de la Maladie d'Alzheimer (d'après Bombois et al., 2011) 26

Figure 2 : Artériole corticale chargée de dépôt amyloïde, photographié au microscope de polarisation, grossissement x400 (d'après Mehndiratta et al., 2012) 28

Figure 3 : Clivage de l'APP par les sécrétases (journal international de médecine) 29

Figure 4 : Classement anatomopathologique en fonction du degré d'infiltration amyloïde dans la paroi des vaisseaux (d'après Thal et al., 2008 et Kövari et al., 2013) 30

Figure 5 : Cascade Physiopathologique de l'angiopathie amyloïde cérébrale (d'après Enderle et Deramecourt, 2012) 32

Figure 6 : Lésions typiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale à l'imagerie (d'après Enderle et Deramecourt, 2012) 35

Figure 7 : Évolution biochimique de l'hémoglobine au cours d'une hémorragie 37

Figure 8 : Les différentes phases de l'agrégation plaquettaire (d'après Gachet, 2013) 40

Figure 9 : Schématisation de la signalisation déclenchée par les récepteurs P2 (d'après Schaff, 2012) 42

Figure 10 : Mécanismes moléculaires de l'agrégation plaquettaire (d'après Gachet, 2013) 44

Figure 11 : Rôle de la cyclo-oxygénase 1 dans l'agrégation plaquettaire 46

Figure 12 : Inhibition de la synthèse du cholestérol par les statines (D'après Takemoto et Liao, 2001) 61

Figure 13 : Effets pleïotropes des statines (d'après Rutishauser, 2008) 68

Figure 14 : Cibles PPAR dans les plaquettes et conséquences de leur activation (D'après Phipps et Blumberg, 2009) 69

Figure 15 : Sélection des patients de l'étude et répartition en fonction du traitement 75

Figure 16 : Répartition des traitements par statine 76

Figure 17 : Répartition des traitements par AAP 76

Figure 18 : Nombre de récidives en fonction de la durée de suivi 81

Figure 19 : Comparaison du groupe traité et non traité concernant la récidive d'hémorragie 83

Figure 20 : Fréquence des traitements par AAP et/ou statine dans le groupe avec hémorragie récidivante et le groupe dont l'hémorragie ne récidivait pas 86

Figure 21 : Répartition des traitements dans les groupes avec et sans récidive d'hémorragie 86

Figure 22 : Fréquence des micro-saignements dans le groupe de patients faisant une récidive d'hémorragie, et dans le groupe qui ne récidivait pas 87

LISTE DES ABREVIATIONS

AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale
AAP : Antiagrégant plaquettaire
Aß : ß-amyloïde
ADP : Adénosine diphosphate
AMPc : Adénosine monophosphate cyclique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
Apo : Apolipoprotéine
APP : Protéine précurseur de l'amyloïde
AVC : Accident vasculaire cérébral
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BREF : Batterie rapide d'efficience frontale
COX : Cyclooxygénase
CYP : Cytochrome P 450
DAG : Diacylglycérol
DNF : Dégénérescence neuro-fibrillaire
eNOS : NO synthétase endothéliale
GMPc : Guanosine monophosphate cyclique
GP : Glycoproteine
HAS : Haute autorité de santé
HCT : Hypercholestérolémie
HIC : Hémorragie intracérébrale
HTA : Hypertension artérielle
IMC : Indice de masse corporelle
IP3 : Inositol triphosphate
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IM : Infarctus du myocarde
INR : Index national ratio
LCR : Liquide céphalo-rachidien
LDL : Low density lipoprotein
MA : Maladie d'Alzheimer
MMS : Mini mental state
NIHSS : National institute of health stroke score
PA : Pression artérielle
PAR : Protease activated receptor
PIP2 : Phosphatidylinositol diphosphate
PLC : Phospholipase C
PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes
P-Tau : Protéine Tau
RCPG : Récepteur couplé aux protéines G
SWAN : Susceptibility weight angiography
SWI : Susceptibility weight imaging
TDM : Examen tomodensitométrique
TXA2 : Thromboxane A2
VCI : Vascular Cognitive Impairment
VLDL : Very Low Density Lipoprotein
vWF : Facteur von Willebrand

1 Introduction

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est une pathologie dont la prévalence augmente avec l'âge, et qui se caractérise par un dépôt de peptide amyloïde dans les vaisseaux cérébraux. Elle peut être asymptomatique mais se manifeste habituellement par des hémorragies cérébrales spontanées récidivantes et des troubles cognitifs.

Le diagnostic est le plus souvent porté à la suite d'une ou plusieurs hémorragies cérébrales. L'objectif principal de la prise en charge est alors d'éviter la récidive. Bien qu'il n'existe pas à ce jour de traitement étiologique de l'AAC, des mesures de prévention sont proposées telles que :

- limiter les facteurs de risque vasculaires et notamment contrôler la pression artérielle
- éviter les traitements favorisant les hémorragies tels que les anti-thrombotiques.

Les anticoagulants et antiagrégants plaquettaires (AAP) sont contre indiqués dans la mesure du possible compte tenu du risque hémorragique associé. La balance bénéfice-risque est cependant prise en compte lorsqu'il existe une pathologie associée nécessitant leur utilisation (par exemple en cas d'antécédent d'infarctus du myocarde (IM), d'angor, ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Les statines sont des traitements chroniques très prescrits, or plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique chez les patients traités par statines (Amarenco et al., 2006 ; Goldstein et al., 2008 ; Westover et al., 2011).

Le risque hémorragique des statines pourrait être dû à la baisse du taux de cholestérol sérique provoqué par les statines (Iso et al., 1989), ou encore lié aux effets pleiotropes de ces traitements. Dans un premir temps, nous tenterons de préciser l'influence des statines dans le développement des hémorragies cérébrales, notamment chez les patients atteints d'AAC, puis nous essaierons d'établir un lien entre la diminution du taux de LDL-Cholestérol et le risque hémorragique.

1.1 L'angiopathie amyloïde cérébrale

1.1.1 Définition

L'AAC se caractérise par des dépôts protéiques amyloïdes dans la paroi des vaisseaux cérébraux de petit et moyen calibre (vaisseaux corticaux et leptoméningés), sans atteinte systémique. Le plus souvent, il s'agit de dépôts de peptides ß-amyloïdes (Aß) (Jouvent et al., 2012).

La principale expression clinique de cette pathologie est l'hémorragie cérébrale (Vinters, 1987). Cette pathologie, associée à l'âge et souvent à la maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente des hémorragies primitives des sujets de plus de 60 ans et contribue à la pathogénie de certains infarctus cérébraux et de leuco-encéphalopathies (Greenberg, 1998).

Les troubles cognitifs sont fréquents chez les sujets atteints d'AAC (Boyle et al., 2015). Ils peuvent être la conséquence directe des lésions vasculaires, mais peuvent aussi être en rapport avec une maladie d'Alzheimer associée, ou à des anomalies de la substance blanche (leuco-encéphalopathies) (Pasquier et Leys, 1997).

1.1.2 Historique

En 1907, Alois Alzheimer décrit un dépôt de substance dans les vaisseaux intracrâniens chez une femme de 51 ans décédée et ayant présenté des troubles cognitifs (Octave et al., 1995). Cette substance est reconnue comme amyloïde en 1909 par Oppenheim qui découvre des foyers de nécrose dans les aires adjacentes des capillaires hyalins chez des patients présentant un déclin cognitif. Cette pathologie deviendra plus tard connue sous le nom d'angiopathie amyloïde cérébrale (Biffi et Greenberg, 2011).

En 1938, plus d'une décennie après la première description, par Divry, des dépôts amyloïdes dans les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer, Scholz reconnaît que les dépôts amyloïdes peuvent aussi être présents dans les vaisseaux cérébraux des personnes âgés, et décrit un phénomène de dépôt de l'amyloïde dans la paroi des vaisseaux et dans le parenchyme neural environnant (Revesz et al., 2003).

En 1954, Pantelakis décrit une prédominance de ces dépôts amyloïdes au niveau des petites artères, dans les régions postérieures du cerveau, et met en évidence une influence de l'âge sur la maladie, qui toucherait majoritairement les personnes âgées (Pantelakis, 1954).

En 1960, Neumann émet l'hypothèse que l'AAC affaiblirait la paroi des vaisseaux cérébraux, entrainant une hémorragie. Cette hypothèse fait suite à l'observation, chez une patiente, d'une hémorragie lobaire associée à des hémorragies pétéchiales asymptomatiques (Neumann, 1960).

En 1979, Okazaki met en évidence une association de l'AAC avec des hémorragies lobaires et des troubles cognitifs (Okazaki et al., 1979).

1.1.3 Différents types d'angiopathie amyloïde cérébrale

A partir des différentes protéines amyloïdogènes décrites, plusieurs types d'AAC ont été rapportés.

- L'AAC à peptide Aß : forme la plus fréquente pour laquelle on distingue une forme sporadique fréquente touchant majoritairement les sujets de plus de 55 ans, et une forme héréditaire rare à transmission autosomique dominante, touchant des patients entre 30 et 60 ans (type hollandais, flamand, italien, lowa).

    - Forme sporadique (Bano et al., 2011) : L'AAC sporadique résulte d'un clivage anormal de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). Les principales manifestations cliniques sont des hémorragies cérébrales lobaires spontanées, souvent récidivantes et des troubles cognitifs. La prévalence de l'AAC sporadique augmente avec l'âge.

    - Type hollandais : forme héréditaire rare à transmission autosomique dominante résultant d'une mutation ponctuelle au codon 693 du gène de l'APP localisé sur le chromosome 21 (Acide glutamique en Glutamine), aboutissant à la formation d'un APP anormal (Bakker et al., 1991). Les principales manifestations cliniques sont des hémorragies cérébrales à répétition prédominant dans les régions postérieures et survenant entre 30 et 60 ans, une démence évolutive, des migraines, des déficits neurologiques transitoires et des crises d'épilepsie. Des anomalies de la substance blanche surviennent précocement. On retrouve des

dépôts amyloïdes parenchymateux dans les vaisseaux, mais les dégénérescences neuro-fibrillaires sont rares. Une réduction sévère de la lumière artérielle en rapport avec une hyalinose et une sclérose des parois est fréquente (Wattendorff et al., 1982 ; Bornebroek et al., 2003).

- Type flamand : forme héréditaire observée chez une seule famille, résultant d'une mutation au codon 692 du gène de l'APP situé sur le chromosome 21 (Alanine en Glycine). Les patients atteints souffrent d'une maladie d'Alzheimer à début précoce parfois associée à des hémorragies cérébrales vers l'âge de 40 ans (Hendriks et al., 1992).

- Type italien : forme héréditaire observée dans 2 familles, résultant d'une mutation au codon 693 du gène de l'APP. Ce type d'AAC est responsable d'hémorragies lobaires et de troubles cognitifs majeurs (Bugiani et al, 1998).

- Type Lowa : forme héréditaire résultant d'une mutation au codon 694 du gène de l'APP (Aspargine en Acide aspartique). D'un point de vue clinique, on observe des troubles cognitifs progressifs avec aphasie, débutant entre 50 et 60 ans. Cette forme d'AAC est caractérisée par des dégénérescences neuro-fibrillaires diffuses et abondantes, des plaques séniles, ainsi que des petites lésions hémorragiques (Grabowski et al., 2001).

- L'AAC à cystatine C (type islandais) : forme héréditaire rare à transmission autosomique dominante, limitée au parenchyme cérébral, touchant des patients jeunes, entre 20 et 30 ans. Elle résulte d'une mutation au codon 68 du gène de la cystatine localisé sur le chromosome 20 (Leucine en Glutamine) (Palsdottir et al., 1988). Les principales manifestations cliniques sont des hémorragies cérébrales récidivantes, prédominant aux jonctions cortex-substance blanche, et dans les noyaux gris centraux, ainsi qu'une altération cognitive. On observe des dépôts amyloïdes étendus dans la paroi des vaisseaux cérébraux et leptoméningés (Wang et al., 1997). Des dépôts amyloïdes peuvent aussi être présents dans une moindre mesure dans les tissus en dehors du système nerveux central tels que la peau, les ganglions lymphatiques, les testicules, la rate, les glandes salivaires sous-maxillaires, et le cortex surrénalien, mais ces dépôts sont asymptomatiques (Palsdottir et al, 2006).

- L'AAC à gelsoline (ou amyloïdose familiale de type finlandais) : forme héréditaire à transmission autosomique dominante. Il s'agit d'une mutation du gène d'une protéine précurseur de l'amyloïde : la gelsoline, au codon 654 du chromosome 9 (Acide aspartique en Aspargine et acide aspartique en tyrosine) (de la Chapelle et al., 1992). La gelsoline se dépose dans les vaisseaux encéphaliques et médullaires. Cette forme d'AAC se caractérise par des troubles cognitifs et comportementaux, une dystrophie de la cornée et une poly-neuropathie (Paunio et al., 1998).

- AAC à transthyrétine (ou amyloïdose occuloleptoméningée familiale) : forme héréditaire à transmission autosomique dominante. Il s'agit d'une mutation au codon 53 du gène de la transthyrétine (Acide glutamique en Glycine) (Ellie et al., 2001). Les dépôts amyloïdes sont localisés dans les vaisseaux leptoméningés et rétiniens (Uitti et al., 1988). Les vaisseaux cérébraux sont généralement épargnés mais des hémorragies superficielles peuvent survenir. Les principaux signes cliniques sont des épisodes de migraines hémiplégiques, des troubles cognitifs, des crises d'épilepsie, des accidents vasculaires cérébraux, et des troubles visuels (Goren et al, 1980).

- AAC à protéine prion PrP : il s'agit d'une mutation au codon 145 du gène de la PrP situé sur le chromosome 20. Au niveau clinique, on constate des troubles cognitifs progressifs proches de ceux observés dans la maladie d'Alzheimer (Ghetti et al., 1996).

- AAC à protéine ABRI (Britannique et Danoise) :
    - Le type britannique est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante qui survient aux alentours de 50 ans. Il s'agit d'une mutation sur le gène BRI localisé sur le chromosome 13. Elle touche les petits vaisseaux intracérébraux leptoméningés, encéphaliques et médullaires, mais pas d'autres organes. Les principales manifestations cliniques sont des troubles cognitifs progressifs avec spasticité et ataxie. On observe des anomalies diffuses de la substance blanche (Plant et al., 1990) (Mead et al., 2000).
    - Le type danois provient également d'une mutation sur le gène BRI localisé sur le chromosome 13. Il s'agit d'une mutation ponctuelle au niveau du codon STOP du gène BRI. Ce type d'AAC se manifeste par une cataracte, une surdité, une ataxie progressive, et des troubles cognitifs majeurs (Vidal et al., 2000).

L'étude ne concernant que des patients atteints d'AAC à peptide Aß, nous nous concentrerons exclusivement sur ce type d'AAC.

1.1.4 Prévalence de l'AAC

La prévalence de l'AAC est difficile à définir dans la population générale car le diagnostic de certitude repose sur un examen anatomopathologique du cerveau (Boulouis et al., 2016).

L'AAC est une pathologie plus répandue (81% vs. 67%), et plus sévère (2,7% vs. 1%), chez les hommes que chez les femmes (Tanskanen et al., 2012).

La prévalence de l'AAC augmente avec l'âge. En effet, elle varie de 5 à 22 % dans la tranche d'âge de 60 à 70 ans, de 21 à 44 % chez les sujets âgés de 70 à 80 ans, de 37 à 67 % chez les personnes âgés de 80 à 90 ans, et de 45 à 88 % au delà 90 ans (Vinters et Gilbert, 1983 ; Masuda et al., 1988 ; Xu et al, 2003 ; Attems et al., 2008 ; Kövari et al., 2013).

Elle varie de 28 à 38 % chez les patients ne souffrant pas de troubles cognitifs, et jusqu'à 55-59 % chez les patients souffrants de troubles cognitifs majeurs (Keage et al., 2009).

L'AAC est régulièrement présente à des degrés divers chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans une étude rétrospective portant sur 2060 sujets d'un âge moyen de 79 ans, 98,5 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer étaient également atteints d'AAC (Attems et al., 2008). Dans une étude plus ancienne, 83 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentaient au moins un faible degré d'AAC, et 25,6 % présentaient une forme sévère d'AAC (Ellis et al., 1996).

1.1.5 Clinique

L'AAC sporadique est souvent asymptomatique. Les principaux signes cliniques sont des hémorragies lobaires spontanées ou provoquées souvent récidivantes, des troubles cognitifs, ou des déficits neurologiques transitoires.

1.1.5.1 Hémorragies cérébrales

La principale manifestation clinique de l'AAC est l'AVC hémorragique qui survient chez environ 2 % des patients atteints d'AAC, majoritairement chez le sujet âgé. (Vinters, 1987). Douze à 15 % des hémorragies intracérébrales lobaires chez les personnes de plus de 55 ans sont associées à l'AAC (Mehndiratta et al., 2012). Le plus souvent, les hémorragies siègent dans les régions lobaires avec une topographie cortico-sous corticale, moins souvent dans le cervelet. Il existe parfois une rupture de l'hématome dans les espaces sous-arachnoïdiens, plus rarement dans les ventricules. Malgré l'atteinte importante des vaisseaux leptoméningés, les hémorragies sous-arachnoïdiennes pures sont rares. Les structures profondes et le tronc cérébral sont habituellement épargnés contrairement aux hémorragies liées à l'hypertension artérielle (Alamowitch et Grateau, 2007). Dans la pratique clinique, c'est majoritairement à l'occasion de ces hémorragies cérébrales qu'est fait le diagnostic d'AAC. Ces hématomes s'accompagnent souvent de micro-saignements corticaux, sous corticaux ou mixtes, et de foyers d'hémosidérose superficielle (Yamada, 2013). Lorsque le diagnostic d'AAC probable ou possible est posé, l'objectif est d'éviter une récidive d'hémorragie qui survient dans 30 à 40 % des cas (McCarron et al., 1999). Certains facteurs potentiels de risque de récidive d'hémorragie que sont l'hypertension artérielle, le diabète, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, et certains traitements tels que les anticoagulants, les AAP, les statines, et la vitamine E ont été incriminés (Kase et Kurth, 2011). La présence d'un nombre important de micro-hémorragies, et d'une hémosidérose superficielle serait également associée à un risque de récidive (Greenberg et al., 2004 ; Linn et al., 2008 ; Akoudad et al., 2015).

1.1.5.2 Infarctus corticaux

Les petits infarctus corticaux liés à l'AAC sont relativement fréquents et se manifestent le plus souvent par un déficit transitoire qu'il est difficile de distinguer d'une crise d'épilepsie focale due à une microhémorragie corticale.

1.1.5.3 Troubles cognitifs

L'AAC peut être à l'origine de troubles cognitifs pouvant être la conséquence directe des lésions vasculaires, ou encore être en rapport avec une maladie d'Alzheimer associée, ou des anomalies de la substance blanche (leuco-encéphalopathies) (Pasquier et Leys, 1997).

L'évaluation neuropsychologique prospective de patients atteints d'AAC a mis en évidence des troubles cognitifs légers chez 79% des patients. Le profil déficitaire était plus proche de celui observée dans les autres pathologies d'origine vasculaire, que dans la maladie d'Alzheimer (Case et al., 2016).

L'AAC est associée à un niveau inférieur et à un déclin plus rapide de la cognition globale, de la vitesse perceptuelle, de la mémoire épisodique et sémantique, mais il n'y a pas d'association de l'AAC avec la mémoire de travail et la mémoire visuo-spatiale (Boyle et al., 2015).

1.1.5.3.1 Troubles cognitifs d'origine vasculaire

Les troubles cognitifs d'origine vasculaire sont la deuxième cause de troubles cognitifs après la maladie d'Alzheimer dans les pays occidentaux. Le terme « vascular cognitive impairment » (VCI) ou « déficits cognitifs vasculaires » a été proposé pour caractériser les patients ayant des troubles cognitifs légers d'origine vasculaire, dont la sévérité n'est pas suffisante pour remplir les critères de troubles cognitifs majeurs. Le VCI est la forme de troubles cognitifs d'origine vasculaire la plus répandue chez les personnes âgées de 65 à 84 ans (Rockwood et al., 2000 ; Sachdev et al., 2014).

L'AAC peut entraîner des troubles cognitifs majeurs d'origine vasculaire par l'intermédiaire de micro-hémorragies (Greenberg et al., 2004), d'hématomes, ou d'une leucoencéphalopathie. Les patients souffrant de démence vasculaire présentent un syndrome sous-cortico-frontal, dominé par la lenteur idéatoire et l'apragmatisme. Des troubles corticaux peuvent être associés, notamment en cas d'hématome lobaire. Un syndrome dépressif et une labilité émotionnelle sont souvent présents (O'Brien et al., 2003).

1.1.5.3.2 Maladie d'Alzheimer

L'AAC est couramment associée à la maladie d'Alzheimer (Pontes-Neto et al., 2012), il s'agit alors d'une démence mixte. La sévérité de l'AAC est associée à une probabilité accrue de maladie d'alzheimer (Boyle et al., 2015).

Dans une étude réalisée sur 117 patients atteints de maladie d'Alzheimer confirmée par une autopsie, 83 % ont montré au moins un faible degré d'AAC, et 25,6 % ont présenté une AAC modérée à sévère. Il existait une fréquence significativement plus élevée d'hémorragies ou de lésions ischémiques (43 %) que celles des sujets ayant peu ou pas d'angiopathie amyloïde (23,0 %) (Ellis et al., 1996). Entre 60 et 80 % des patients avec AAC et hémorragie cérébrale ne présentent pas de troubles cognitifs majeurs avant l'hémorragie initiale (Alamowitch et Grateau, 2007).

Pour savoir si le patient est atteint d'une maladie d'Alzheimer associée à l'AAC, il est possible de proposer dans certains cas la réalisation d'une ponction lombaire afin d'étudier la concentration de biomarqueurs du LCR. Trois principaux biomarqueurs protéiques sont dosés : le peptide Aß, la protéine Tau totale (Tau), et sa forme phosphorylée (P-Tau). Le profil biochimique typique de la maladie d'Alzheimer associe une diminution de la concentration du peptide Aß42 piégé dans des agrégats formant des dépôts d'Aß au niveau des plaques amyloïdes, et une augmentation des protéines Tau et de leurs formes phosphorylées P-Tau libérées dans l'espace extracellulaire et marquant les dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF) (Figure 1).

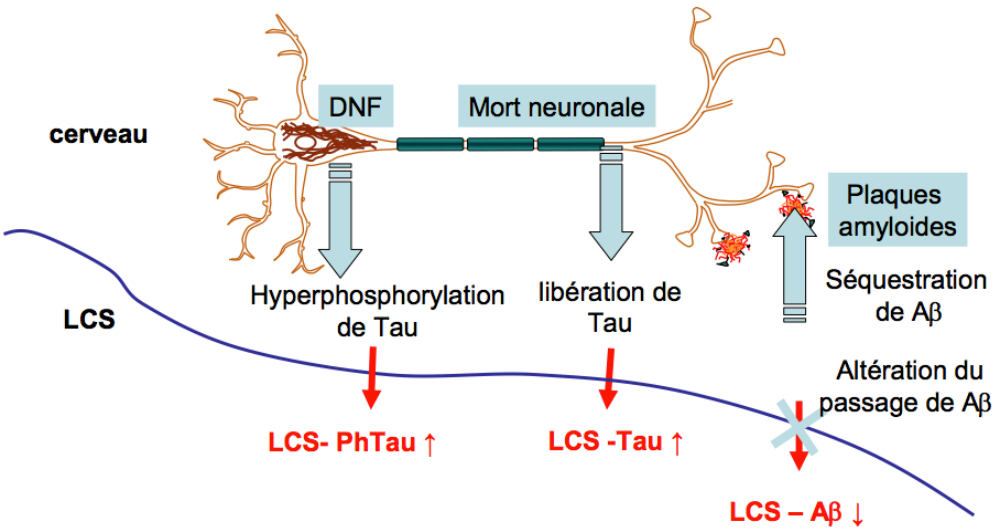


Figure 1 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCR au cours de la Maladie d'Alzheimer (d'après Bombois et al., 2011)

Le peptide Aß42 est issu de cascades de clivages protéolytiques sur la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) par les ß-sécrétases et γ-sécrétases. Les taux d'Aβ42 sont corrélés à l'importance des dépôts d'Aβ au niveau des plaques amyloïdes.

La protéine Tau (P-Tau) est une protéine associée aux microtubules situés dans les axones neuronaux, alors qu'elle est absente dans les dendrites. Elle comprend six iso-formes différentes dans le cerveau humain et de nombreux sites de phosphorylation. (Goedert et al., 1993) D'un point de vue physiopathologique, la concentration de Tau dans le LCR reflète l'intensité globale de la dégénérescence neuronale (Gabelle et al., 2013).

Les taux de P-Tau dans le LCR sont associés à la pathologie neuro-fibrillaire (DNF) néocorticale dans la MA, avec des corrélations entre les scores de DNF et la densité de Tau hyper-phosphorylée aux niveaux des aires frontales, temporales, pariétales et de l'hippocampe (Goedert et al., 1993).

Les dosages de ces biomarqueurs, réalisés par la technique Elisa au moyen d'anticorps spécifiques, ont une très bonne sensibilité et spécificité. Lorsque les dosages des biomarqueurs sont interprétés ensemble, la spécificité globale des biomarqueurs est comprise entre 85 et 94 % et la sensibilité entre 83 et 100 % (Blennow et Hampel, 2003).

1.1.6 Anatomopathologie et Physiopathologie

L'AAC est définie anatomopathologiquement par des dépôts de protéine amyloïde dans la média et/ou l'adventice des vaisseaux cérébraux de petit et moyen calibres.

Ces dépôts amyloïdes ont des propriétés physiques communes. Leur configuration en feuillets ß-plissés qui les rend insolubles, et leur structure fibrillaire leur confère des propriétés de biréfringence verte pomme caractéristique en lumière polarisée après coloration au rouge Congo (Figure 2). Elles sont également fluorescentes en lumière ultra-violette après coloration par la thioflavine S ou T. (Opeskin, 1996) Les dépôts amyloïdes peuvent aussi être mis en évidence par une technique d'immunohistochimie avec l'utilisation d'anticorps anti-Aß.

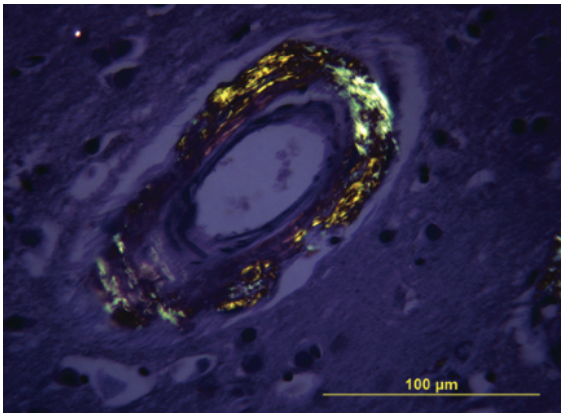


Figure 2 : Artériole corticale chargée de dépôt amyloïde, photographié au microscope de polarisation, grossissement x400 (d'après Mehndiratta et al., 2012)
On observe une biréfringence vert pomme caractéristique de l'amyloïde.

Le dépôt de peptide Aß sur la paroi des vaisseaux corticaux et leptoméningés, serait dû à une surproduction ou un défaut de dégradation du peptide Aß, provenant du clivage de l'APP, codée par un seul gène situé sur le chromosome 21 (Kang et al., 1987). L'APP est une protéine transmembranaire avec un seul domaine transmembranaire, un long segment N-terminal et un segment C-terminal cytoplasmique plus court. La partie Aß de l'APP comprend 28 acides aminés extracellulaires et 12 à 14 acides aminés transmembranaires. La forme sécrétoire non amyloïdogène de l'APP est normalement générée par clivage au sein de la région Aß par une enzyme, l'α-sécrétase, tandis que l'Aß est produit par une voie métabolique dans laquelle deux protéases, les ß et γ-sécrétases clivent l'APP de chaque côté de la séquence Aß. Il existe deux variantes d'Aß : une forme plus courte se terminant à Val 40 (Aß40) et une plus longue se terminant à Ala 42 (Aß42) (Figure 3). L'Aß42 se dépose principalement dans le parenchyme, forme plus rapidement des agrégats et prédomine dans les plaques séniles de la maladie d'Alzheimer, tandis que l'Aß40 se dépose préférentiellement au niveau vasculaire, et prédomine dans l'AAC (Blennow et Galasko, 2001), provoquant la dégénérescence des vaisseaux corticaux et leptoméningés (Revesz et al., 2003).

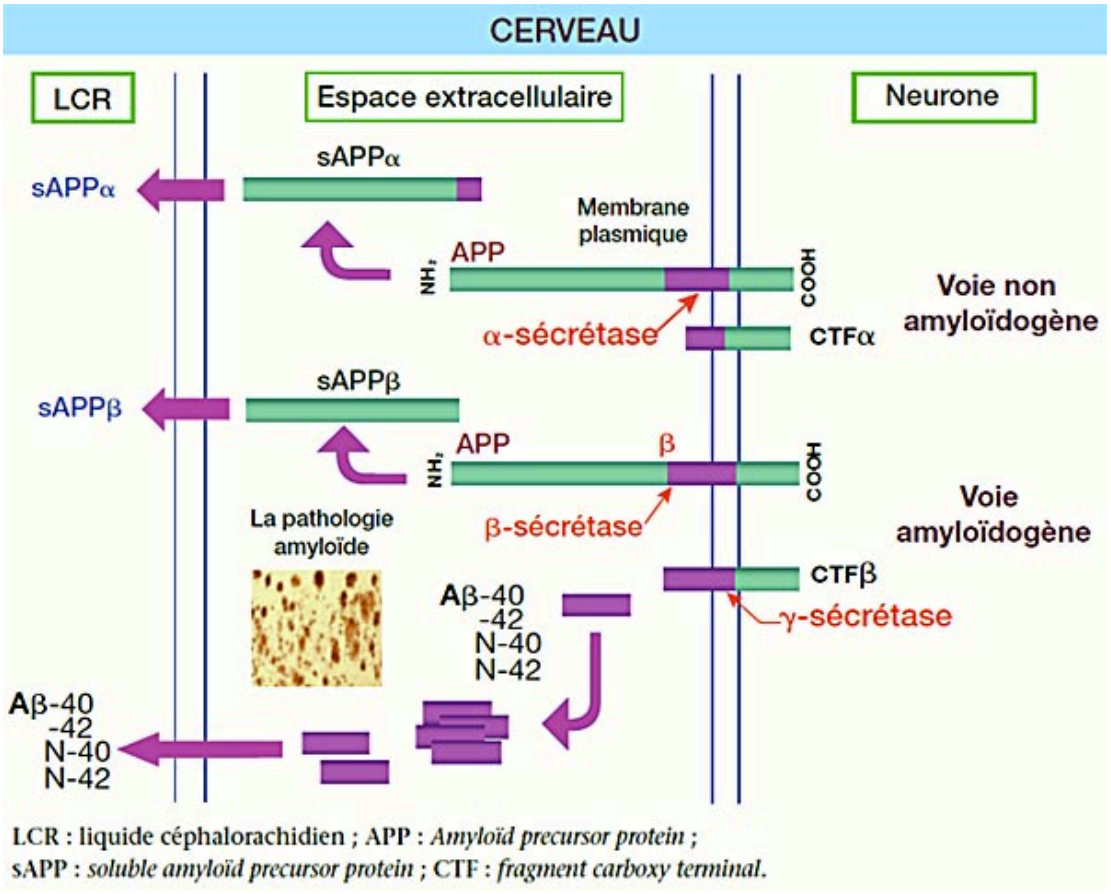
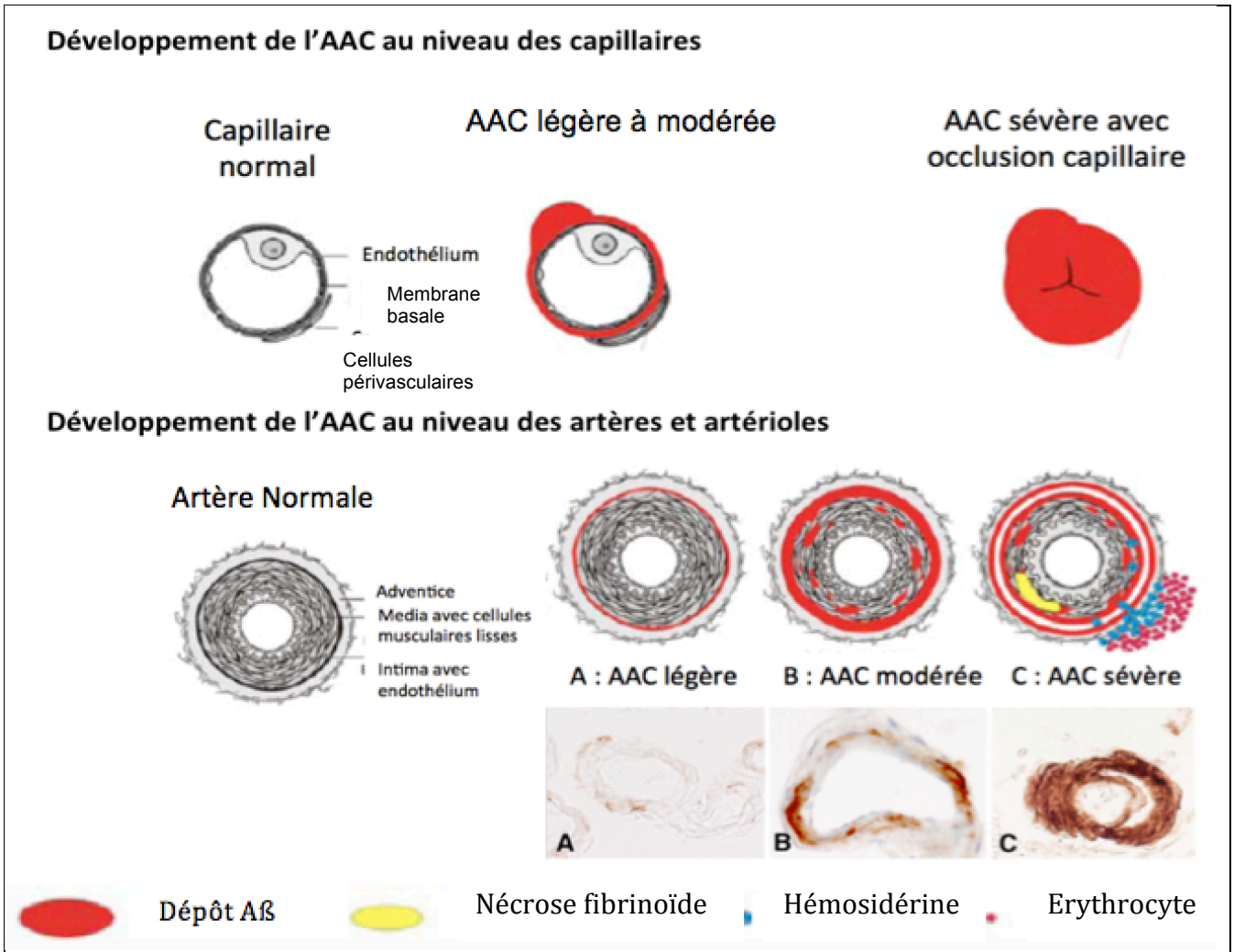


Figure 3 : Clivage de l'APP par les sécrétases (journal international de médecine)

La protéine amyloïde Aß est présente dans les espaces extracellulaires corticaux et dans le LCR qui communique et entoure les vaisseaux corticaux et leptomeningés. Dans l'AAC, les protéines Aß se déposent sur les parois des vaisseaux et notamment les artères perforantes, les artères et artérioles leptoméningées et, dans une moindre mesure, les capillaires corticaux. Le dépôt d'Aß est situé au niveau de l'endothélium des capillaires et dans la média et l'adventice des artères et artérioles, à proximité des cellules musculaires lisses. Les protéines Aß seraient internalisés par ces cellules ou les péricytes, par une voie impliquant l'apolipoproteine E (Apo E) et les Lipoproteines de Basse Densité (LDL). Une fois internalisée dans les vésicules endosomiales et lysosomiales, les dépôts s'organisent en couches concentriques, altérant et remplaçant les cellules musculaires lisses. L'altération des cellules musculaires lisses provoque une désorganisation architecturale de la paroi des vaisseaux avec épaississement de l'intima, dégénérescence hyaline de la média, entrainant une augmentation de la perméabilité vasculaire, une réduction luminale, la formation de microanévrismes, et une nécrose fibrinoïde (Prior et al., 2000). L'examen neuropathologique montre également des complications hémorragiques (micro-hémorragies, dépôts d'hémosidérine périvasculaires et leptomeningés) et ischémiques (micro-infarctus corticaux, perte myélinique).

Un système de classement anatomopathologique a été établi pour caractériser l'AAC sur la base des résultats d'autopsie. La sévérité histologique a été classée en 3 stades (Figure 4) en fonction du degré d'infiltration amyloïde dans la paroi du vaisseau (Vonsattel et al., 1991) :

- légère (dépôts amyloïdes confinés à la média)
- modérée (dépôts atteignant la média et l'adventice avec un aspect feuilleté ou radiaire)
- sévère (aspect en double contour avec formation de micro-anévrismes, dépôts d'hémosidérine, astrogliose périphérique, et occlusion de capillaires).



A : Dépôts ß-amyloïdes au niveau de la membrane basale

B : Dépôts ß-amyloïdes dans la média et dégénerescence des cellules musculaires lisses

C : Aspect en double contour, nécrose fibrinoïde, Hémorragie

Figure 4 : Classement anatomopathologique en fonction du degré d'infiltration amyloïde dans la paroi des vaisseaux (d'après Thal et al., 2008 et Kövari et al., 2013)

La quantité de peptide Aß dans le tissu cérébral normal est le résultat d'un équilibre dynamique entre synthèse, sécrétion, dégradation, et clairance à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) vers le plasma, le long des voies périvasculaires de drainage (Boulouis et al., 2016). L'AAC Aß sporadique serait due à un déséquilibre entre la synthèse et la clairance du peptide Aß (Pontes-Neto et al., 2012). Le génotype ε4 de l'Apo E augmente le ratio Aß40/Aß42 et réduirait l'efflux vasculaire du peptide Aß. Le caractère plus soluble de l'Aß40 expliquerait son tropisme vasculaire (Verghese et al., 2011).

La dysfonction vasculaire représente probablement une étape précoce dans l'angiopathie amyloïde et pourrait précéder les dépôts intravasculaires d'Aß. Le peptide amyloïde est en effet capable d'activer la cascade du complément, de générer une réponse inflammatoire, de déclencher un stress oxydatif, et d'induire l'apoptose. Expérimentalement, l'application d'Aβ40 (et dans une moindre mesure Aβ42) soluble sur des vaisseaux sains augmente la vasoconstriction induite par l'endothéline ou la phényléphrine, selon un mécanisme impliquant la libération de radicaux libres et de médiateurs de l'inflammation par les cellules endothéliales (Paris et al., 2000 ; Niwa et al., 2001 ; Enderle et Deramecourt, 2012). La thrombomoduline, marqueur sanguin de l'activation endothéliale, est augmentée au niveau cérébral chez les patients avec une maladie des petites artères.

Des expériences suggèrent que le dépôt de protéine Aß conduisant à une dégénérescence des cellules musculaires lisses dans la média crée un environnement anticoagulant, en mimant les inhibiteurs de la cascade de coagulation (Mehndiratta et al., 2012).

De plus, le peptide Aß réduit l'expression de 2 protéines de jonction inter-membranaires (claudines 1 et 5), induisant une activation importante des métalloprotéinases tissulaires comme MMP-2 et MMP-9, qui dégradent la matrice extracellulaire vasculaire, ajoutant à la fragilité des vaisseaux sanguins affectés (Figure 5). Ce phénomène explique les complications ischémiques et hémorragiques cérébrales de l'AAC (Enderle et Deramecourt, 2012 ; Zhao et al., 2015).

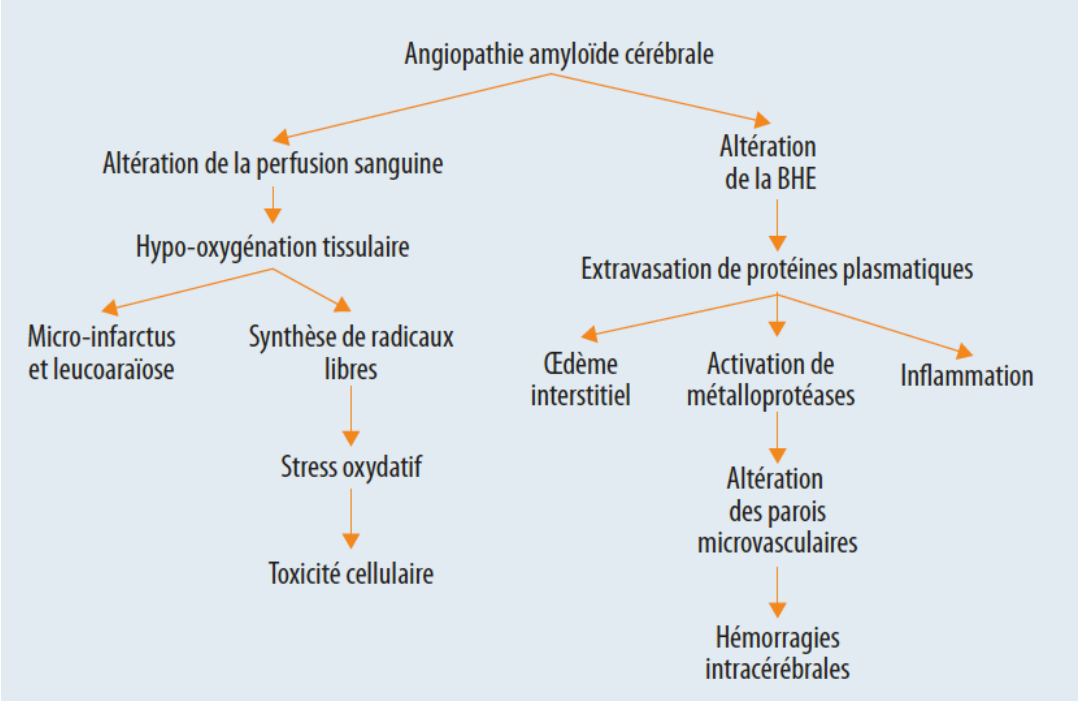


Figure 5 : Cascade Physiopathologique de l'angiopathie amyloïde cérébrale (d'après Enderle et Deramecourt, 2012)

1.1.7 Critères diagnostics

Le diagnostic d'AAC peut être suspecté devant un hématome lobaire sans étiologie retrouvée, telles que l'HTA, un trouble de la coagulation, une tumeur, une malformation vasculaire, ou un antécédent de traumatisme crânien (Alamowitch et Grateau, 2007).

Le diagnostic d'AAC ne peut cependant être posé avec certitude que sur l'examen histologique de matériel opératoire (rarement effectué en raison du risque hémorragique), ou autopsique, c'est à dire en post mortem.

Les critères diagnostics dits de Boston, permettent une classification en 4 niveaux de l'AAC à partir de données cliniques, radiologiques, et anatomopathologiques. (Tableau 1) (Knudsen et al., 2001 ; Smith et Greenberg, 2003). Une modification réalisée en 2010 a inclus la présence d'hémosidérose corticale au sein des critères diagnostics (Linn et al., 2010).

Tableau 1 : Critères d'AAC de Boston modifiés (2010)

AAC définie	Examen post mortem complet montrant : - Hémorragie cérébrale lobaire, corticale ou sous-corticale - AAC sévère - Absence de lésion en faveur d'un autre diagnostic
AAC probable avec preuve anatomopathologique	Données cliniques et anatomo-pathologiques (hématome évacué ou biopsie corticale) - Hémorragie cérébrale lobaire, corticale ou cortico-sous corticale - AAC sur la biopsie : présence de lésions amyloïdes sur le tissu - Absence de lésion en rapport avec un autre diagnostic
AAC probable	Données cliniques et d'imagerie cérébrale (IRM ou TDM) - multiples hémorragies lobaires corticales, cortico-sous corticales ou cérébelleuses ou *Unique hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous corticale et hémosidérose superficielle ou disséminée* et - Âge ≥ 55 ans - Absence d'autre cause d'hémorragie* *ou hémosidérose superficielle*
AAC possible	Données cliniques et d'imagerie cérébrale (IRM ou TDM) - Unique hémorragie lobaire corticale ou cortico-sous corticale ou d'un siège inhabituel ou *hémosidérose superficielle ou disséminée* et - Âge ≥ 55 ans - Pas d'autre cause d'hémorragie* *ou hémosidérose superficielle*

AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale, IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique, TDM : Examen TomoDensitoMétrique

* INR (Index Normalized Ratio) >3 sous anticoagulant, antécédent de traumatisme cranien, infarctus cérébral, tumeur, vascularite, malformation vasculaire, coagulopathie. *Modifications 2010*

1.1.8 Imagerie

L'IRM cérébrale est un outil diagnostic important dans l'AAC.

Les séquences en écho de gradient T2*, et plus récemment les séquences SWI (susceptibility weighted imaging) ou SWAN (susceptibility weighted angiography), qui sont des séquences exploitant le phénomène de susceptibilité magnétique, permettent :

- d'identifier en plus de l'hématome lobaire récent, des aspects d'hématomes multiples lobaires plus anciens
- d'écarter d'autres causes d'hémorragies
- de mettre en évidence des modifications très évocatrices de l'AAC telles que des micro-saignements (Figure 6B), des hémorragies sous arachnoïdiennes, une hémosidérose des leptoméninges (Figure 6C).

La séquence flair permet de mettre en évidence d'autres modifications pouvant être évocatrices de l'AAC telles que des anomalies de la substance blanche ou leucoaraïose (Figure 6D), ou encore des lésions ischémiques corticales (ces dernières pouvant également être mises en évidence par la séquence de diffusion lorsqu'il s'agit d'ischémies récentes).

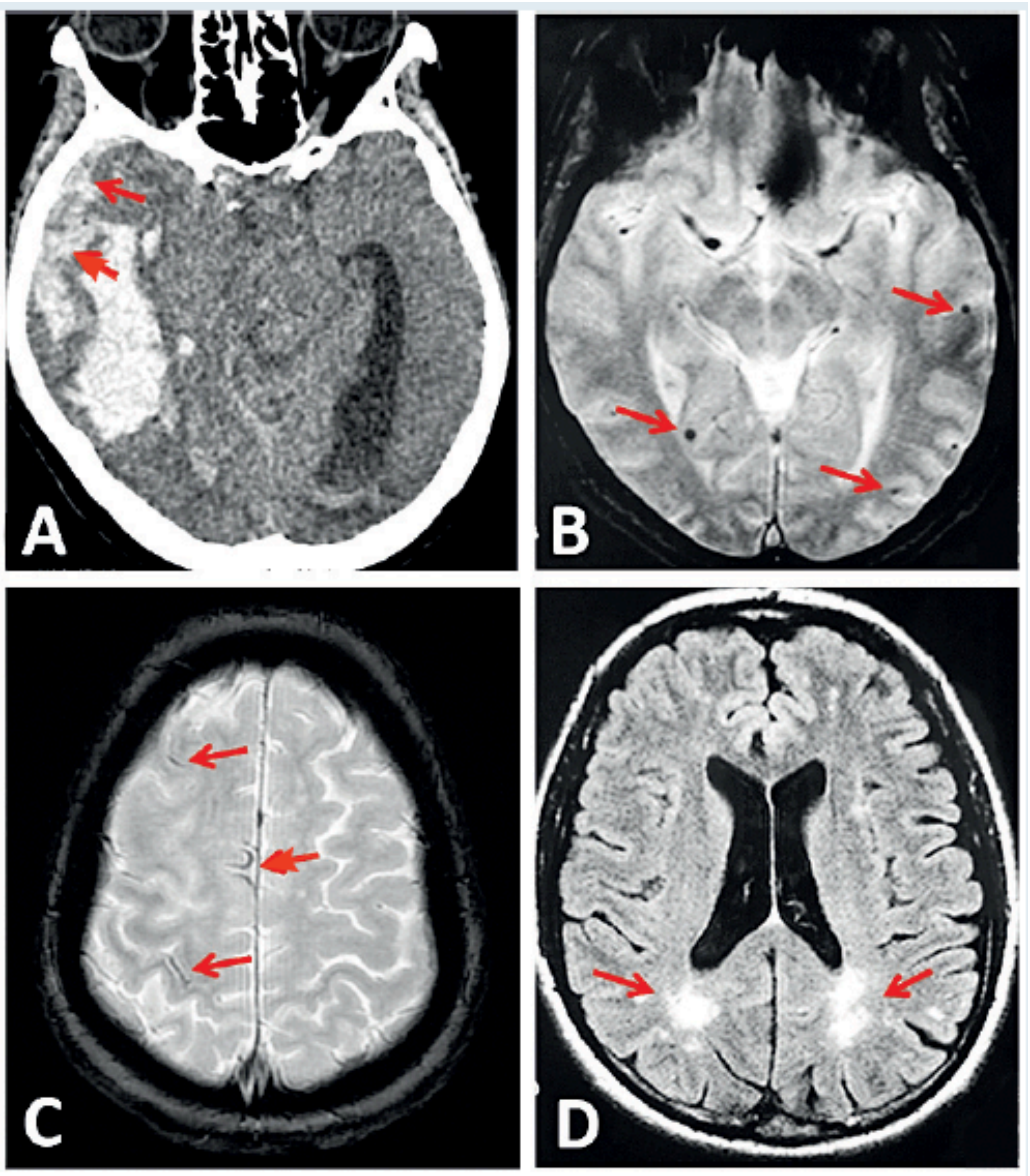


Figure 6 : Lésions typiques de l'angiopathie amyloïde cérébrale à l'imagerie (d'après Enderle et Deramecourt, 2012)

A : Aspect scannographique d'un hématome lobaire aigu temporo-pariétal droit avec hémorragie sous-arachnoïdienne associée (flèches) et rupture ventriculaire

B : Micro-saignements corticaux (flèches) observés en séquence T2* à l'IRM cérébrale

C : Hémosidérose leptomeningée (flèches) observée en séquence T2* à l'IRM cérébrale

D : Leucoaraïose à prédominance postérieure (flèches) observée en séquence FLAIR à l'IRM cérébrale

Les micro-saignements sont définis comme des lésions rondes ou ovoïdes de 2 à 5 mm (maximum 10 mm), en hypo-signal sur les séquences IRM en écho de gradient, qui doivent être distingués des dépôts de calcium ou de fer, observés surtout dans les noyaux gris centraux et les vaisseaux (Greenberg et al., 2009). La séquence d'IRM en écho de gradient pondérée T2 ou T2* est la séquence habituelle pour le dépistage des micro-saignements, mais près de 25% des patients atteints d'AAC ne montrent pas de micro-saignements en séquence écho de gradient T2*

(Haacke et al., 2007). L'utilisation des séquences de susceptibilité magnétique (SWI et SWAN), qui ont une meilleure sensibilité et détectent plus de micro-saignements, peut conduire à un diagnostic plus précoce des patients atteints d'AAC (Haacke et al., 2007 ; Nandigam et al., 2009). En effet, ce type d'imagerie est environ quatre fois plus sensible que l'écho de gradient en séquence T2*, dans la détection de micro-saignements cérébraux (Tong et al., 2003). La prévalence des micro-saignements est de 5 % dans la population générale, 34 % chez des sujets ayant eu un accident vasculaire cérébral, 47% des pattients atteints d'AAC (Linn et al., 2010), pour atteindre 60 % chez les sujets porteurs d'une hémorragie spontanée intracérébrale (Cordonnier et al., 2007). Dans l'AAC, les micro-saignements sont majoritairement retrouvés au niveau des régions lobaires, la localisation dans les régions profondes étant plus souvent liée à une micro-angiopathie hypertensive. Ces micro-saignements sont associés à l'âge (leur prévalence atteignant 13 % après 75 ans), à l'hypertension, au diabète, au sexe masculin, au tabac, aux infarctus lacunaires, aux lésions de la substance blanche, et aux allèles ε2 et ε4 de l'Apo E (Cordonnier et al., 2007). Ils sont aussi associés à un risque accru de récidive d'hémorragie (Cordonnier et Flier, 2011).

Les lésions de la substance blanche de type leucoaraïose peuvent être observées dans l'AAC et prédomineraient dans les régions postérieures. La leucoaraïose est associée dans 80 % des cas à des lésions d'angiopathie amyloïde. La quantité de microsaignements est corrélée avec la sévérité de la leucoaraïose et la présence de lacunes (Koennecke, 2006). Ces lésions de la substance blanche sont associées à la survenue et à la progression d'un déclin cognitif (Smith, 2010).

L'AAC est une cause fréquente d'hémorragie sous-arachnoïdienne isolée et localisée sur un ou plusieurs sillons adjacents, chez les sujets de plus de 60 ans. En effet, dans une étude réalisée sur 25 patients ayant présenté une hémorragie sous arachnoïdienne, 40% étaient atteints d'AAC. Cette hémorragie sous-arachnoïdienne peut se manifester cliniquement par des signes neurologiques transitoires, et est fréquemment associée à une hémorragie corticale (Raposo et al., 2011). L'hémosidérose leptoméningée est aussi un bon marqueur de l'AAC. 60% des patients atteints d'AAC ont présenté une hémosidérose leptoméningée (Linn et al., 2010). Elle correspond à un dépôt d'hémosidérine, qui est un produit de dégradation de l'hémoglobine (Figure 7), situé à la surface du cortex cérébral, avec pigmentation de la pie-mère. On observe en IRM séquence T2* une image hypo-intense gyriforme (**Figure 6** C) (Linn et al., 2008). Les dépôts d'hémosidérine peuvent constituer les témoins d'une hémorragie ancienne ou de saignements répétitifs à bas bruit (Brugières, 2000).

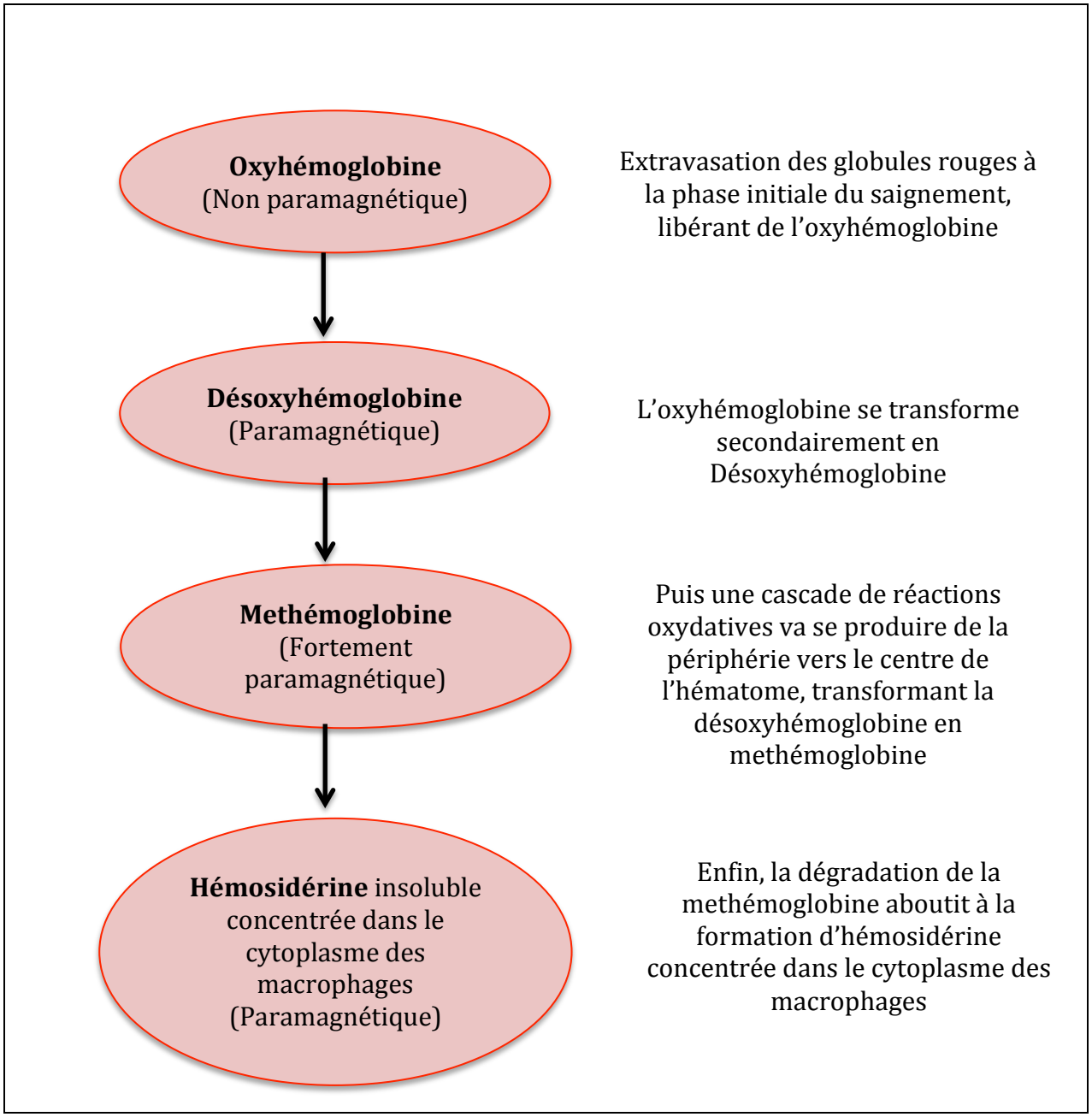


Figure 7 : Évolution biochimique de l'hémoglobine au cours d'une hémorragie

Les patients avec une AAC sévère ont une prévalence plus élevée d'infarctus silencieux visibles sur l'IRM de diffusion. Ces infarctus représentent 15% des patients présentant une AAC sévère (Kimberly et al., 2009).

1.1.9 Données génétiques

Le gène de l'ApoE aurait une influence sur les manifestations cliniques de l'AAC.

Une méta-analyse récente a confirmé une association dose-dépendante entre l'Apo E ε4 et la présence d'AAC sporadique, ainsi que la gravité de la pathologie (Rannikmäe et al., 2013). Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la présence de l'allèle ApoE-ε4 semble accélérer la formation de plaques séniles et la progression des dépôts de peptide Aß sur les parois des vaisseaux sanguins (Olichney et al., 1996). Ce n'est pas un facteur de risque de dépôt de substance amyloïde sur les vaisseaux initialement non atteints, mais un facteur de gravité accélérant la progression de dépôts sur des vaisseaux déjà atteints (Alonzo et al., 1998). C'est aussi un facteur prédisposant à l'AAC chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Premkumar et al., 1996).

Les patients atteints d'AAC qui font une hémorragie cérébrale ont, quant à eux, une surreprésentation de l'allèle ε2 de l'Apo E qui pourrait favoriser les changements structurels des vaisseaux, conduisant à des lésions de la paroi vasculaire (Nicoll et al., 1997). L'Apo E ε2 est associé à une augmentation du volume de l'hématome, et à un risque accru de mortalité (Biffi et al., 2011 ; Brouwers et al., 2012).

La possession des 2 allèles (génotype ε2/ε4) chez les patients atteints d'AAC serait associée à :

- un risque accru d'hémorragie de localisation lobaire (Woo et al., 2002 ; Biffi et al., 2010).
- des hémorragies cérébrales plus précoces (O'Donnell et al., 2000)
- un risque de récidive augmenté (O'Donnell et al., 2000).

Les mécanismes impliqués seraient distincts : l'Apo-ε4 augmenterait les dépôts de peptides amyloïdes Aß, et l'Apo-ε2 provoquerait des changements au niveau des vaisseaux amyloïdes conduisant à la rupture (Greenberg et al., 1998).

D’autres polymorphismes génétiques peuvent jouer un rôle dans l’AAC sporadique :

- le gène du facteur de croissance ß1 : le polymorphisme dans le facteur de croissance transformant beta1 est associé à la gravité de la CAA, en particulier chez les patients sans pathologie d’alzheimer associée, et les porteurs APOE non-epsilon4 (Hamaguchi et al., 2005).
- le gène du récepteur CR1 : Le variant CR1 rs6656401 influence le risque et la récurrence d’HIC liée à l’AAC, ainsi que la gravité du dépôt amyloïde vasculaire (Biffi et al., 2012).
- la région 3 non traduite du gène de l’APP : des variantes rares dans la région 3 non traduite de l'APP pourraient conduire à une surexpression de l'APP chez les patients atteints d’AAC (Nicolas et al., 2016).

1.1.10 Traitement

Aucun traitement de l’angiopathie amyloïde cérébrale n’est connu à ce jour. Néanmoins, il existe plusieurs approches potentielles de traitement pour modifier la progression ou prévenir la CAA, y compris la réduction de la production d'Aβ, l'amélioration de la clairance de l'Aβ ou la protection des petits vaisseaux de ses effets toxiques (Boulouis et al., 2016).

Un essai international contrôlé randomisé de phase 2 est en cours chez les patients atteints de CAA probable, évaluant la sécurité et l'efficacité du ponezumab, un anticorps antiamyloïde monocellulaire humanisé conçu pour lier et éliminer l’Aβ vasculaire (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01821118). Le Ponezumab est un anticorps monoclonal d'IgG2a humanisé contre l'epitope C-terminal d'Aß, qui a une liaison beaucoup plus forte à Aß40 qu'avec d'autres monomères, oligomères ou fibrilles (Barrera-Ocampo et Lopera, 2016). L'administration chronique de ponezumab à des souris transgéniques a entraîné une réduction significative de l'accumulation d’Aß dans les léptomeninges et les vaisseaux cérébraux, mais aussi une réduction significative des taux d'Aβ soluble. L’administration aiguë de ponezumab aurait un effet bénéfique sur la réactivité vasculaire, même dans des vaisseaux avec une AAC sévère (Bales et al., 2016).

1.2 Les antiagrégants plaquettaires

1.2.1 L'agrégation plaquettaire

Le rôle majeur des plaquettes sanguines est d'assurer l'intégrité des vaisseaux et l'hémostase primaire, c'est à dire l'arrêt du saignement, en cas de brèche vasculaire. Les plaquettes sanguines sont de petits éléments figurés du sang, anucléés, produits à partir des mégacaryocytes de la moelle osseuse. Au contact d'une paroi vasculaire lésée, elles s'activent rapidement, changent de forme, s'étalent sur la surface en sécrétant le contenu de leurs granules de sécrétion afin de recruter d'autres plaquettes circulantes pour former un clou hémostatique, constitué de plaquettes, et de fibrine produite à leur contact.

On distingue plusieurs phases de l'agrégation plaquettaire (Figure 8) :

- L'adhérence initiale
- L'activation au contact de la paroi lésée, la sécrétion et l'amplification de l'activation
- L'agrégation des plaquettes entre elles

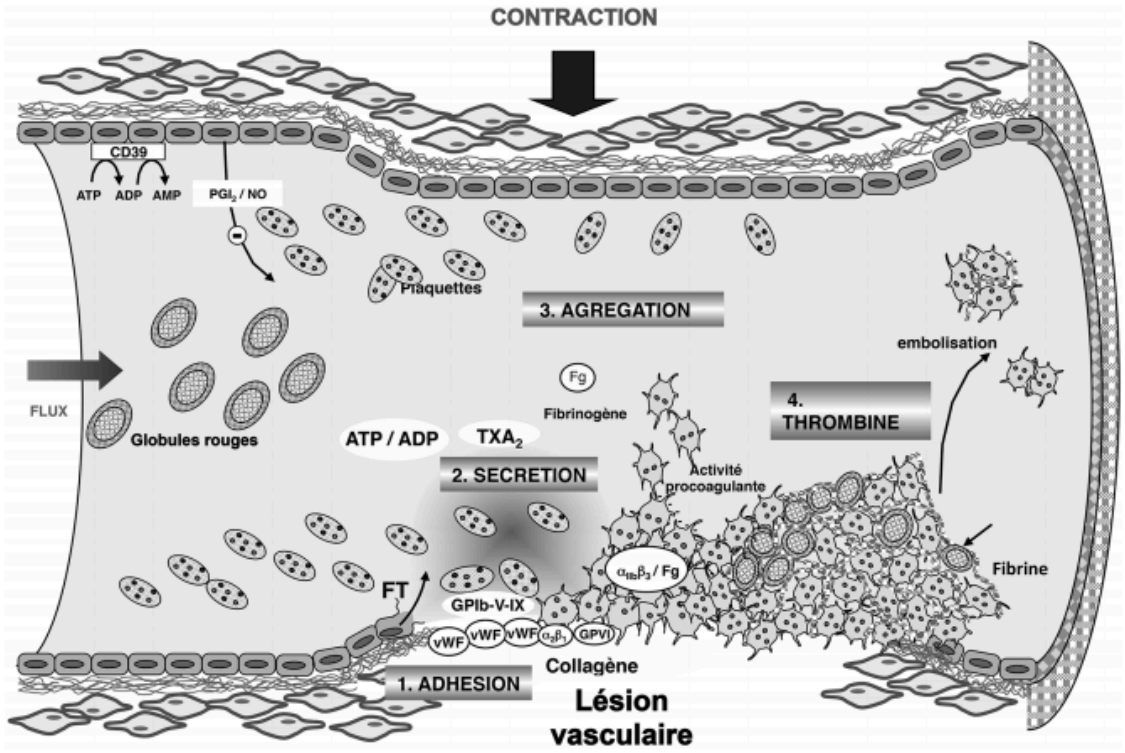


Figure 8 : Les différentes phases de l'agrégation plaquettaire (d'après Gachet, 2013)

ATP : Adénosine triphosphate, ADP : Adénosine diphosphate, TXA2 : Thromboxane A2, vWF : facteur von Willebrand, GP : glycoproteine, PG : Prostaglandine, intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$ = GPIIbIIIa

1.2.1.1 Adhérence à la paroi vasculaire lésée

Lors d'une brèche vasculaire, de nombreuses protéines du sous-endothélium ainsi que des couches plus profondes du vaisseau sont exposées au sang circulant parmi lesquelles le facteur de von Willebrand (vWF), le collagène, la fibronectine, des laminines, qui interagissent chacune avec des glycoprotéines réceptrices de la membrane des plaquettes. L'interaction initiale des plaquettes avec le substrat se fait par l'intermédiaire du facteur de von Willebrand qui fait le pont entre le complexe glycoprotéique GPIb-V-IX des plaquettes et le collagène du sous-endothélium (Ruggeri, 2007). La liaison du facteur von Willebrand déclenche une signalisation intracellulaire entrainant des changements morphologiques des plaquettes avec émission de filopodes et l'activation de glycoprotéines IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) aussi appelées intégrines $\alpha_{IIb}ß_3$ pour favoriser l'étalement et l'adhérence à la paroi lésée.

Le complexe glycoprotéique GPIb-V-IX des plaquettes possède également un site de liaison pour la thrombine qui participe à l'activation des plaquettes (Ruggeri et al., 2010). Les principales protéines de la matrice sous-endothéliale impliquées dans l'adhérence stable sont le collagène, puissant activateur des plaquettes via deux récepteurs au moins (la glycoprotéine VI, l'intégrine $\alpha_{II}ß_1$), la fibronectine via l'intégrine $\alpha_5ß_1$, les laminines via l'intégrine $\alpha_6ß_1$, et le fibrinogène adsorbé à la paroi lésée via l'intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$. (Versteeg et al., 2013) Par ailleurs, le fibrinogène soluble circulant est le ligand majeur de l'intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$, nécessaire à l'agrégation des plaquettes entre elles. L'absence de vWF, du complexe GPIb-IX-V, du fibrinogène, ou de l'intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$ provoquerait une hémorragie.

1.2.1.2 Activation par les médiateurs solubles et leurs récepteurs

Les plaquettes sont activées par un certain nombre de médiateurs solubles tels que l'adénosine 5'-diphosphate (ADP), le thromboxane A2 (TXA2), la thrombine, et la sérotonine. Ces médiateurs activent des récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques (RCPG) (Gachet, 2013). La plupart de ces médiateurs sont libérés par les plaquettes elles-mêmes, qui assurent leur activation mutuelle.

Le rôle de l'ADP secrété par les plaquettes lors de l'activation est à la fois de renforcer l'activation et de stabiliser le clou plaquettaire (Gachet, 2006). Les plaquettes possèdent 2 récepteurs à l'ADP qui sont $P2Y_1$ et $P2Y_{12}$; ce dernier dont la localisation est plus spécifique des plaquettes, est la cible de médicaments anti-plaquettaires tels que les thiénopyridines antiagrégantes (Gachet, 2008). Le rôle amplificateur des réponses plaquettaires est

principalement porté par le récepteur P2Y12 tandis que le récepteur P2Y1 régule la réactivité des plaquettes en réponse à l'ADP étant désensibilisé à la suite de sa stimulation (Baurand et al., 2005). Comme illustré Figure 9, le récepteur P2Y12 est couplé à une protéine Gi2, responsable de l'inhibition de la formation d'AMP cyclique et à ce titre, permissive de l'activation plaquettaire (Gachet, 2013), tandis que le récepteur P2Y1 est couplé à une protéine Gq, elle même couplée à la phospholipase C ß (PLCß), qui transforme le phosphatidylinositol diphosphate (PIP2) en inositol triphosphate (IP3) et diacylglycérol (DAG).

- Le DAG active la protéine kinase C qui peut permettre l'ouverture de canaux calciques et l'entrée de calcium dans la cellule
- L'IP3 est responsable, via l'activation de ses récepteurs canaux, de la mobilisation du calcium intracellulaire à partir du stock du réticulum endoplasmique.

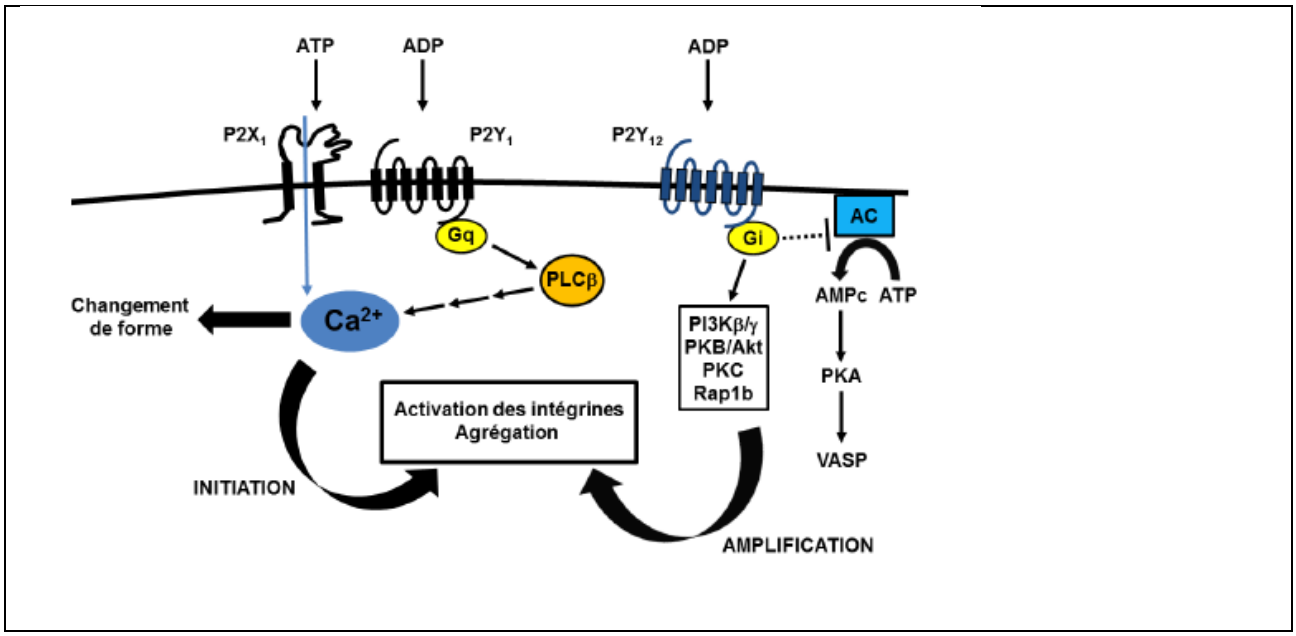


Figure 9 : Schématisation de la signalisation déclenchée par les récepteurs P2 (d'après Schaff, 2012)

AC : Adénylate cyclase, AMPc : Adénosine 3',5'-monophosphate cyclique, PK : Protéine kinase, VASP : vasodilatator-simulated phosphoprotein

Lors de l'activation des plaquettes, les phospholipides de la membrane plasmique produisent des seconds messagers intracellulaires ainsi qu'un agoniste secondaire, le thromboxane A2. Ce dernier est un métabolite de l'acide arachidonique, qui lors de l'activation des plaquettes est clivé par la phospholipase A2 puis soumis à l'action de la cyclo-oxygénase de type 1 (COX-1). Le thromboxane A2 est à la fois un activateur des plaquettes et un puissant vasoconstricteur. Il se lie aux récepteurs membranaires TP couplés aux protéines Gq et G_{12}/G_{13},

responsables de la mobilisation du calcium intracellulaire via IP3, et de l'activation de petites protéines G, telle que la GTPase RhoA, à l'origine des phénomènes contractiles des plaquettes (Félétou et al., 2010). L'acide acétylsalicylique bloque la synthèse du thromboxane A2 en inhibant la COX-1.

La thrombine est l'activateur le plus puissant des plaquettes sanguines. Deux récepteurs couplés aux protéines G sont impliqués dans l'activation des plaquettes par la thrombine : les récepteurs PAR1 et PAR4 (Protease Activated Receptor) (Coughlin, 2005). Ces deux récepteurs sont couplés aux protéines Gq et $G_{12/13}$. L'activation des plaquettes par la thrombine ou par les peptides activateurs des PARs induit la dégranulation plaquettaire et la libération d'ADP, et donc la stimulation de la voie Gi via l'activation du récepteur $P2Y_{12}$.

1.2.1.3 L'agrégation des plaquettes entre elles

Les mécanismes d'agrégation des plaquettes sont illustrés par la Figure 10.

L'intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$, glycoprotéine appelée GPIIb-IIIa, joue un rôle central dans l'agrégation plaquettaire en modifiant sa conformation d'une forme inactive de basse affinité à une forme de haute affinité pour ses ligands (le fibrinogène plasmatique et le facteur von Willebrand), permettant l'agrégation des plaquettes entre elles (Coller et Shattil, 2008).

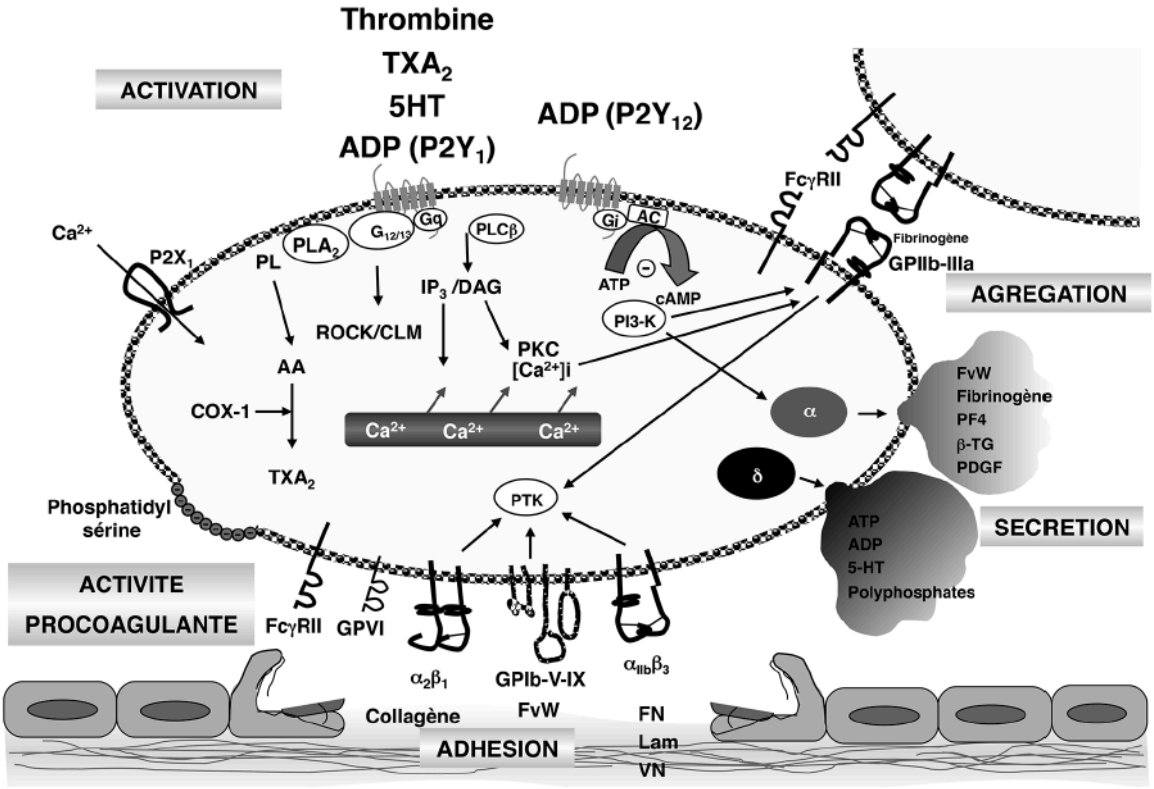


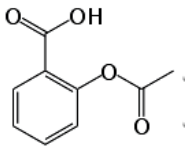
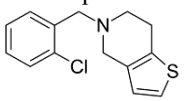
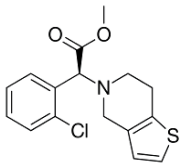
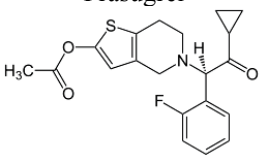
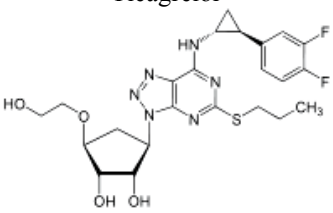
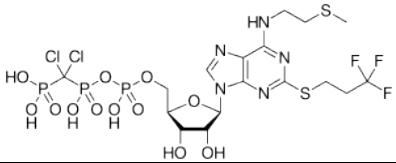
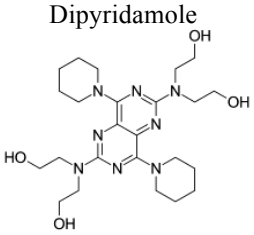
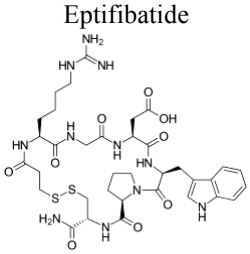
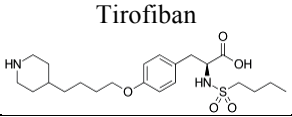
Figure 10 : Mécanismes moléculaires de l'agrégation plaquettaire (d'après Gachet, 2013)

TXA2 : Thromboxane A2, AMP : Adénosine monophosphate, ADP : Adénosine diphosphate, vWF : facteur von Willebrand, GP : glycoproteine, intégrine $\alpha_{IIb}ß_3$ = GPIIbIIIa, PL : phospholipase C, IP3 : inositol triphosphate, DAG : Diacylglycérol, PKC : protéine kinase C, COX : cyclo-oxygénase

1.2.2 Les Différents antiagrégants plaquettaires commercialisés en France

L'aspirine a été le premier agent AAP utilisé, et continue de jouer un rôle prédominant dans le traitement de pathologies vasculaires. Toutefois, la résistance à ce traitement chez certains patients, ainsi que sa toxicité gastro-intestinale a contribué à la recherche d'agents AAP plus puissants et plus spécifiques. Il existe désormais de nombreux traitements AAP ayant des mécanismes d'actions différents, et par conséquent des effets indésirables différents. Les effets indésirables, en particulier les micro-saignements constituent un facteur important dans la stratégie thérapeutique, concernant le choix de l'AAP utilisé et éventuellement son association. Le Tableau 2 regroupe les différentes familles d'AAP selon leur mécanisme d'action, et répertorie les différentes molécules, ainsi que leurs différents dosages.

Tableau 2 : Différents antiagrégants plaquettaires

Mécanisme d'action	Formule chimique et DCI	Nom commercial Français
Inhibiteur irréversible de la COX1	acide acétylsalicylique 	**Voie orale :** Kardegic® : 75, 160, 300 mg Aspegic® 100 mg, 250 mg Aspirine UPSA® 325 mg Aspirine protect® 300 mg **Injectable** Kardegic® : 500 mg/5 ml
Antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP : Thienopyridines (pro-médicaments)	Ticlopidine 	**Voie orale :** Ticlid® : 250mg
	Clopidogrel 	**Voie orale :** Plavix® : 75 mg ou 300 mg
	Prasugrel 	**Voie orale :** Efient® : 10 mg
Antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP (molécule directement active)	Ticagrelor 	**Voie orale :** Brilique® : 90mg
Antagonistes du récepteur P2Y12 de l'ADP	Cangrelor 	**Injectable :** Kengrexal® 50 mg/10 ml
Inhibiteur de phosphodiesterases : Cyclopentyltriazolopyrimidine	Dipyridamole 	**Voie orale :** Clerdium® : 150 mg Persantine® : 75 mg **Injectable :** Persantine® : 10 mg/2 ml
Antagoniste du récepteur GPIIbIIIa : Fragment Fab (Ac monoclonal)	Abciximab	**Injectable :** Reopro® : 10 mg/5 ml
Antagoniste du récepteur GPIIbIIIa : Heptapeptide cyclique synthétique	Eptifibatide 	**Injectable :** Integrelin® : 20 mg/10 ml 75 mg/100 ml
Antagoniste non peptidique du récepteur GPIIbIIIa	Tirofiban 	**Injectable :** Agrastat® : 50, ou 250 µg/ml

1.2.3 Mécanisme d'action des antiagrégants plaquettaires

1.2.3.1 Inhibiteurs de la cyclo oxygénase 1 plaquettaire

L'acide acétylsalicylique ou aspirine entraine une inhibition irréversible de la cyclo-oxygénase 1 (COX1) par acétylation. La COX1 est une enzyme permettant le métabolisme de l'acide arachidonique en prostaglandines H2 et G2, elles mêmes à l'origine de la synthèse de :

- thromboxane A2 au niveau plaquettaire (puissant agent thrombotique et vasoconstricteur, via l'augmentation du calcium intracellulaire et l'activation de petites protéines G, à l'origine des phénomènes contractiles des plaquettes)
- prostacycline par les cellules endothéliales vasculaires (antiagrégant à action vasodilatatrice) (Figure 11) (Maclouf et Bellucci, 1986).

Au niveau des plaquettes, cette inhibition bloque la synthèse de thromboxane A2 et inhibe ainsi une des voies de l'agrégation plaquettaire.

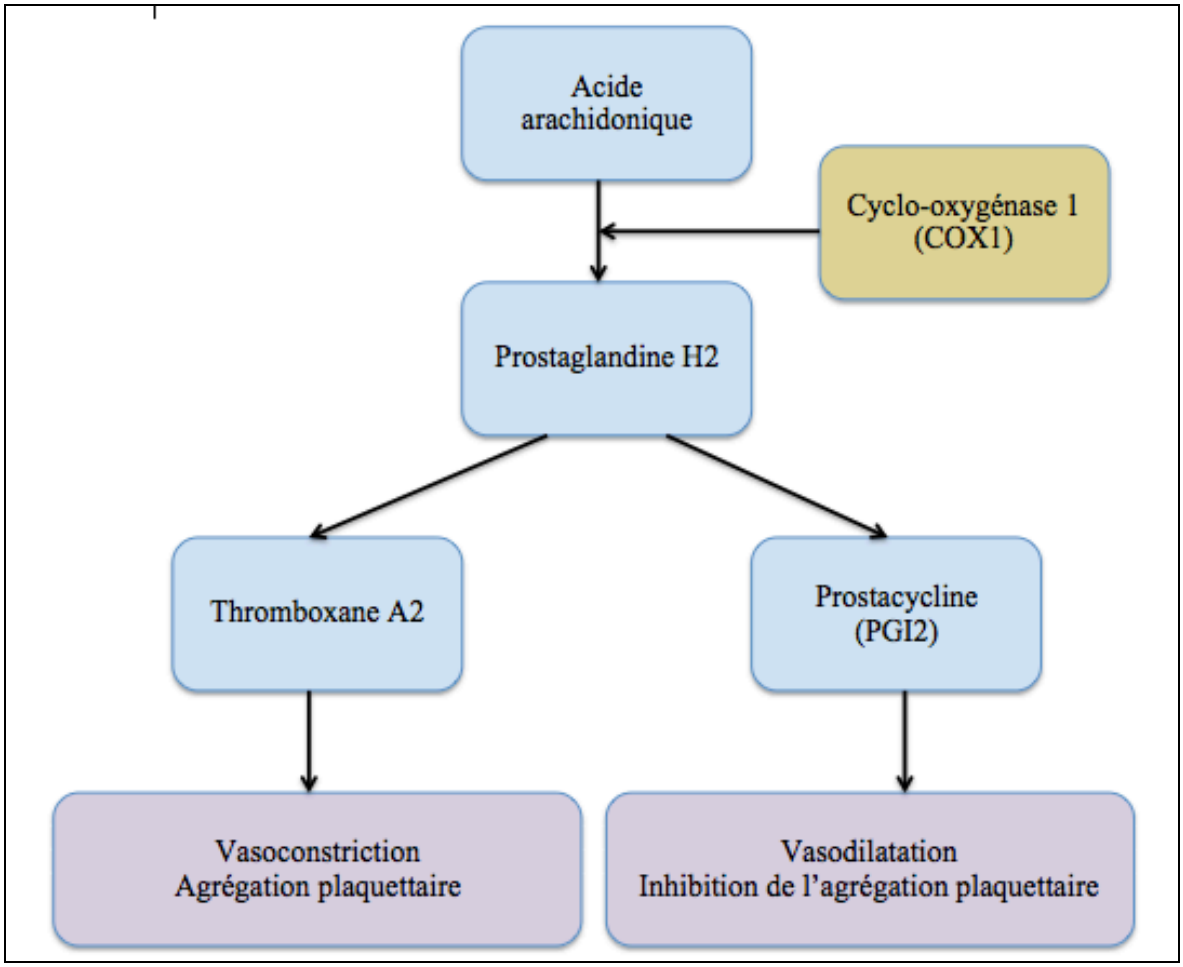


Figure 11 : Rôle de la cyclo-oxygénase 1 dans l'agrégation plaquettaire

Les plaquettes étant dépourvues de noyau, elles ne peuvent pas synthétiser de nouveau la cyclo-oxygénase. L'effet persistera pendant un temps égal à la durée de vie des plaquettes qui est de 8 +/- 2 jours en moyenne. Après une dose unique d'aspirine, l'activité COX des plaquettes se rétablit de ≈ 10% par jour en fonction du renouvellement des plaquettes (Burch et al., 1978).

L'aspirine est rapidement absorbée dans le tractus gastro-intestinal supérieur (GI) et entraîne une inhibition mesurable de la fonction plaquettaire en 60 minutes (Patrono et al., 2004). L'aspirine subit un très intense métabolisme au premier passage hépatique. Elle est hydrolysée au niveau du sang et des tissus par les estérases en acide salicylique (inhibiteur lui-même mais de manière réversible de la COX 1) et acide acétique. L'agrégation irréversible des plaquettes s'effectue ainsi uniquement lors de son passage dans la circulation porte. Comme cette inhibition est irréversible et comme les plaquettes ne peuvent synthétiser à nouveau la cyclo-oxygénase, l'administration répétée de ces faibles doses d'aspirine va induire une inhibition cumulée de l'agrégation plaquettaire par addition lors de chaque passage des plaquettes au contact de l'aspirine dans la circulation porte (Awtry et Loscalzo, 2000). Au bout de quelques jours l'inhibition de l'agrégation plaquettaire est complète et sélective, avec une inhibition minimale de la synthèse des prostaglandines dans les tissus périphériques et notamment les artères, préservant ainsi en théorie la synthèse de la prostacycline, prostanglandine vasorelaxante et inhibitrice de l'agrégation plaquettaire. L'effet antithrombotique maximal de l'aspirine est atteint avec une dose quotidienne de 75-100 mg. Les doses plus élevées ne semblent pas être plus efficaces mais peuvent augmenter le risque hémorragique et les effets indésirables gastrointestinaux (gastrite, douleurs abdominales, hémorragies digestives), l'inhibition de la cyclo-oxygénase n'étant plus sélective de la cyclo-oxygénase plaquettaire à ces doses (Patrono et al., 2004 ; Campbell et al., 2007 ; chups.jussieu, 2006).

1.2.3.2 Inhibiteurs de la voie de l'adenosine diphosphate ou ADP

Les Thienopyridines inhibent de façon irréversible la fixation de l'adénosine diphosphate (ADP) sur son récepteur plaquettaire $P2Y_{12}$, empêchant l'activation du complexe GPIIb-IIIa. (Gachet, 2008). Leur forme active se lie de manière covalente au récepteur P2Y12 via une liaison disulfure. L'inhibition irréversible de l'agrégation plaquettaire expose à un risque hémorragique plus élevé, notamment pour les patients subissant une opération chirurgicale (Jayakumar et al., 2016)

La ticlopidine, le clopidogrel, et le prasugrel sont des pro-médicaments, nécessitant leur transformation en métabolites actifs. Ils ont donc l'inconvénient d'avoir une action différée. La ticlopidine (première molécule antagoniste du récepteur P2Y12) a une durée d'action de 4 à 6 jours. Cette molécule est à l'origine d'une toxicité hématologique (Thachil, 2016). Le clopidogrel (2ème génération de thienopyridine) est métabolisé par oxydation au niveau du cytochrome P450 2C19 majoritairement, et à un moindre degré par les cytochromes 1A2, 2B6, 2C9 et 3A4 (Sangkuhl et Al., 2010). La durée d'activation du clopidogrel en son métabolite actif, est de 2 à 8 heures (Thachil, 2016). Elle est soumise à une grande variabilité individuelle (Jayakumar et al., 2016). Le clopidogrel peut être utilisé seul ou en association avec l'acide acétylsalicylique (Duoplavin® : Clopidogrel 75 mg + Acide acetylsalicylique 75 mg). Le prasugrel (3eme génération de thiénopyridine) est plus rapidement transformé en son métabolite actif (30 minutes à 4 heures), par l'intermédiaire des cytochromes P450 3A4 et 2B6 ainsi que les cytochromes 2C9 et 2C19 (Thachil, 2016). Il produit une inhibition de l'agrégation plaquettaire plus rapide, plus puissante, et plus constante que le clopidogrel ou la ticlopidine (Brandt et al., 2007 ; Wallentin et al., 2008).

Le ticagrelor est directement actif en se liant au récepteur de manière réversible. Il a une durée de vie plus courte et une action plus rapide que le clopidogrel (concentration maximale 1h30 après la prise), ce qui est avantageux dans les cas nécessitant l'interruption rapide de l'effet AAP (ex : hémorragie, intervention chirurgicale) (Jayakumar et al., 2016). Il inhibe de manière sélective et puissante la signalisation du récepteur plaquettaire de l'ADP : P2Y12. Il n'interagit pas avec le site de fixation de l'ADP lui-même mais son interaction avec le récepteur plaquettaire de l'ADP-P2Y12 empêche la transduction du signal et l'agrégation plaquettaire (Wallentin, 2009). Il induit une inhibition plus forte de l'agrégation plaquettaire que le clopidogrel, mais aussi un risque hémorragique plus élevé (Storey et al., 2010 ; Gurbel et al., 2010). L'utilisation de ticagrelor doit être évité chez les patients présentant des troubles du rythme cardiaque, des pathologies pulmonaires, ou une hyperuricémie. Il convient également d'éviter ce traitement

chez les patients traités par d'autres médicaments interagissant ave le cytochrome 3A4 (Thachil, 2016).

Tous les antagonistes du récepteur P2Y12 sont administrés par voie orale et ne peuvent donc pas être utilisés en cas de perte de conscience ou de vomissements répétés (Thachil, 2016). Le cangrelor est une molécule injectable qui se lie de manière réversible au récepteur P2Y12, et atteint une concentration efficace en quelques minutes. Son délai d'action est rapide (30 à 60 minutes) et l'effet antiagrégant est rapidement réversible du fait de sa demi-vie est très courte (5 minutes) (Franchi et Angiolillo, 2015 ; Wiviott et Steg, 2015). Le cangrelor est intéressant dans les situations nécessitant un effet anti-thrombotique en urgence.

Le dipyridamole est une cyclopentyltriazolopyrimidine, structurellement différente des thiénopyridines et analogue de l'ADP (Jayakumar et al., 2016). Il provoque une augmentation du taux d'AMPc dans les plaquettes par plusieurs mécanismes dont l'inhibition de la phosphodiesterase et l'inhibition de la capture d'adénosine par les plaquettes, les cellules endothéliales, et les hématies (Gresele et al., 2011). L'AMPc et le GMPc sont capables de bloquer de nombreux aspects de l'activation plaquettaire. Les protéines kinases A ou G activées phosphorylent des protéines qui interfèrent alors avec l'activation des récepteurs couplés aux protéines G, avec les voies de signalisation impliquées dans la mobilisation du calcium intracellulaire ou avec le remodelage du cytosquelette ; il en résulte une perturbation de l'adhésion plaquettaire et de la libération des granules. L'absorption par voie orale du dipyridamole nécessite un faible pH (Eisert, 2012). Le dipyridamole combiné à une faible dose d'aspirine est une thérapie approuvée pour la réduction des AVC, bien que le bénéfice dans la prévention de l'AVC ischémique ne soit pas clairement établi par rapport à la monothérapie par aspirine ou clopidogrel, et que le risque hémorragique soit supérieur (Allan et Brett, 2008). Une association de dipyridamole 200 mg et d'aspirine 25 mg est commercialisée sous le nom d'Asasantine®, mise sur le marché avec l'indication de prévention secondaire des accidents ischémiques cérébraux. En raison de ses propriétés vasodilatatrices, le dipyridamole peut provoquer une hypotension, il convient donc de surveiller la tension artérielle et d'éviter l'association avec un anti-hypertenseur, ou d'adapter sa posologie (Gresele et al., 2011 ; Eisert, 2012). Il peut aussi aggraver une myasthénie grave en interagissant avec les inhibiteurs de la cholinestérase (Thachil, 2016).

1.2.3.3 Antagonistes des récepteurs GPIIbIIIa du fibrinogène sur les plaquettes

L'efficacité de l'aspirine et du clopidogrel peut être limitée selon les médiateurs présents dans l'environnement local où se produit la thrombose. Par conséquent, les agents pharmacologiques qui bloquent directement les récepteurs GPIIb/IIIa du fibrinogène sur les plaquettes peuvent être plus efficaces pour inhiber l'agrégation plaquettaire.

Le premier antagoniste commercialisé a été l'abciximab, fragment Fab de l'anticorps monoclonal. C'est un anticorps monoclonal qui se lie au récepteur GPIIb/IIIa de la membrane plasmique des plaquettes avec une affinité élevée, inhibant la fixation sur les plaquettes du fibrinogène et du facteur tissulaire (Steiner et al., 2003). Il bloque ainsi la dernière étape essentielle de l'agrégation plaquettaire. Son effet persiste après l'arrêt de la perfusion. Une étude a rapporté qu'avec un bolus de 0,25 mg / kg, suivie d'une perfusion continue de 0,125 mg / kg par minute pendant 12 h, plus de 80 % des récepteurs GP IIb/IIIa sont bloqués (Ibbotson et al., 2003). L'abciximab a une demi-vie plasmatique initiale courte (inférieure à 10 min), puis une demi-vie de seconde phase d'environ 30 min, mais en raison de sa forte affinité pour les récepteurs plaquettaires, elle peut encore saturer certains récepteurs pendant des semaines, ce qui contribue à son effet antiplaquettaire prolongé (environ 24 heures après arrêt de la perfusion), ce qui constitue un inconvénient lorsque l'effet doit être interrompu rapidement (Ibbotson et al., 2003). L'abciximab nécessite des ajustements de dose dans l'insuffisance rénale (Muñiz-Lozano et al., 2013).

Le tirofiban est un antagoniste réversible non peptidique du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. Sa demi vie plasmatique est de 2 heures, et la demi-vie de la forme liée aux plaquettes n'est que de quelques secondes. Son effet se dissipe dans les 4 à 8 heures suivant l'arrêt de la perfusion (Jayakumar et al., 2016).

L'eptifibatide est un heptapeptide cyclique synthétique, agissant comme inhibiteur du récepteur de la glycoprotéine IIb/IIIa. Il inhibe l'agrégation plaquettaire d'une manière dose-dépendante et rapidement réversible. Sa demi-vie est d'environ 2h30. Comme pour le tirofiban, son effet se dissipe dans les 4 à 8 heures suivant l'arrêt de la perfusion (Hamilton, 2009).

1.2.4 Effets cliniques des antiagrégants plaquettaires

Les AAP sont utilisés pour réduire le phénomène d'agrégation plaquettaire et ainsi éviter le risque d'AVC ischémique, d'accident ischémique transitoire, ou d'IM. Ils peuvent être prescrits en prévention primaire lorsqu'il existe des facteurs de risque vasculaire. L'étude SALT, portant sur 1360 patients, a montré une diminution de 20 % du risque d'AVC ischémique par l'aspirine 75 mg vs. Placebo, en prévention primaire de l'AVC (The SALT collaborative group., 1991).

Le risque de récidive d'AVC est élevé avec un taux de 10 à 20% dans les trois mois, la plupart des récidives survenant dans les 48 heures (Johnston et al., 2000 ; Coull et al., 2004). Les traitements par AAP jouent un rôle clé dans la prévention des récidives d'AVC. Le Tableau 3 regroupe différentes études concernant l'efficacité des AAP en prévention secondaire de l'AVC. L'aspirine et le clopidogrel ont prouvé leur efficacité sur la réduction du risque d'AVC, aucun n'ayant montré de supériorité par rapport à l'autre (CAPRIE Steering Committee, 1996). L'utilisation conjointe de deux AAP agissant sur des étapes différentes de l'agrégation plaquettaire pourrait avoir une action synergique. L'association Aspirine + Dipyridamole semble avoir une meilleure efficacité que l'aspirine seul ou le dipyridamole seul (Diener et al., 1996), mais n'a pas montré de supériorité sur le clopidogrel (Allan et Brett, 2008). L'association aspirine + clopidogrel est efficace en phase aigue de l'AVC (24-72h) (Wang et al., 2013), mais ne présente pas d'intérêt au long cours et expose à un risque hémorragique plus élevé (Diener et al., 2004).

Tableau 3 : Etudes concernant l'efficacité des AAP en prévention secondaire de l'AVC

Etude	Groupes	Réduction du risque de récidive d'AVC	Remarque
SALT (1991) n = 1360 (The SALT collaborative group., 1991)	Aspirine 75 mg / Placebo	18 %	Hémorragies plus fréquentes dans le groupe traité par aspirine ($p < 0,04$)
Meta-analyse : Antithrombotic trialists' collaboration (2009) n = 17 000 (Collaboration, 2009)	Aspirine (75 à 500 mg) / Placebo	19 %	Augmentation des hémorragies gastro - intestinales et extracrâniennes avec l'aspirine (0,10 % vs 0,07 % par an, $p <0,0001$
CAPRIE (1996) n = 19 185 (CAPRIE Steering Committee, 1996)	Clopidogrel 75 mg / Aspirine 325 mg	NS	
ESPS 2 (1996) n = 6602 (Diener et al., 1996)	Aspirine (50 mg) / Placebo	18 %	- Céphalées avec dipyridamole > aspirine - Troubles gastro-intestinaux avec aspirine > dipyridamole
	Dipyridamole (400 mg) / Placebo	16 %	
	Aspirine (50 mg) + Dipyridamole (400 mg) / Placebo	37%	
PROFESS (2008) n = 20 332 (Allan et Brett, 2008)	Aspirine (25 mg) + Dipyridamole (200 mg) / Clopidogrel (75 mg)	NS	

Etude	Groupes	Réduction du risque de récidive d'AVC	Augmentation Risque hémorragique
Double agrégation en phase aigue (initiée dans les 24-72h après le premier épisode. Durée 3 mois			
CHANCE (2013) n = 41 561 (Wang et al., 2013)	Clopidogrel (300 mg pendant 21 jours puis 75 mg) + Aspirine (75 mg) / Clopidogrel (300 mg pendant 21 jours puis 75 mg) + Placebo	32%	NS
Double agrégation au long cours (au dela de 3 mois)			
MATCH (2004) n = 7599 (Diener et al., 2004)	Aspirine (75 mg) + Clopidogrel (75 mg) / Clopidogrel (75 mg) + Placebo	NS	Augmentation de 1,3 % du risque hémorragique avec l'association Aspirine + clopidogrel

1.2.5 Antiagrégants plaquettaires et Angiopathie amyloïde cérébrale

Une seule étude s'est intéressée au rôle des AAP dans une population de patients présentant exclusivement une AAC probable ou possible (Biffi et al., 2010). Cette étude prospective a inclus 104 patients âgés de plus de 55 ans (âge moyen : 72,5 ± 8,2 ans), ayant présenté une hémorragie cérébrale lobaire primaire. Les auteurs ont montré que le risque de récurrence d'hémorragie intracérébrale (HIC) lobaire était augmenté par :

- le traitement par AAP (RR : 9,95 ; IC95% : 1,4-15,6) (*p=0,005*)
- la localisation lobaire de l'hémorragie inaugurale (RR : 4,80 ; IC95% : 1,4-15,6) (*p=0,021*)
- la présence de plus de 2 micro-saignements : 2 à 4 avec RR : 2,93 (*p=0,041*) et > 5 avec RR : 4,12 (*p=0,001*)

La présence de micro-saignements était associée à un taux élevé de récurrence d'HIC lobaire chez les patients traités par AAP :

- 1 micro-saignement (RR : 3,2 ; *p=0,004*)
- 2 à 4 micro-saignements (RR : 4,3 ; *p=0,37*)
- > 5 micro-saignements (RR : 5,3 ; *p=0,048*)

Aucune différence significative n'a été observée concernant le taux de récidive entre les patients traités par statine ou warfarine, et les patients non traités.

Les autres études concernant le rôle des traitements par AAP ne concernent pas uniquement des patients présentant une AAC, mais apportent des informations intéressantes concernant le risque hémorragique (Tableau 4) et les micro-saignements (Tableau 5). Ainsi, le traitement par AAP augmenterait :

- la fréquence des AVC hémorragiques (He et al., 1998), en particulier les AVC hémorragiques de localisation lobaire (Wong et al., 2000)
- le volume de l'hématome (Romero López et al., 2012)
- la fréquence des micro-saignements, en particulier de localisation lobaire (Vernooij et al., 2009), chez les patients ayant un antécédent d'AVC hémorragique (Wong et al., 2003 ; Gregoire et al., 2010), mais pas forcément en cas d'antécédent d'AVC ischémique (Naka et al., 2013).

Les micro-saignements lobaires étant associés à l'AAC, le risque d'hémorragie cérébrale est plus élevé et les AAP devraient donc être évités (Wilson et Werring, 2017).

Il n'y aurait pas de différence entre les patients traités par AAP et les patients non traités concernant :

- la récidive d'hémorragie (Viswanathan et al., 2006), sauf en présence de micro-saignements qui favorisent la récidive d'hémorragie (Wong et al., 2003)
- l'évolution du volume de l'hématome (Toyoda et al., 2009 ; Moussouttas et al., 2010).

Le risque hémorragique serait similaire entre l'aspirine et les thienopyridines (Hankey et al., 2000). En revanche, l'augmentation de la dose d'AAP conduirait à un risque plus élevé d'hémorragie intracérébrale (HIC) (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002).

Les recommandations ANSM préconisent que « La décision de mise en place d'un traitement par AAP doit prendre en compte le rapport bénéfice risque entre la diminution du risque d'évènements ischémiques et l'augmentation du risque d'évènements hémorragiques. Après la survenue d'une hémorragie cérébrale, le traitement antiplaquettaire peut être réintroduit seulement si le risque ischémique est estimé comme étant supérieur au risque de récidive hémorragique après contrôle des facteurs de risque modifiables (ex : hypertension artérielle) » (ANSM, 2012).

Tableau 4 : Etudes concernant le rôle des AAP dans l'AVC hémorragique

Etude	Caractéristiques de l'étude	Objectif	Résultats
(He et al., 1998)	Méta-analyse (16 essais avec 55462 participants, 108 cas d'AVC hémorragique). Dose moyenne d'aspirine = 273 mg / j Durée moyenne du traitement = 37 mois.	Déterminer si un traitement par AAP augmente le risque d'AVC hémorragique	RR = 1,84 (IC95%=1,24-2,74) soit une augmentation de 0,4 évènements pour 1000 personnes/an (p<0,001)
(Wong et al., 2000)	Etude rétrospective n = 1193 patients avec hémorragie cérébrale 58 traités par aspirine 116 patients témoins	Identifier les caractéristiques cliniques et radiologiques d'une HIC chez des patients traités par aspirine	Hématomes lobaires = 32,8% (groupe aspirine) vs. 10,3% (groupe témoin) (p = 0,002)
(Hankey et al., 2000)07/05/y 21:48	Méta-analyse (4 essais) n = 22 656 patients avec AVC ischémique (n=9840), IM (n=6302) ou maladie artérielle périphérique (n=6514) Durée de suivi de 1 à 3 ans	Déterminer si le risque d'hémorragie cérébrale est le même entre l'aspirine et les thienopyridines (ticlopidine, clopidogrel)	Risque d'HIC = 0,3% (thienopyridines) vs. 0,4% (aspirine) (RR : 0,82 ; IC95% : 0,53-1,27)
(Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002)	Méta-analyse (287 études) n = 135 000 patients avec AVC, traités ou non par AAP	Déterminer les effets de la thérapie antiplaquettaire chez les patients à haut risque d'événements vasculaires	Risque d'HIC = 0,3% (aspirine de 100 à 325mg/j) (IC95% = 0,2%-0,4%) 1,1% (aspirine > 325mg/j) (IC95% = 0,7%-1,5%)
(Viswanathan et al., 2006)	Etude prospective n = 207 patients avec HIC primaire	Déterminer si un traitement par AAP augmente le risque de récidive d'HIC	Pas d'augmentation du risque (RR : 0,8, IC95% : 0,3 à 2,3) (*p = 0,73)* Mais récidive = 22% (HIC lobaire) vs. 4% (HIC profonde) (*p = 0,007)*
(Toyoda et al., 2009)	Etude rétrospective n = 1006 patients avec HIC dont 180 sous AAP	Déterminer si le traitement par AAP affecte les caractéristiques de l'hématome	Pas d'augmentation du risque d'élargissement de l'hématome dans les 24 h (RR : 1,92 ; IC95% : 1,10-3,34)
(Moussouttas et al., 2010)	Etude rétrospective n = 70 patients avec HIC, dont 17 sous AAP	Déterminer si l'utilisation d'AAP entraine une plus grande expansion de l'hématome	Augmentation non significative du volume de l'hématome chez les patients traités par AAP (7,7 ml vs. 5,5 ml)
(Romero López et al., 2012)	Etude rétrospective n = 162 patients avec HIC lobaire	Comparaison du volume de l'hématome entre des patients traités par AAP et des patients non traités.	Volume = 41,5cm^3 (avec AAP) vs. 27,8cm^3 (ni AAP ni anticoagulants) *p<0,001*

Tableau 5 : Etudes concernant la relation entre les AAP et les micro-saignements

Etude	Caractéristiques de l'étude	Objectif	Résultats
(Wong et al., 2003)	n = 42 patients traités par AAP dont 21 avec HIC	Déterminer si les micro-saignements sont un facteur de risque d'hémorragie cérébrale associée aux AAP	Micro-saignements plus fréquents (19 vs. 7, p <0,001) plus nombreux (13,3 vs 0,4, p <0,001) HIC vs. témoin.
(Meike W. et al., 2009)	n = 1062 patients > 60 ans avec IRM cérébrale entre le 15/08/2005 et le 22/11/2006	Etudier la relation entre le traitement par AAP et la présence de micro-saignements, en particulier lobaires	Micro-saignements plus fréquents chez les patients traités par AAP (RR : 1,71; IC95% : 1,21 à 2,41)
(Gregoire et al., 2010)	Etude prospective n = 1017 patients avec antécédent d'HIC et/ou traités par AAP	Déterminer si le traitement par AAP augmente le nombre de micro-saignements. Déterminer si les micro-saignements sont un facteur de risque d'HIC liée au traitement par AAP.	Si HIC : - fréquence des micro-saignements plus élevée ; 81% (avec AAP) vs. 45% (sans AAP) *(p=0,03)* - fréquence des micro-saignements lobaires plus élevée ; 69% (AAP) vs. 33% (sans AAP) *(p=0,032)* Si AAP : fréquence des micro-saignements plus élevée 81% (avec HIC) vs. 32% (sans HIC) *(p<0,004)*
(Naka et al., 2013)	n = 1914 patients avec AVC hémorragique (n=412) ou ischémique (n=1502)	Déterminer le lien entre les micro-saignements et un traitement par AAP spécifique	Micro-saignements plus fréquents chez les patients traités par AAP ayant présenté un AVC hémorragique (RR : 2,42 ; IC95% : 1,24-4,73) *(p=0,0099)* mais pas chez les patients ayant présenté un AVC ischémique. Pour l'aspirine (RR : 2,16 ; IC95% : 1,05-4,44) (p=0,04) mais pas pour le Clopidogrel, Ticlopidine, Cilostazol

1.3 Les Statines

1.3.1 Dyslipidémies et traitements

1.3.1.1 Dyslipidémies

La dyslipidémie joue un rôle important dans l'augmentation du risque vasculaire. En effet, les dyslipidémies exposent à un risque majeur d'athérosclérose, pouvant être à l'origine d'accidents thrombotiques aigüs (AVC ischémique, infarctus du myocarde, artériopathie oblitérante des membres inférieurs). Sa prise en charge est donc indispensable.

Les lipides circulants sont représentés essentiellement par le cholestérol (libre et estérifié), les triglycérides, les phospholipides et les acides gras libres. Dans le plasma, ils circulent sous forme de complexes : les lipoprotéines. Les lipoprotéines jouent un rôle central dans le développement de l'athérosclérose, qui résulte d'un dysfonctionnement endothélial, d'une perturbation du métabolisme des lipoprotéines, et de l'activation des macrophages à l'origine d'une réaction inflammatoire. On distingue 4 classes principales (Delvalee, 2012) :

- Les chylomicrons transportent les graisses exogènes d'origine alimentaire absorbées au niveau intestinal : triglycérides, cholestérol, phospholipides et vitamines liposolubles. Leur dégradation par la lipoprotéine lipase produit des remnants de chylomicrons qui seront éliminés essentiellement par le foie, et des acides gras libres, substrat énergétique au niveau cellulaire.
- Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein) transportent les triglycérides endogènes d'origine hépatique. Leur catabolisme est assuré par la lipoprotéine lipase. Ils se transforment en IDL (Intermediate Density Lipoprotein) et en LDL.
- Les LDL (Low Density Lipoprotein) sont riches en cholestérol et assurent son transport du foie vers les cellules périphériques ainsi que celui des phospholipides et vitamines liposolubles. Elles ont un rôle athérogène lorsqu'elles sont en excès ou petites et denses ; dans ces cas, leur oxydation puis leur non reconnaissance par leur récepteur est responsable de leur accumulation au niveau des macrophages des parois artérielles, conduisant à la formation progressive d'une plaque d'athérome.
- Les HDL (High Density Lipoprotein) transportent le cholestérol de la périphérie vers le foie où il est métabolisé. Elles ont un rôle anti-athérogène. Le foie est le seul organe capable d'éliminer le cholestérol dans la bile ou comme composant des membranes cellulaires.

Les dyslipidémies sont définies comme une anomalie du métabolisme des lipides conduisant à une élévation durable des triglycérides et/ou du cholestérol total sanguins. On distingue :

- les dyslipidémies primaires, dues à une absence d'enzyme de dégradation des lipoprotéines, ou à un dysfonctionnement de leurs récepteurs. Une classification des dyslipidémies primaires a été établie par Fredrickson en 1965 (Fredrickson, 1965) (Tableau 6).
- les dyslipidémies secondaires à une pathologie (diabète, obésité, tabagisme, alcoolisme, atteintes rénales, hypothyroïdie) ou à un traitement médicamenteux (oestrogènes, ß-bloquants, cyclosporine, anti-protéases, diurétiques, cortico-stéroides, rétinoïdes)

Tableau 6 : Classification des dyslipidémies selon Fredrickson (D'après Avignon et Barbe, 2001)

Phénotype	Lipoprotéines élevées	Cholestérol plasmatique	Triglycérides plasmatiques	Athérogénicité	% des hyperlipidémies
I	Chylomicrons	Normal	+++	-	<1%
IIa	LDL	++	Normal	++	10%
IIb	LDL+VLDL	++	+	++	40%
III	IDL	++	++	++	<1%
IV	VLDL	Normal/ +	+	+	45%
V	VLDL+ Chylomicrons	+/ ++	+++	+	5%

1.3.1.2 Traitements

Un taux élevé de cholestérol sérique augmente le risque de développer une maladie vasculaire (de la Sierra et al., 2015). Lorsque les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas à faire diminuer le taux de cholestérol, un traitement médicamenteux est mis en place. Il existe différents traitements pour lutter contre les hyperlipidémies :

1) Les statines (simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine, rosuvastatine) qui inhibent de façon compétitive la principale enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol. Elles sont à l'origine d'une réduction du cholestérol total de 30%, du LDL-cholestérol de 10 à 50% et des TG de 10% (Law et al., 2003). La diminution de la synthèse de cholestérol se traduit par l'activation des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes de type α (PPAR α), à l'origine de l'augmentation de la

synthèse de particules HDL, conduisant à une élévation faible du HDL cholestérol (<10%). Elles peuvent être à l'origine de troubles digestifs, mais surtout de l'augmentation des créatines phosphokinases (CPK) provoquant des myopathies avec myalgies, voire un risque de rhabdomyolyse (Vital Durand et Le Jeunne, 2017).

2) Les fibrates (gemfibrozil, fenofibrate, bezafibrate, ciprofibrate), agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes de type α (PPAR α), diminuent la synthèse des TG de 30 à 50%. Ils diminuent le cholestérol total et le LDL-cholestérol de 5 à 10% en inhibant à 50% l'activité de l'HMG-CoA-réductase et en augmentant la synthèse des récepteurs aux LDL. Ils augmentent la synthèse de HDL-cholestérol de 2 à 20% (Barter et Rye, 2006, Goldenberg et al., 2008). Comme les statines, les fibrates sont largement utilisés pour réduire le risque d'infarctus du myocarde et d'AVC (Barter et Rye, 2006) . Les effets indésirables sont assez rares (céphalées, vertiges, lithiase biliaire, crampes musculaires, prise de poids) mais les fibrates peuvent être à l'origine d'une élévation transitoire des transaminases dont le taux est à surveiller.

3) La colestyramine (questran®) est une résine chargée positivement, séquestrant les acides biliaires, ce qui inhibe leur cycle entéro-hépatique et provoque une augmentation de la synthèse des acides biliaires. Elle diminue le cholestréol total et le LDL-cholestérol de 15 à 20%, mais augmente la synthèse des TG. Elle est reservée aux hypercholestérolémies pures, mais son utilisation est limitée du fait de son effet constipant et de sa mauvaise tolérance digestive (Vital Durand et Le Jeunne, 2017).

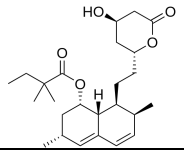
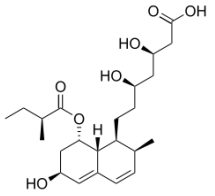
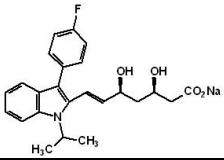
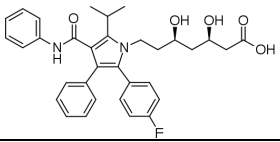
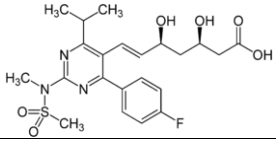
4) L'ezetimibe (Ezetrol®), pouvant être associé à la simvastatine (Inegy®) bloque un transporteur intestinal du cholestérol conduisant à une diminution du cholestérol total de 17%, et du LDL-cholestérol de 19%, sans modification du taux de HDL-cholestérol et des TG. Son efficacité n'a pas été démontrée sur la mortalité cardio-vasculaire. Utilisé seul, il présente peu d'effets indésirables légers et transitoires (céphalées, troubles digestifs, myalgies). En association avec une statine, il expose à un risque de rhadbomyolyse. Il convient donc de mettre en place une surveillance des transaminases et des CPK (Vital Durand et Le Jeunne, 2017).

Seules les statines ont montré une efficacité clinique dans la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire (Afssaps, 2005b). Ceci justifie l'utilisation chronique très répandue des statines actuellement.

1.3.2 Les différentes statines commercialisées en France

Les statines sont très efficaces dans la réduction des taux de cholestérol et sont fréquemment prescrites en prévention primaire et secondaire d'évènements cardiovasculaires. A ce jour, cinq statines sont commercialisées en France (Tableau 7).

Tableau 7 : Les différentes statines commercialisées en France

Formule chimique et DCI	Nom commercial Français
SIMVASTATINE 	ZOCOR® 5, 20, 40 mg LODALES® 5, 20, 40 mg
PRAVASTATINE 	ELISOR® 20, 40 mg VASTEN® 20, 40 mg
FLUVASTATINE 	FRACTAL® 20, 40, 80 mg LESCOL® 20, 40, 80 mg
ATORVASTATINE 	TAHOR® 10, 20, ou 40 mg
ROSUVASTATINE 	CRESTOR® 5, 10, 20 mg

1.3.3 Mécanisme d'action des Statines

Les Statines inhibent la biosynthèse du cholestérol produit par le foie, en inhibant de façon compétitive la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzymeA réductase (HMG-CoA réductase). Cette enzyme catalyse l'étape limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol en réalisant la conversion de l'HMG-CoA en mévalonate, le précurseur du cholestérol (Figure 12).

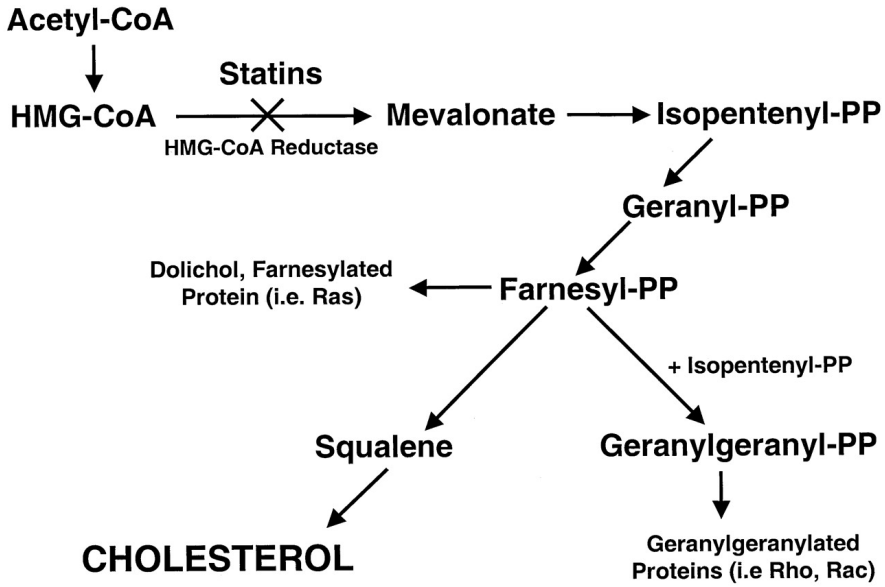


Figure 12 : Inhibition de la synthèse du cholestérol par les statines (D'après Takemoto et Liao, 2001)

La régulation de la synthèse du cholestérol est destinée à ne produire que le complément nécessaire au cholestérol d'origine exogène. A court terme, la synthèse de cholestérol au niveau du foie est diminuée via l'inhibition de l'HMG-Coa réductase. Deux processus sont impliqués :

- une régulation allostérique exercée par le mévalonate (son propre substrat), ou par le cholestérol (le produit final de synthèse).
- une régulation dépendant de la phosphorylation de l'enzyme qui existe sous deux formes : une forme phosphorylée inactive (phosphorylation via l'AMP kinase entre autres) et une forme déphosphorylée active (déphosphorylation via une phosphatase).

A plus long terme, au niveau périphérique, l'augmentation du cholestérol entraine une inhibition de HMG-CoA réductase et de l'expression des récepteurs aux LDL, et une augmentation de l'expression de l'acyl-CoA-cholestérol-acyltransférase. Il en résulte une diminution de la synthèse et de la capture cellulaire du cholestérol, et une augmentation de son stockage (Delvalee, 2012).

L'inhibition de l'HMG-CoA réductase par les statines provoque une déplétion du cholestérol libre intra-hépatocytaire , et stimule secondairement l'expression des récepteurs hépatiques aux LDL (Low Density Lipoprotein) à la surface des hépatocytes, augmentant la captation du LDL-cholestérol, et renforçant ainsi son catabolisme. Au plan biologique, le blocage de l'HMG-CoA réductase entraîne donc une diminution de la concentration plasmatique des LDL-Cholestérol. Ce mécanisme d'action est complété par une dégradation intracellulaire accrue de l'Apo-B et une diminution de sécrétion hépatique des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) par défaut d'assemblage (Duriez, 2003).

Au niveau biologique, les statines diminuent le cholestérol total, le cholestérol LDL, les triglycérides, les VLDL et augmentent légèrement le cholestérol HDL dans le plasma (Duriez, 2003). Elles ont également un effet préventif sur les maladies vasculaires et représentent les seuls traitements hypolipémiants à avoir montré un bénéfice sur la mortalité totale (Afssaps, 2005a ; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators et al., 2012 ; HAS, 2015).

Il semble que les statines aient d'autres effets métaboliques pouvant être bénéfiques ou au contraire délétères pour le patient : les effets pleïotropes.

1.3.4 Effets cliniques des Statines

1.3.4.1 Effets des statines sur la réduction du cholestérol chez l'homme

Ces médicaments hypocholestérolémiants sont utilisés pour réduire le risque athéromateux, en prévention des risques vasculaires. Toutes les statines n'ont pas la même efficacité sur la réduction du cholestérol (Tableau 8). La plus efficace semble être la rosuvastatine, suivie par l'atorvastatine et la simvastatine. La pravastatine et la fluvastatine semblent avoir une efficacité limitée sur la réduction du taux de cholestérol.

Tableau 8 : Pourcentages de réduction du LDL-cholestérol en fonction de la dose de statine. (Law et al., 2003)

Statine	5 mg/j	10 mg/j	20 mg/j	40 mg/j	80 mg/j
Fluvastatine	10%	15%	21%	27%	33%
Pravastatine	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatine	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%	58%

Le choix de la statine prescrite, et sa posologie dépendront de son efficacité sur la réduction du taux de cholestérol, mais aussi de ses propriétés pharmacocinétiques. La simvastatine est administrée sous forme de pro-médicament et hydrolysée in vivo. Les autres statines sont quant à elles administrées sous leur forme active. La demi-vie d'élimination des statines est très variable d'une molécule à l'autre. La pravastatine et la fluvastatine ont les plus courtes demi-vies (environ 2 heures). Au contraire, l'atorvastatine et la rosuvastatine ont des demi-vies très longues (plus de 10 heures). Pour la majorité des statines, 90 % circule sous forme liée aux protéines plasmatiques, sauf la pravastatine dont 50 % circule sous la forme liée. L'atorvastatine, la simvastatine, et la lovastatine sont métabolisées par CYP 3A4. La pravastatine est faiblement métabolisée par ce cytochrome, sa prescription est donc préférable aux autres statines chez les patients prenant des médicaments inhibiteurs du CYP 3A4 (ex : amiodarone, diltiazem verapamil…). La rosuvastatine et la fluvastatine sont également métabolisées par le CYP 2C9 (Schachter, 2005).

Si la rosuvastatine, l'atorvastatine, et la simvastatine semblent plus efficaces dans la réduction du cholestérol, la pravastatine et la fluvastatine ayant un métabolisme différent ont

l'avantage de présenter moins d'interactions médicamenteuses, et donc moins de risque chez les patients poly-médicamentés. En effet, en tant que substrats du CYP 3A4, l'atorvastatine et la simvastatine peuvent entrer en compétition avec d'autres substrats, et induire un déplacement de médicament.

Deux types d'utilisation des statines sont à distinguer :

- La prévention primaire vise à éviter un premier événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire.
- La prévention secondaire consiste prévenir une récidive ou éviter l'apparition d'un nouvel événement cardiovasculaire ou cérébrovasculaire chez un patient ayant déjà souffert d'un antécédent de maladie vasculaire.

L'objectif principal d'un traitement par statine est de prévenir les accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires. La plupart des études montrent que plus on diminue le taux de LDL cholestérol, moins le risque d'accidents cardiovasculaires et cérébrovasculaires est important. Ces études seront détaillées par la suite. Les recommandations ANSM préconisent un objectif de taux de LDL cholestérol à atteindre en fonction du nombre de facteurs de risque vasculaire (âge : > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes, antécédents familliaux de maladie coronaire précoce, tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de trois ans, hypertension artérielle, diabète de type 2, HDL cholestérol < 0,40 g/l) (Afssaps, 2005a) :

- < 1g/l pour les patients à haut risque cardiovasculaire avec :
  - antécédent de maladie cardiovasculaire avérée
  - diabète de type 2 à haut risque
  - risque de survenue d'un évènement coronarien dans les 10 ans supérieur à 20%
- < 1,3 g/l à partir de 3 facteurs de risque vasculaire
- < 1,6 g/l si le patient présente 2 facteurs de risque vasculaire
- < 1,9 g/l si le patient présente 1 facteurs de risque vasculaire
- < 2,2 g /l s'il n'y a aucun facteur de risque vasculaire

Ces valeurs de LDL-cholestérol retenues comme objectifs thérapeutiques ont été fixées de façon consensuelle par des avis d'experts et recommandations européennes et internationales actuelles, et non par des études cliniques (Afssaps, 2005b). Une méta-analyse regroupant les études ayant examiné la relation entre le taux de LDL-cholestérol et les principaux résultats cardiovasculaires, chez les patients ayant un taux de LDL-cholestérol inférieur à 1,3 g/l, a souligné que l'efficacité clinique d'un traitement par statines serait indépendante du taux initial de LDL cholestérol et ne serait pas proportionnelle à la baisse du taux de LDL-cholestérol obtenue. (Hayward et al., 2006).

1.3.4.2 Etudes cliniques portant sur le rôle du traitement par statines sur l'AVC

Une méta-analyse portant sur 90 000 patients, compilant 26 essais cliniques, montre que les statines diminuent globalement le risque d'AVC de 21 % ($p<0,001$) (Amarenco et al., 2004). Cette analyse montre également que plus le taux de LDL-cholestérol est abaissé, plus le risque d'AVC est faible : toute baisse de 10 % du LDL-cholestérol entraine une baisse de 13 % du risque d'AVC. Dans cette méta-analyse, la simple baisse du LDL-cholestérol explique jusqu'à 80% du bénéfice des statines sur l'AVC, laissant une place aux effets pléïotropes.

Les tableaux 7 et 8 regroupent différentes études rapportant l'efficacité des statines en prévention primaire et secondaire sur la réduction du risque relatif d'AVC, et sur la réduction du taux de LDL cholestérol.

Tableau 9 : Etudes sur l'efficacité des statines sur l'AVC en prévention primaire

Etude	Groupes	Réduction du Risque Relatif d'AVC	Réduction du taux de LDL cholestérol
WOSCOPS (1995) n = 6595 (Shepherd et al., 1995)	Pravastatine 40 mg / Placebo	NS	26 %
ASCOT-LLA (2003) n = 10 305 (Sever et al., 2003)	Atorvastatine 10 mg (n = 5 168) / Placebo (n = 5 137)	27 %	32 %
CARDS (2004) n = 2 838 (Colhoun et al., 2004)	Atorvastatine 10 mg (n = 1 428) / Placebo (n = 1 410)	48 %	40 %
TNT (2005) n = 10 001 (LaRosa et al., 2005)	Atorvastatine 80 mg (n = 4 995) / Atorvastatine 10 mg (n = 5 006)	25 %	NS
ASPEN (2006) n = 2410 (Knopp et al., 2006)	Atorvastatine 10 mg (n = 1211) / Placebo (n = 1199)	NS	29 %
JUPITER (2008) n = 17802 (Ridker et al., 2008)	Rosuvastatine 20 mg (n = 8901) / Placebo (n = 8901)	48 %	NS

n : Nombre de patients ; NS : Non Significatif

Tableau 10 : Etudes sur l'efficacité des statines sur l'AVC en prévention secondaire

Etude	Groupes	Réduction du Risque Relatif d'AVC	Réduction du taux de LDL cholestérol
4S (1994) n = 4444	Simvastatine 20mg ou 40mg / Placebo	27 %	35 %
CARE (1996) n = 4159 (Sacks et al., 1996)	Pravastatine 40 mg (n=2081) / Placebo (n=2078)	31 %	28 %
LIPID (1998) n = 9014 (Group, 1998)	Pravastatine 40mg (n=4512) / Placebo (n=4502)	19 %	25 %
MIRACL (2001) n = 3086	Atorvastatine 80 mg / Placebo	50 %	52 %
PROSPER (2002) n = 5804 (Shepherd et al., 2002)	Pravastatine 40 mg (n=2891) / Placebo (n=2913)	NS	34%
HPS (2004) n = 20 536 dont 3280 avec antécédent d'AVC (Collins et al., 2004)	Simvastatine 40 mg / Placebo	NS	-
SPARCL (2006) n = 4731	Atorvastatine 80 mg (n = 2365) / Placebo (n = 2366)	- ischémique et hémorragique : 16% - ischémique : 22% - augmentation du risque relatif d'AVC hémorragique : 40%	33%

n : nombre de patients ; NS : Non Significatif

L'ensemble des études rapportées dans les Tableau 9 et Tableau 10 montrent globalement une réduction du risque relatif d'AVC ischémique par les statines en prévention primaire et secondaire, en relation avec la baisse du taux de LDL-cholestérol et de l'effet anti-athéromateux attendu.

Malgré les bénéfices des statines observés dans la réduction du risque de maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, les résultats de plusieurs études ont soulevé des inquiétudes concernant le risque d'AVC hémorragique chez des patients traités par statines. (Iso et al., 1989 ; Collins et al., 2004 ; Amarenco et al., 2006). Ces hémorragies pourraient être la conséquence de la diminution des concentrations sériques de cholestérol, ou encore être causées par les effets pleïotropes des statines.

1.3.5 Effets pleïotropes des statines

Les statines, outre leur effet comme agent hypocholestérolémiant, présenteraient un large éventail de propriétés anti-thrombotiques en conséquence de leurs effets modulateurs sur les mécanismes pro-fibrinolytiques, la cascade de la coagulation sanguine et les fonctions plaquettaires (Pezzini et al., 2009 ; Bifulco et Malfitano, 2014).

En inhibant la synthèse du mévalonate, les statines empêchent la formation d'isoprénoïdes tels que le Géranyl-pyrophosphate et le Farnésyl-pyrophosphate (Figure 13). Il en résulte une inhibition des petites protéines G comme la Rho-GTPase, la Rac ou la Ras, puis des voies de signalisation associées telles que Erk2 ou Akt (Mitsios et al., 2010). La protéine Rho-GTPase joue un rôle important dans l'inhibition de la NO synthétase endothéliale (eNOS) et de l'activateur du plasminogène tissulaire (tPA) (Rutishauser, 2008). La diminution de l'activation de Rho GTPase suite à un traitement par une statine augmente la production et la biodisponibilité du NO endothélial provoquant une diminution de l'activation des plaquettes (Rikitake et Liao, 2005). Elles préviennent ou inhibent la libération de facteur tissulaire par les monocytes ou macrophages induite par les plaquettes (Puccetti et al., 2000). Les statines provoquent aussi une diminution de la biosynthèse du thromboxane A2, prostanoïde produit principalement au niveau des plaquettes et intervenant dans l'agrégation plaquettaire.

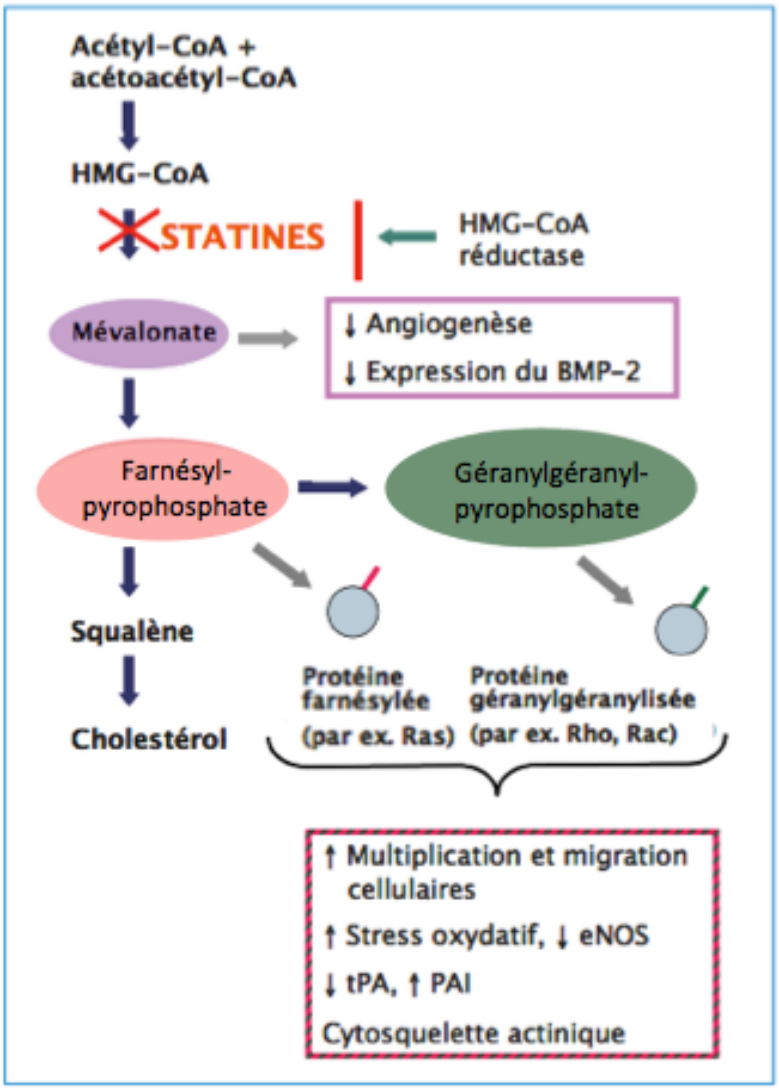


Figure 13 : Effets pleïotropes des statines (d'après Rutishauser, 2008)

L'effet «stabilisateur de plaque» des statines peut s'expliquer par une diminution du stress oxydatif, l'inhibition de la migration de cellules inflammatoires et le freinage des processus locaux de coagulation (Rutishauser, 2008). Les statines inhibent l'expression et la libération du ligand CD40L par les plaquettes. Or le ligand CD40L permet aux plaquettes d'interagir avec CD40 porté par les cellules endothéliales, et d'activer simultanément les cellules immunitaires porteuses de CD40 et les plaquettes elles-mêmes (Zhang et al., 2011). En effet, le CD40L soluble, libéré par les plaquettes, constitue un activateur important des plaquettes, les prédisposant à une thrombose exacerbée en réponse au dommage vasculaire (Yacoub, 2011).

Une étude (Damås et al., 2005) révèle que les statines activent le système PPAR (récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes) dans les plaquettes, pouvant alors diminuer la libération de médiateurs pro-thrombotiques, pro-inflammatoires de ces médicaments, ainsi que l'agrégation plaquettaire (Phipps et Blumberg, 2009 ; Ali et al., 2009) (Figure 14).

.

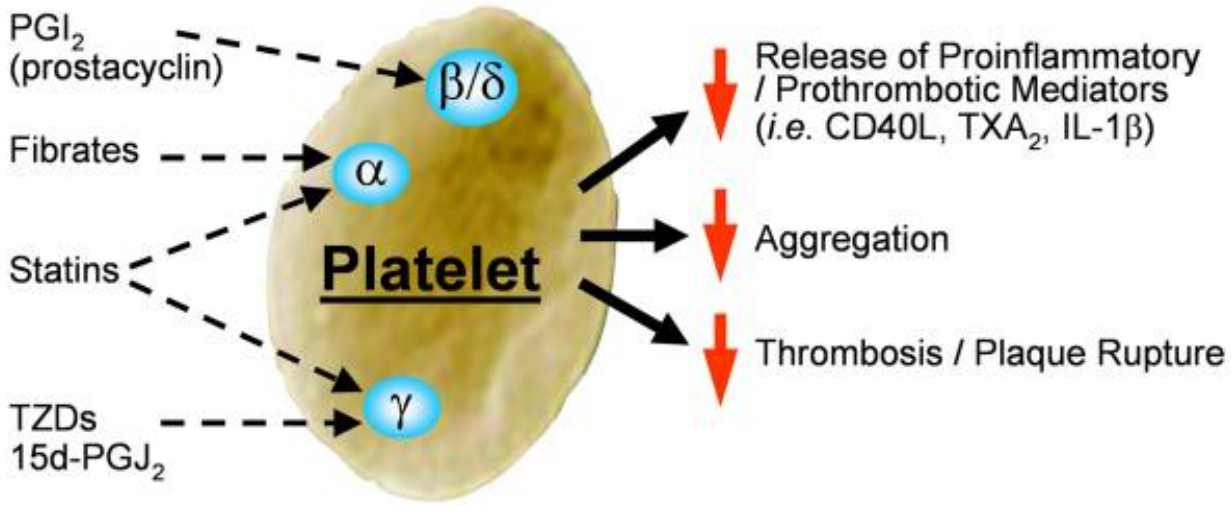


Figure 14 : Cibles PPAR dans les plaquettes et conséquences de leur activation (D'après Phipps et Blumberg, 2009)

Une autre étude (Serebruany et al., 2006) révèle que les statines inhibent l'expression du récepteur plaquettaire de la thrombine (PAR-1) et son activation, qui a un rôle majeur dans la régulation de l'activité des plaquettes et la formation de thrombine. Cette inhibition de l'activité et du taux d'antigène du récepteur plaquettaire PAR-1, est à l'origine d'un effet antiagrégant plaquettaire.

Les statines ont donc un effet inhibiteur sur deux grandes étapes de l'agrégation plaquettaire qui sont l'adhérence plaquettaire et l'activation plaquettaire, via l'inhibition de la libération de CD40L et de l'expression du récepteur PAR-1.

1.3.6 Statines et Angiopathie amyloïde cérébrale

Bien que de nombreux patients souffrant d'AAC soient traités par statines, aucune étude à notre connaissance n'a évalué leur risque d'utilisation, en particulier hémorragique.

Plusieurs études ont en revanche été réalisées concernant la relation entre le traitement par statines et le risque d'AVC hémorragique (Tableau 11) ou les micro-saignements (Tableau 12). Elles révèlent que les statines :

- augmentent le risque d'AVC hémorragique (Amarenco et al., 2006), surtout s'il existe un antécédent d'AVC hémorragique (Goldstein et al., 2008), en particulier de localisation lobaire (Westover M et al., 2011).
- augmentent la prévalence et le nombre de micro-saignements, en particulier de localisation cortico-sous-corticale (Haussen et al., 2012), chez les patients ayant présenté un AVC hémorragique, mais pas en cas d'antécédent d'AVC ischémique (Day et al., 2011).

Ces effets pourraient être liés à la diminution du taux sérique de cholestérol, ou celui de LDL-cholestérol, provoquée par les statines (Iso et al., 1989 ; Pezzini et al., 2016 ; Lee et al., 2002), mais d'autres études ont montré des résultats contradictoires à ce sujet (Goldstein et al., 2008 ; Orken et al., 2010) (Tableau 13).

Tableau 11 : Etudes concernant le rôle des Statines dans l'AVC hémorragique

Etude	Caractéristiques de l'étude	Objectif	Résultats
(Amarenco et al., 2006)	Etude SPARCL n = 4731 patients avec AVC ou AIT dans les 6 mois (2% hémorragique) n = 2365 traités par atorvastatine 80mg.	Déterminer si un traitement par 80 mg/j d'atorvastatine réduirait le risque d'AVC chez les patients avec antécédents d'AVC ou d'AIT.	AVC hémorragiques = 2,3% (si statines) vs. 1,4% (si placebo) (*p=0,02*). Remarque : traitement par AAP associé chez 93,6% des patients sous statines et 94,1% sous placebo
(Goldstein et al., 2008)		Etudier la relation entre le traitement et le risque hémorragique Déterminer s'il existe un lien entre l'augmentation du risque hémorragique par les statines et le taux de LDL Cholestérol	Risque d'AVC hémorragique plus élevé : - si AVC hémorragique comme mode d'entrée (RR : 5,65, IC95% : 2,82 à 11,30, *p <0,001*) - chez les hommes (RR 1,79, IC95% : 1,13 à 2,84, *p = 0,01*) - avec l'âge (HR : 1,42, IC à 95% : 1,16 à 1,74, *p = 0,001*) - si HTA (RR : 6,19, IC95% : 1,47 à 26,11, *p = 0,01*) Pas d'interactions statistiques entre - ces facteurs et le traitement - entre le taux de LDL et le traitement
(Westover et al., 2011)	Etude utilisant un modèle analytique de décision de Markov	Déterminer si les statines devraient être évitées en cas d'antécédent d'HIC ?	Augmentation de récidive de 14% à 22% si HIC lobaire

Tableau 12 : Etudes concernant la relation entre les statines et les micro-saignements

Etude	Caractéristiques de l'étude	Objectif	Résultats
(Day et al., 2011)	Etude rétrospective n = 300 patients avec AVC ischémique aigu ou transitoire. n=100 patients traités par statine	Déterminer si l'utilisation des statines est associée aux micro-saignements chez les patients ayant un antécédent d'AVC ischémique	Prévalence des micro-saignements comparable avec vs. sans statines (RR, 0,73; IC 95% : 0,36 à 1,51; *p=0,40*)
(Haussen et al., 2012)	Etude rétrospective n = 163 patients avec HIC spontanée sur 3 ans, avec IRM cérébrale dans les 30 jours. n = 104 (64% avec une localisation lobaire) n = 40 avec statines (25%) dont 28 avec AAP (70%)	Déterminer si le traitement par statines est associé à une augmentation de la prévalence et de la gravité des micro-saignements, en particulier des micro-saignements corticaux-sous-cortiaux fréquemment observés dans l'AAC	Prévalence et nombre des micro-saignements plus importante si statines vs. sans (67% vs 48%; *p = 0,04* ; 5,9 ± 14,8 vs 3,2 ± 9,0; *p = 0,02*) Micro-saignements *corticaux* plus fréquents et plus nombreux si statines vs. sans (57% vs 33%; *p = 0,007* ; 4,6 ± 11,3 vs 2,4 ± 8,0; *p = 0,007*) Pas de différence de prévalence d'hémorragies lobaires entre groupes traité et non traité (68% vs. 62% ; *p=0,7*)

Tableau 13 : Etudes concernant l'effet de la diminution du taux de cholestérol sur les hémorragies et les micro-saignements

Etude	Caractéristiques de l'étude	Objectif	Résultats
(Iso et al., 1989)	n = 977 hommes (35 à 57 ans), sans antécédents d'IM et de diabète, étant décédés à la suite d'un AVC. Durée de l'étude : 6 ans	Etudier la relation entre le taux de cholestérol sérique total et le risque de décès par AVC	Risque de décès par AVC hémorragique trois fois plus élevé si taux de cholestérol sérique < à 4,14 mmol/l (*p = 0,05*)
(Pezzini et al., 2016)	n = 3492 patients avec HIC n = 3492 patients témoins	Déterminer si la baisse du taux de cholestérol sérique provoquée par les statines est responsable de l'augmentation du risque d'hémorragie cérébrale.	Risque d'HIC augmenté de 12% pour chaque diminution de 0,26 mmol/l de cholestérol sérique.
(Lee et al., 2002)	Etude prospective n = 172 patients avec IRM cérébrale (n = 107 avec AVC n = 65 avec autres pathologies neurologiques)	Etudier la relation entre le taux de LDL cholestérol et le nombre de micro-saignements	Taux moyen de cholestérol total et de LDL cholestérol plus faibles si micro-saignements vs. sans (Cholestérol total <4,27 mmol/l; RR : 10,91; IC 95% : 3,98 à 25,57 *; p<0,05*)
(Orken et al., 2010)	Etude rétrospective n = 105 patients avec HIC (61% avec micro-saignements)	Déterminer si la diminution du taux de cholestérol augmente la fréquence et le nombre de microsaignements	Micro-saignements plus fréquents si HTA (*p=0,008*) et leucoaraïose (*p = 0,001).* Pas de différence des taux de cholestérol total, de LDL cholestérol, de triglycérides et de cholestérol HDL si micro-saignements vs. sans.

2 Objectif de l'étude

Les recommandations préconisent d'éviter la prescription d'AAP chez les patients dont le risque hémorragique est connu (ANSM, 2012). Or, les patients atteints d'AAC présentent un risque élevé d'HIC. Ce risque hémorragique augmente avec la présence de micro-saignements, à tel point qu'une étude récente propose d'éviter les AAP au delà de 5 micro-saignements (Wilson et Werring, 2017).

De récentes études (Damås et al., 2005 ; Serebruany et al., 2006 ; Phipps et Blumberg, 2009) ont mis en évidence un effet antiagrégant plaquettaire des statines, mais aucune ne s'est intéressée au rôle des statines dans l'AAC. Il est intéressant de regarder précisément ce qu'il en est pour les patients atteints d'AAC dont la récidive d'hémorragie est très fréquente.

L'objectif principal de notre étude était de clarifier le rôle des traitements par AAP et statines chez des patients souffrant d'AAC, en précisant si ces traitements :

- augmentent le risque de récidive d'hémorragie
- augmentent la fréquence et le nombre de micro-saignements

Le risque hémorragique des statines pourrait être dû à la baisse du taux de cholestérol sérique provoqué par les statines (Iso et al., 1989 ; Pezzini et al., 2016), ou encore lié aux effets pleiotropes de ces traitements.

L'objectif secondaire est d'établir un lien entre la diminution du taux de LDL-cholestérol et le risque hémorragique.

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude rétrospective à partir de dossiers de patients atteints d'AAC, déjà disponibles. Dans un premier temps, nous avons comparé un groupe de patients recevant des traitements AAP et/ou statines, avec un groupe ne prennant aucun de ces traitements. Puis nous avons comparé un groupe de patients ayant présenté une récidive d'hémorragie avec un groupe de patients dont l'hémorragie ne récidive pas.

3 Patients et Méthodes

3.1 Population

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les données du service de neurologie du CHU de Rouen entre le 1er janvier 2011 et le 31 décembre 2015.

La liste des patients répondant à la recherche « diagnostic d'angiopathie amyloïde cérébrale » sur la période définie était obtenue à partir du logiciel informatique CDP2 en utilisant la ressource « VD_DIAG.SEJOURS liste PATIENTS ayant DIAG. donnés, sur période données, dans une UF donnée (ET ou OU) ». Les données étaient recueillies à partir de cette base de données informatique CDP2 et des dossiers papiers des patients.

Les critères d'inclusion suivants ont été retenus :

(1) Age > 18 ans
(2) diagnostic d'AAC probable ou possible selon les critères de Boston
(3) hémorragie cérébrale visible à l'imagerie
(4) épisode inaugural d'hémorragie cérébrale

Les critères d'exclusions suivants étaient appliqués :

(1) AAC découverte au cours d'un épisode d'AVC ischémique ou d'une consultation neuropsychologique
(2) récidive d'épisode d'hémorragie cérébrale
(3) traitement par d'autres médicaments que les AAP ou statines pouvant favoriser une hémorragie comme les anticoagulants
(4) données insuffisantes (en général en lien avec un décès précoce).

Au total, 65 dossiers ont été sélectionnés : 6 en 2011, 7 en 2012, 12 en 2013, 16 en 2014 et 24 en 2015. Cinquante-neuf patients ont été hospitalisés pour un épisode d'AVC hémorragique, dont 51 pour hémorragie inaugurale. Quatre patients sous traitement par anticoagulant ont été exclus et une patiente décédée dès son arrivée a été exclue (Figure 15).

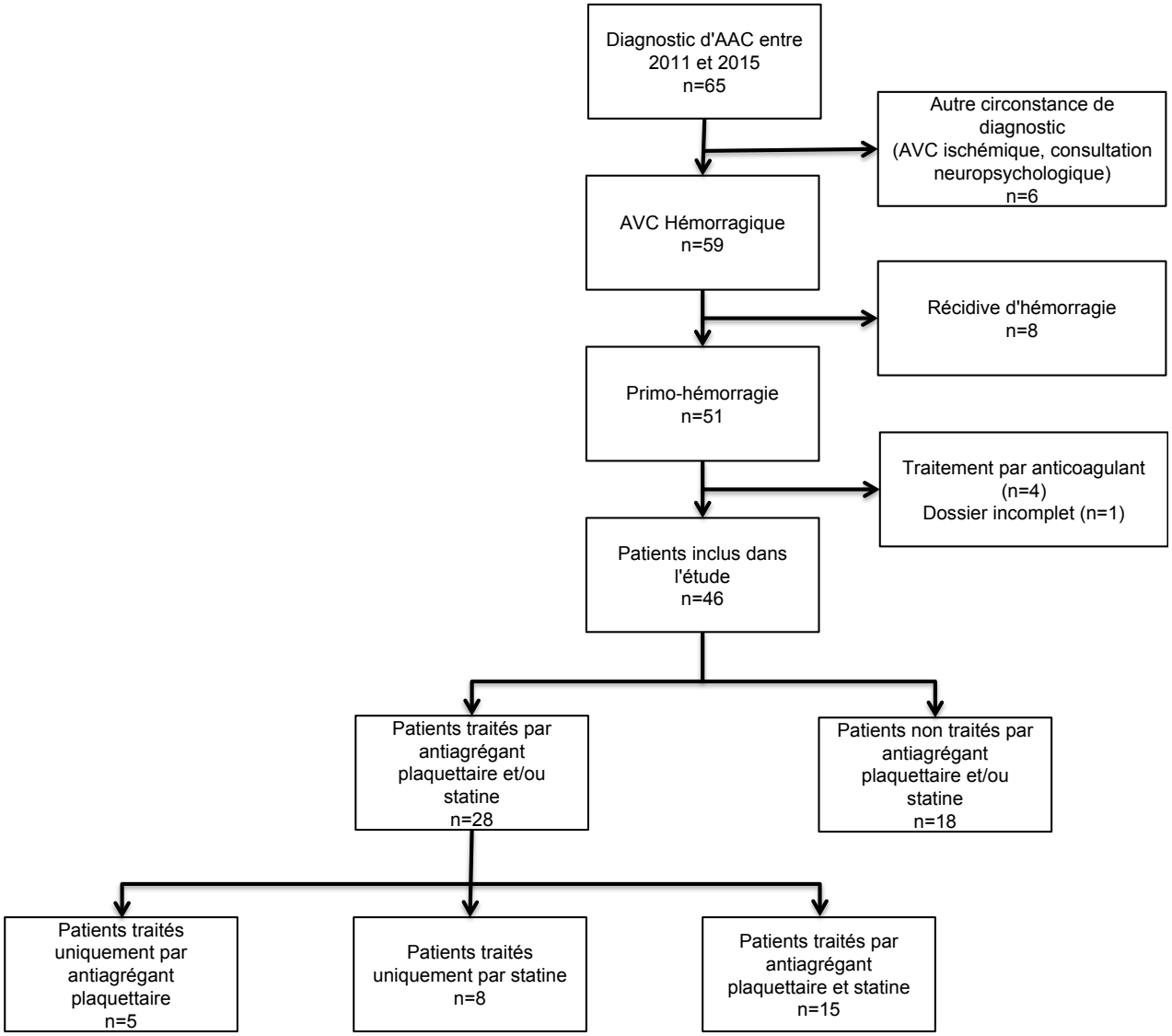


Figure 15 : Sélection des patients de l'étude et répartition en fonction du traitement

n : Nombre de patients

L'étude portait donc sur 46 patients répartis en deux groupes en fonction du traitement (cf. Figure 15) :

- 28 patients traités par AAP et/ou statine (dont 5 patients traités sous AAP seul, 8 patients traités par statine seule et 15 patients traités par AAP et statine)
- 18 patients dont le traitement ne comportait ni AAP, ni statine

Concernant les statines, la majorité des patients étaient traités par atorvastatine 10 mg, ou par rosuvastatine 5 mg. Puis dans l'ordre, simvastatine 20 mg, atorvastatine 20 mg et 40 mg, pravastatine 20 mg, et rosuvastatine 20 mg (Figure 16).

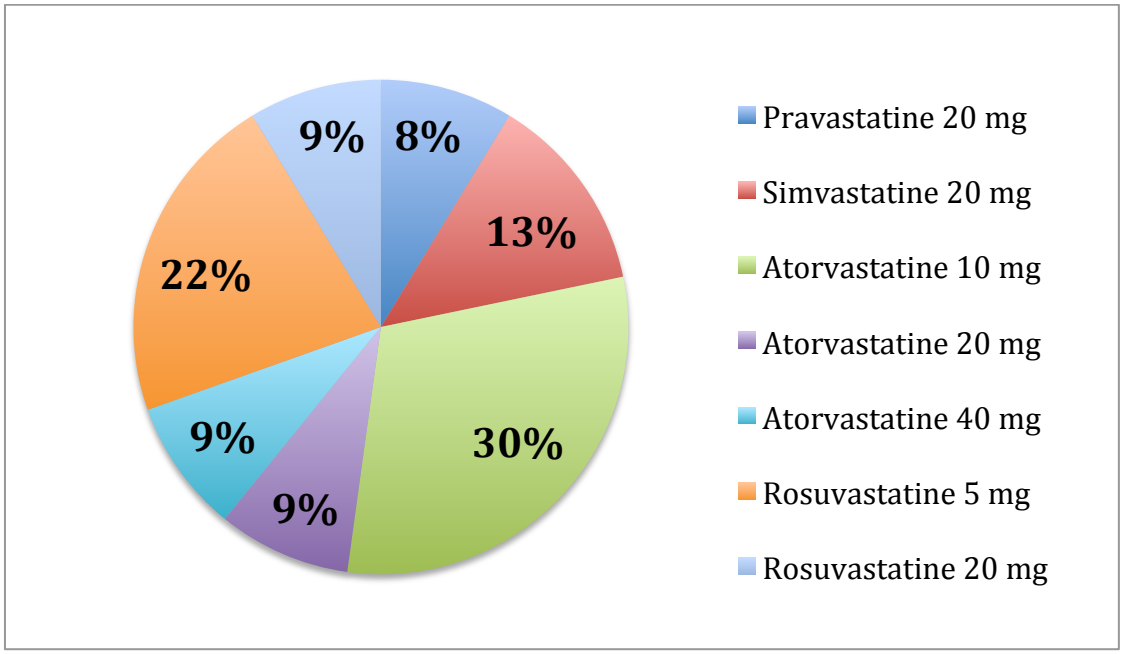


Figure 16 : Répartition des traitements par statine

Les antiagrégants concernés par cette étude sont le Kardégic® 75 et 160 mg, et dans une moindre proportion le clopidogrel 75 mg, l'aspegic® 250 mg, et une association d'aspirine 75 mg et de clopidogrel 75 mg (Duoplavin®) (Figure 17).

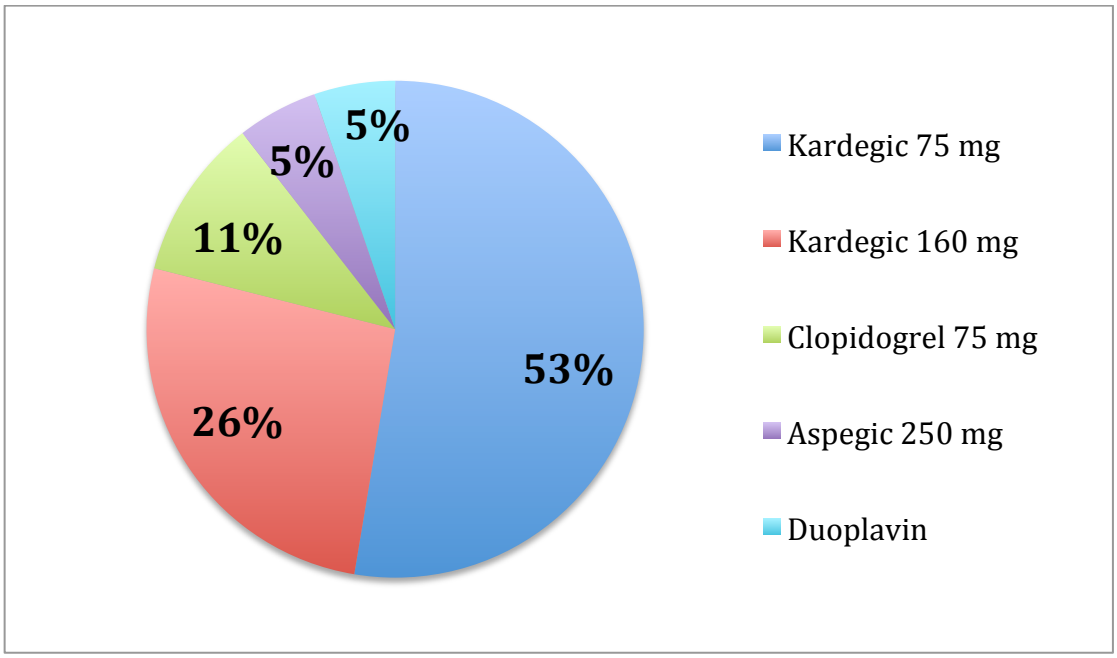


Figure 17 : Répartition des traitements par AAP

3.2 Méthode

3.2.1 Données de l'étude

Les différentes variables étudiées étaient :

- l'âge du premier épisode

- le sexe

- le classement selon les critères de Boston :
    - AAC probable si le patient est âgé de plus de 55 ans et présente de multiples hémorragies lobaires corticales, cortico-sous-corticales ou cérébelleuses, y compris les micro-saignements.
    - AAC possible si le patient est âgé de plus de 55 ans et présente une unique hémorragie lobaire corticale, cortico-sous-corticale, ou de siège inhabituel.

- la durée de suivi, en jours, obtenue par la différence entre la date de la dernière consultation en neurologie et la date de l'hémorragie inaugurale.

- les facteurs de risques vasculaires :
    - l'âge : homme de plus de 50 ans et femme de plus de 60 ans
    - tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans
    - la consommation d'alcool quotidienne
    - le surpoids : IMC (indice de masse corporelle) supérieur à 25 Kg/m^3
    - l'hypertension artérielle traitée ou non : soit une pression artérielle correcte contrôlée par un traitement chez une personne diagnostiquée hypertendue, soit une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg
    - le diabète de type 2 traité ou non, contrôlé ou non (glycémie>7mmol/l)
    - l'hypercholestérolémie traitée ou non. On considère que le patient souffre d'hypercholestérolémie lorsque l'hypercholestérolémie est connue et mentionnée dans le dossier ou lorsque le taux de LDL cholestérol dépasse le seuil recommandé par l'HAS (Afssaps, 2005a).

- l'échelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score) à l'entrée. Il s'agit d'un score de gravité clinique relatif aux AVC pour lequel un score élevé signe la gravité clinique.

- la présence ou non de troubles cognitifs, selon l'évaluation neuropsychologique lorsqu'elle était réalisée, ou selon le score obtenu au MMS (Mini Mental State) noté sur 30 et à la BREF (Batterie Rapide d'Efficience Frontale) notée sur 18, lorsque ceux-ci étaient réalisés.

- le score obtenu au MMS et à la BREF

- le dosage des bio-marqueurs du LCR. Les patients étaient répartis en trois groupes :
    - Groupe 1 : bio-marqueurs normaux
    - Groupe 2 : Aß42 diminué (< 500 ng/l) et Tau et/ou P-Tau normaux
    - Groupe 3 : Aß42 diminué (< 500 ng/l) et Tau et/ou P-Tau augmentés.
        - Valeur seuil de la protéine Tau :
            - de 20 à 50 ans : 300 ng/l
            - de 50 à 70 ans : 450 ng/l
            - > 70 ans : 500 ng/l
        - Valeur seuil P-Tau : 60ng/l

- le nombre de micro-saignements et leur localisation, obtenus sur les comptes rendu d'IRM cérébrale et classés avec un, deux, ou multiples micro-saignements, localisés au niveau cortical, sous cortical, ou dans les deux zones.

- la récidive d'hémorragie. Seul le premier épisode de récidive est pris en compte.

- la durée de suivi avant récidive, obtenue par différence entre la date de la récidive et la date de l'hémorragie inaugurale.

3.2.2 Analyse statistique

Dans un premier temps, il a été effectué une comparaison entre les deux groupes de patients : groupe traité par AAP et/ou Statine et groupe ne recevant aucun de ces deux traitements.

Dans un second temps, il a été effectué une comparaison entre le groupe de patients ayant présenté une récidive d'hémorragie, et celui sans récidive.

Après vérification des distributions des variables quantitatives par le test de Shapiro-Wilk :

- un test t de Student était utilisé en cas de distribution normale et
- un test U de Mann-Whitney si la distribution ne l'était pas.

Un test du Khi^2 était utilisé pour les variables qualitatives.

En raison du trop faible effectif de patients traités soit uniquement par AAP, soit uniquement par statines, il n'a pas été possible de comparer les quatre sous groupes entre eux (patients traités uniquement par AAP, patients traités uniquement par statines, patients recevant les deux traitements, patients ne recevant aucun des deux traitements).

Toutes les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel Statistica 7.1 (StatSoft, 2005), avec un seuil de significativité considéré pour des valeurs de $p < 0,05$.

4 Résultats

L'étude portait sur 46 patients dont la moyenne d'âge du 1er épisode était de 76 +/- 5,7 ans. La majorité des patients avait une AAC probable (91%). Toutes les informations concernant la population sont regroupées dans le Tableau 14, et exposées dans le chapitre « données de l'étude ».

Tableau 14 : Description de la population

Variable	n	Moyenne ou Fréquence	Bornes (min-max)
Age du 1er épisode (années) – moy (ET)	46	76 (5,7)	63-85
Sexe masculin – n (%)	46	23 (50%)	
Traitements			
AAP seulement – n (%)	46	5 (11%)	
Statines seulement – n (%)	46	8 (17%)	
AAP et Statines – n (%)	46	15 (33%)	
Ni AAP, ni Statines – n (%)	46	18 (39%)	
Classification AAC			
AAC probable - n (%)	46	42 (91%)	
AAC possible - n (%)	46	4 (9%)	
Nombre de Facteurs de risque vasculaire	46	3,5 (1,4)	1-6
HCT – n (%)	45	31 (69%)	
Taux de LDL (mmol/l) – moy (ET)	39	2,83 (0,83)	1,28-4,66
HTA – n (%)	46	38 (83%)	
PA systolique (mmHg) – moy (ET)	44	159,6 (28,2)	95-220
PA diastolique (mmHg) – moy (ET)	44	83,7 (18,3)	29-123
Diabète – n (%)	46	10 (22%)	
Glycémie a jeun (mmol/l) – moy (ET)	43	5,9 (1,1)	4,1-9,4
Fumeurs – n (%)	45	7 (15%)	
Consommation quotidienne d'Alcool – n (%)	45	7 (15%)	
IMC (Kg/m2) – moy (ET)	44	25,8 (3,5)	19-33
Score NIHSS à l'entrée – moy (ET)	42	3,9 (6,0)	0-26
Troubles Cognitifs – n (%)	44	32 (73%)	
Score du MMS (/30) – moy (ET)	37	21,5 (5,5)	7-30
Score de la BREF (/18) – moy (ET)	33	11,5 (4,3)	3-18
Biomarqueurs du LCR			
Biomarqueurs normaux – n (%)	16	2 (12,5%)	
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau normale – n (%)	16	8 (50%)	
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau augmentée – n (%)	16	6 (37,5%)	
Taux de peptide Aß (ng/l) – moy (ET)	16	473,50 (219,8)	211-1099
Durée de suivi – moy (ET)	46	426,3 (429,9)	4-1771
Durée avant récidive – moy (ET)	13	429,1 (421,5)	11-1200
Présence de microsaignements	43	33 (77%)	

Moy : Moyenne, ET : Ecart Type, n : Nombre de patients, AAP : Antiagrégants Plaquettaires, AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale, HCT : Hypercholestérolémie, LDL : Low Density Lipoprotein, HTA : Hypertension artérielle, PA : Pression Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle, NIHSS : National Institute of Health Stroke Score, MMS : Mini Mental State, BREF : Batterie rapide d'Efficience Frontale, LCR : Liquide Céphalo Rachidien

Treize patients sur les 46 (28%) ont présenté une récidive d'hémorragie, dont un patient avec 2 récidives. Le taux de récidive était plus élevé pour les patients diagnostiqués en 2011, avec une diminution progressive du taux de récidive :

- 71 % des patients diagnostiqués en 2011
- 50 % des patients diagnostiqués en 2012
- 33 % des patients diagnostiqués en 2013
- 9 % des patients diagnostiqués en 2014
- 8 % des patients diagnostiqués en 2015

La majorité des patients (n=6, 54%) faisait une récidive d'hémorragie au cours de la première année. Le taux de récidive était constant les années suivantes (n=2 sujets/an avec récidive).

La durée moyenne de suivi de 426 +/- 430 jours (soit 14 mois) était plus courte que la durée moyenne avant récidive de 429 + /- 422 jours, en raison probablement de la répartition du nombre de récidives en fonction de la durée de suivi (Figure 18). En effet, pour 89% des patients, la durée de suivi se situait entre 0 et 30 mois.

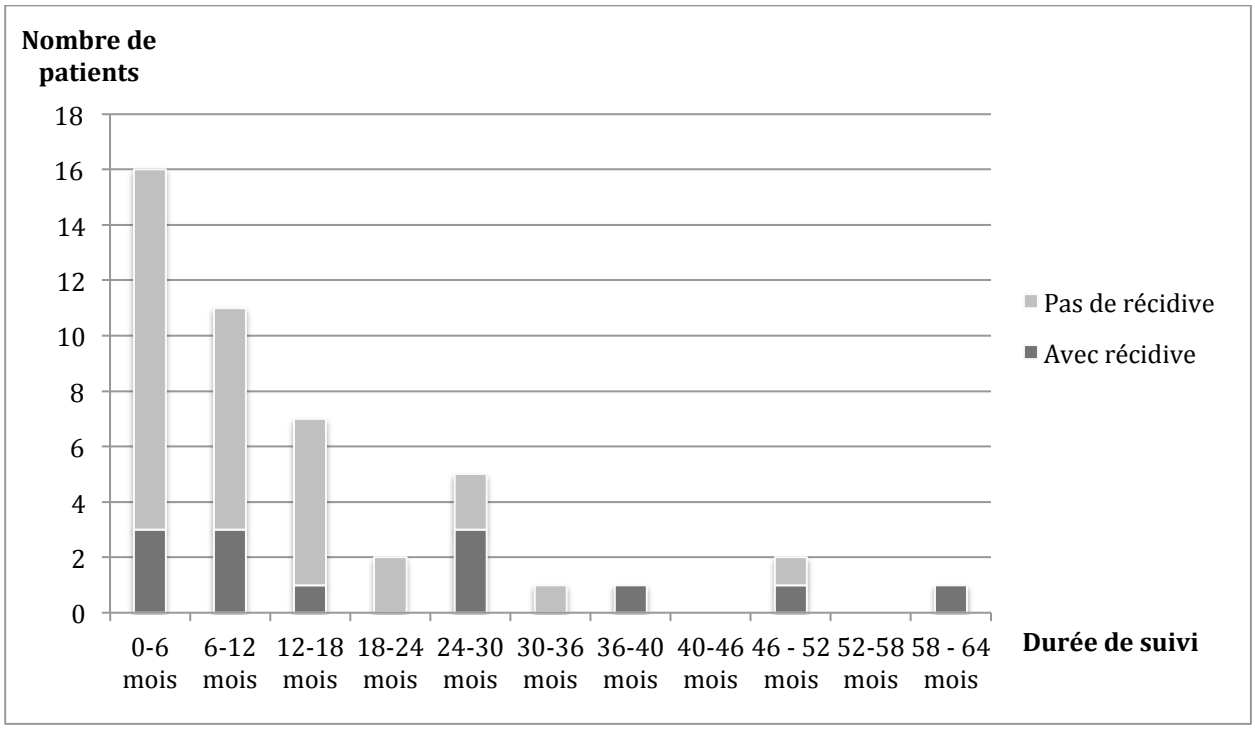


Figure 18 : Nombre de récidives en fonction de la durée de suivi

4.1 Comparaison du groupe traité par AAP et/ou statines avec le groupe ne recevant aucun de ces traitements

Le Tableau 15 regroupe l'ensemble des résultats des analyses statistiques effectuées pour comparer les 2 groupes, traité (n=28 ; 61%) et non traité (n=18 ; 39%).

Tableau 15 : Comparaison groupe traité / groupe non traité

Variable	n Traité - n Non Traités	Groupe Traité	Groupe Non Traité	*p*	bornes (min-max)
Age (années) – moy (ET)	28 - 18	77 (5,5)	74 (5,9)	*0,22*	63-85
Sexe masculin - n (%)	28 - 18	15 (54%)	8 (44%)	*0,55*	
Classification AAC					
AAC probable - n (%)	28 - 18	24 (86%)	18 (100%)	*0,09*	
AAC possible - n (%)	28 - 18	4 (14%)	0		
Nombre de Facteurs de risque vasculaire	28 - 18	3,6 (1,2)	3,22 (1,5)	*0,35*	1-6
HCT – n (%)	28 - 17	25 (89%)	6 (35%)	***0,0001***	
Taux de LDL (mmol/l) – moy (ET)	24 - 15	2,54 (0,66)	3,28 (0,90)	***0,008***	1,28-4,66
HTA – n (%)	28 - 18	23 (82%)	15 (83%)	*0,91*	
PA systolique (mmHg) – moy (ET)	26 - 18	158 (30,2)	163 (25,7)	*0,57*	95-220
PA diastolique (mmHg) – moy (ET)	26 - 18	81 (19,2)	87 (16,8)	*0,31*	29-123
Diabète – n (%)	28 - 18	8 (29%)	2 (11%)	*0,16*	
Glycémie a jeun (mmol/l) – moy (ET)	26 - 17	5,7 (1,3)	6,0 (0,8)	*0,39*	4,10-9,40
Fumeurs – n (%)	27 - 18	5 (18,5%)	2 (11%)	*0,5*	
Consommation quotidienne d'Alcool – n (%)	27 - 18	3 (11%)	4 (22%)	*0,31*	
IMC (Kg/m2) – moy (ET)	26 - 18	26 (3,4)	26 (3,6)	*0,74*	19-33
Score NIHSS à l'entrée – moy (ET)	26 - 16	4,9 (7,2)	2,4 (2,9)	*0,69*	0-26
Troubles Cognitifs – n (%)	27 - 17	19 (70%)	13 (76%)	*0,65*	
Score du MMS (/30) – moy (ET)	22 - 15	21 (6,4)	22 (4,3)	*0,95*	7-30
Score de la BREF (/18) – moy (ET)	20 - 13	12 (4,5)	11 (4,1)	*0,43*	3-18
Biomarqueurs du LCR					
Biomarqueurs normaux – n (%)	10 - 6	3 (30%)	1 (17%)		
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau normale – n (%)	10 - 6	4 (40%)	2 (33%)	*0,7*	
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau augmenté – n (%)	10 - 6	3 (30%)	3 (50%)		
Taux de peptide Aß (ng/l) – moy (ET)	10 - 6	503,6 (231,7)	423,3 (208,3)	*0,23*	211-1099
Présence de micro-saignements – n (%)	26 - 17	18 (69%)	15 (88%)	*0,15*	
Pas de micro-saignements – n (%)	26 - 17	8 (31%)	2 (12%)		
1 micro-saignement – n (%)	26 - 17	0	1 (6%)		
2 micro-saignements – n (%)	26 - 17	4 (15%)	0	*0,07*	
Plus de 2 micro-saignements – n (%)	26 - 17	14 (54%)	14 (82%)		
Localisation des micro-saignements					
Corticale – n (%)	18 - 15	4 (22%)	4 (27%)		
Sous-corticale – n (%)	18 - 15	1 (6%)	4 (27%)	*0,19*	
Mixte – n (%)	18 - 15	13 (72%)	7 (47%)		
Récidive d'hémorragie – n (%)	28 - 18	11 (39%)	2 (11%)	***0,03***	
Durée avant récidive (jours) – moy (ET)	11 - 2	392,6 (447,4)	629,5 (188,7)	*0,24*	11-1200
Durée de suivi (jours) – moy (ET)	28 - 18	449,2 (447,4)	390,9 (188,8)	*0,84*	4-1771

*Test significatif, Moy : Moyenne, ET : Ecart Type, n : Nombre de patients, AAP : Antiagrégants Plaquettaires, AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale, HCT : Hypercholestérolémie, LDL : Low Density Lipoprotein, HTA : Hypertension artérielle, PA : Pression Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle, NIHSS : National Institute of Health Stroke Score, MMS : Mini Mental State, BREF : Batterie rapide d'Efficience Frontale, LCR : Liquide Céphalo Rachidien

Les 2 groupes étaient comparables en terme d'âge, de sexe, et de durée moyenne de suivi.

Concernant les facteurs de risque vasculaires, seul le taux moyen de LDL cholestérol dans le groupe traité par statine et/ou AAP était significativement plus bas que dans le groupe non traité (*Z*=-2,67 ; *p=0,008*). Le nombre de patients atteints d'hypercholestérolémie était significativement plus important dans le groupe traité que dans le groupe non traité (respectivement 89% vs. 35% ; $\chi 2$=14,39 ; 1 ddl ; *p=0,0001*). On notera que 19% des patients souffrant d'hypercholestérolémie n'avaient pas de traitement par statine.

Concernant les troubles cognitifs, aucune différence n'était observée entre les deux groupes. Les dosages des biomarqueurs dans le LCR ne différaient pas non plus.

Concernant l'imagerie cérébrale, la seule différence significative concernait les récidives d'hémorragie (28% de la population totale), plus fréquentes chez les patients sous traitement que chez les patients ne prenant aucun de ces deux traitements (respectivement 39% vs. 11% ; χ^2=4,29 ; 1 ddl ; *p=0,03*) (Figure 19). Les durées moyennes avant récidive ne différaient pas significativement dans le groupe traité vs. le groupe non traité (Z=-1,18 ; *ns*).

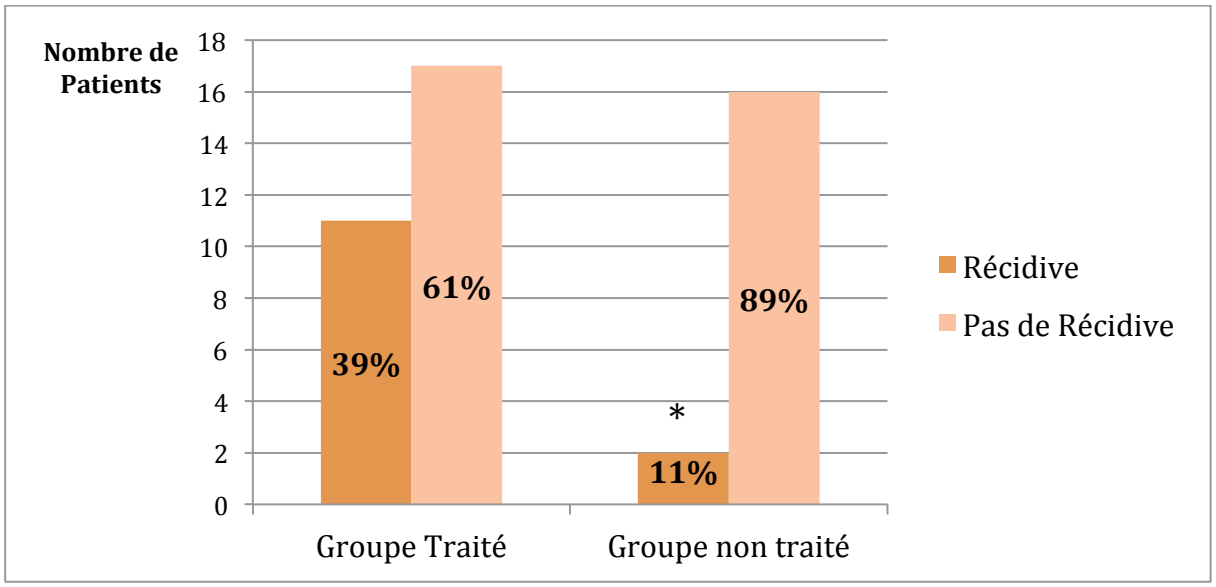


Figure 19 : Comparaison du groupe traité et non traité concernant la récidive d'hémorragie

* p < 0,05 par rapport au nombre de patients faisant une récidive d'hémorragie dans le groupe traité

Concernant la récidive et les micro-saignements, on ne retrouvait pas de différence significative entre :

- le sous-groupe de patients traités par statine (seule ou associée à un AAP) et le groupe sans ces traitements
- le sous-groupe de patients traités par AAP (seul ou associé à une statine) et le groupe sans ces traitements.

4.2 Comparaison du groupe de patients avec hémorragie récidivante avec le groupe de patients sans récidive

Le Tableau 16 regroupe l'ensemble des résultats des analyses statistiques effectuées pour comparer le groupe avec récidive d'hémorragie (n=13 ; 28%) et le groupe de patients sans récidive (n=33 ; 72%).

Tableau 16 : Comparaison du groupe avec hémorragie récidivante avec le groupe sans récidive

Variable	n Récidive - n Pas Récidive	Récidive d'hémorragie	Pas de Récidive d'hémorragie	*p*	Bornes (min-max)
Age (années) – moy (ET)	13 - 33	77 (5,5)	75 (5,7)	*0,25*	63-85
Sexe masculin - n (%)	13 - 33	8 (62%)	15 (45%)	*0,33*	
Classification AAC					
AAC probable - n (%)	13 - 33	13 (100%)	29 (88%)	*0,19*	
AAC possible - n (%)	13 - 33	0	4 (12%)		
Durée de suivi (jours) – moy (ET)	13 - 33	663 (561)	333 (332)	*0,06*	4-1771
Traitement par AAP et/ou Statines	13 - 33	11 (85%)	17 (52%)	***0,04***	
Nombre de Facteurs de risque vasculaire	13 - 33	3,31 (1,10)	3,52 (1,44)	*0,64*	1-6
HCT – n (%)	13 - 32	10 (77%)	21 (66%)	*0,45*	
Taux de LDL (mmol/l) – moy (ET)	12 - 27	2,51 (0,5)	2,97 (0,9)	*0,16*	1,28-4,66
HTA – n (%)	13 - 33	11 (85%)	27 (82%)	*0,82*	
PA systolique (mmHg) – moy (ET)	12 - 32	153 (24,4)	162 (29,5)	*0,31*	95-220
PA diastolique (mmHg) – moy (ET)	12 - 32	87 (12,2)	83 (20,1)	*0,53*	29-123
Diabète – n (%)	13 - 33	4 (31%)	6 (18%)	*0,35*	
Glycémie a jeun (mmol/l) – moy (ET)	12 - 31	5,68 (1,26)	5,92 (1,06)	*0,52*	4,10-9,40
Fumeurs – n (%)	13 - 32	1 (8%)	6 (19%)	*0,35*	
Consommation quotidienne d'Alcool – n (%)	13 - 32	1 (8%)	6 (19%)	*0,35*	
IMC (Kg/m2) – moy (ET)	12 - 32	25 (3,0)	26 (3,7)	*0,6*	19-33
Score NIHSS à l'entrée – moy (ET)	12 - 30	7,08 (8,9)	2,67 (3,9)	*0,14*	0-26
Troubles Cognitifs – n (%)	13 - 31	10 (77%)	22 (71%)	*0,69*	
Score du MMS (/30) – moy (ET)	9 - 28	22 (5,3)	21 (5,7)	*0,95*	7-30
Score de la BREF (/18) – moy (ET)	9 - 24	10 (4,7)	12 (4,2)	*0,34*	3-18
Biomarqueurs du LCR					
Biomarqueurs normaux – n (%)	4 - 12	1 (25%)	3 (25%)		
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau normale – n (%)	4 - 12	2 (50%)	4 (33%)	*0,8*	
Aß42 diminué et Tau et/ou P-Tau augmentée – n (%)	4 - 12	1 (25%)	5 (42%)		
Taux de peptide Aß (ng/l) – moy (ET)	4 - 12	403 (149)	497 (240)		211-1099
Présence de micro-saignements – n (%)	12 - 31	6 (50%)	27 (87%)	***0,01***	
Pas de micro-saignements – n (%)	12 - 31	6 (50%)	4 (13%)		
1 micro-saignement – n (%)	12 - 31	0	1 (3%)		
2 micro-saignements – n (%)	12 - 31	1 (8%)	3 (10%)	*0,07*	
Plus de 2 micro-saignements – n (%)	12 - 31	5 (42%)	23 (74%)		
Localisation des micro-saignements					
Corticale – n (%)	6 - 27	2 (33%)	6 (22%)		
Sous-corticale – n (%)	6 - 27	0	5 (19%)	***0,05***	
Mixte – n (%)	6 - 27	4 (67%)	16 (59%)		

*Test significatif, Moy : Moyenne, ET : Ecart Type, n : Nombre de patients, AAP : Antiagrégants Plaquettaires, AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale, HCT : Hypercholestérolémie, LDL : Low Density Lipoprotein, HTA : Hypertension artérielle, PA : Pression Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle, NIHSS : National Institute of Health Stroke Score, MMS : Mini Mental State, BREF : Batterie rapide d'Efficience Frontale, LCR : Liquide Céphalo Rachidien

Les deux groupes étaient comparables en terme d'âge, de sexe, et de durée moyenne de suivi.

Concernant le traitement, le nombre de patients traités par AAP et/ou statine était significativement plus important dans le groupe de patients avec récidive d'hémorragie (respectivement 85% vs. 52% ; χ^2=4,29 ; 1 ddl ; *p=0,*04) (Figure 20).

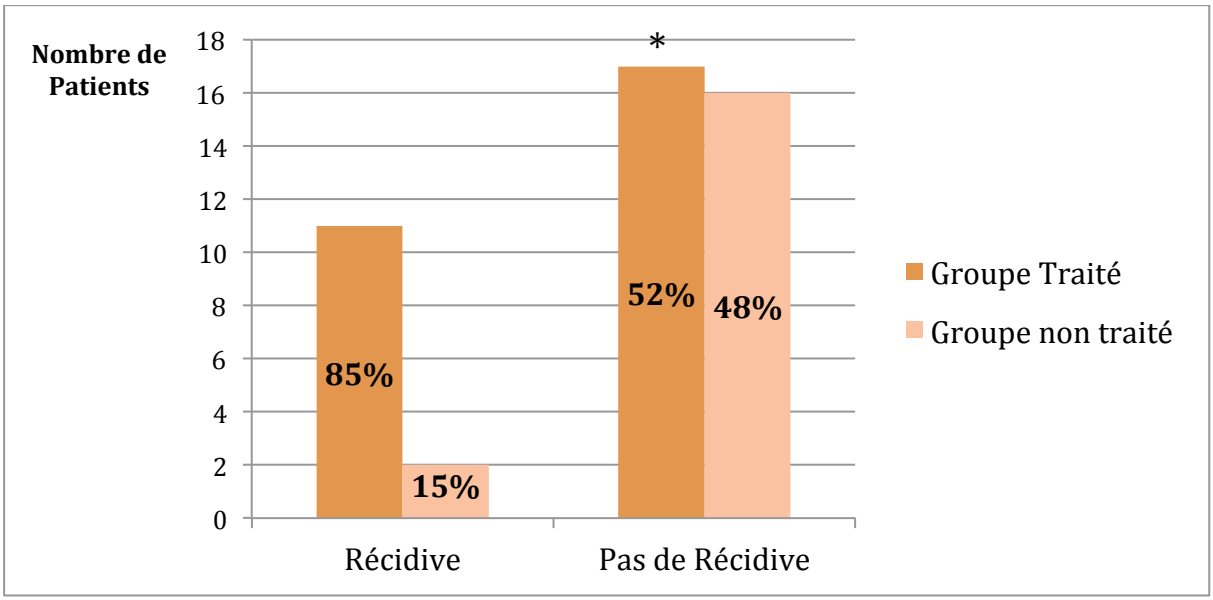


Figure 20 : Fréquence des traitements par AAP et/ou statine dans le groupe avec hémorragie récidivante et le groupe dont l'hémorragie ne récidivait pas

* p < 0,05 par rapport au nombre de patients recevant un traitement par AAP et/ou statine dans le groupe avec hémorragie récidivante

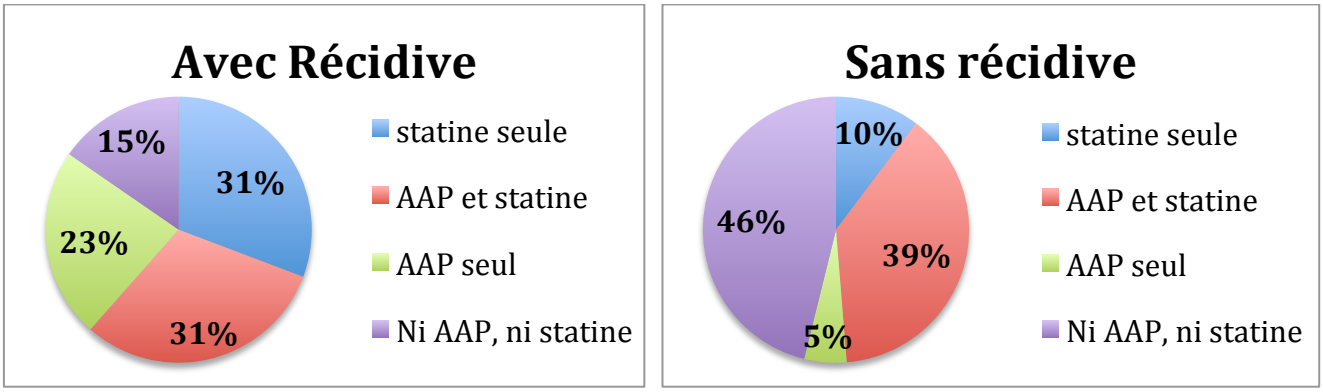


Figure 21 : Répartition des traitements dans les groupes avec et sans récidive d'hémorragie

La Figure 21 montre la répartition des traitements dans les 2 groupes. Parmi les patients avec récidive d'hémorragie :

- 54% des patients étaient traités par AAP vs. 46% sans AAP
- 62% des patients étaient traités par statine vs. 38% sans statine

Parmi les patients dont l'hémorragie ne récidivait pas :

- 44% des patients étaient traités par AAP vs. 56% sans AAP
- 49% des patients étaient traités par statine vs. 51% sans statine

La fréquence de récidives d'hémorragies paraissait plus élevée chez les patients traités par statines, mais cette différence n'était pas significative.

Concernant les facteurs de risque vasculaire, aucune différence n'était observée entre les deux groupes.

Concernant les troubles cognitifs, aucune différence n'était observée entre les 2 groupes. Les dosages des biomarqueurs dans le LCR ne différaient pas non plus.

Concernant l'imagerie cérébrale, la présence de micro-saignements était plus fréquente dans le groupe de patients sans récidive (87% vs. 50 % ; χ^2=6,67 ; 1 ddl ; *p=0,01*) (Figure 22). Si le nombre de micro-saignements ne différait pas entre les 2 groupes, on observait une différence concernant la localisation. La proportion de patients présentant des micro-saignements de localisation corticale était plus importante dans le groupe avec récidive d'hémorragie (33 %) comparé au groupe sans récidive (22 %). Il en était de même pour les micro-saignements de localisation mixte (67 % vs. 59 %). A l'inverse, les micro-saignements sous-corticaux étaient observés uniquement chez les patients qui n'ont pas présenté de récidive d'hémorragie (19 %).

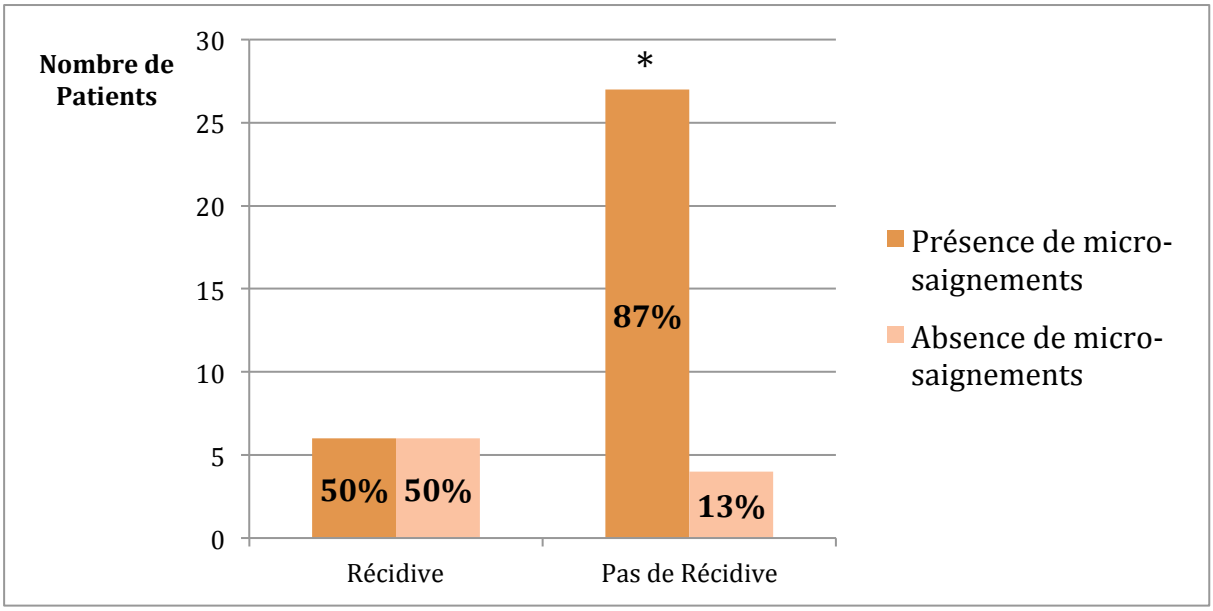


Figure 22 : Fréquence des micro-saignements dans le groupe de patients faisant une récidive d'hémorragie, et dans le groupe qui ne récidivait pas

* p < 0,05 par rapport au nombre de patients présentant des micro-saignements dans le groupe avec hémorragie récidivante

5 Discussion

Notre objectif principal était de déterminer le rôle des AAP et des statines sur l'augmentation du risque de récidive d'hémorragie, ainsi que la fréquence et le nombre de micro-saignements chez des patients souffrant d'AAC.

Dans notre population à haut risque d'AVC hémorragique, une récidive d'HIC était plus fréquente en cas de traitement. Cela corrobore les quelques données de la littérature concernant un probable risque pro-hémorragique à utiliser un AAP (He et al., 1998 ; Wong et al., 2000) et/ou une statine (Amarenco et al., 2006 ; Goldstein et al., 2008). Cela confirme également les résultats de la seule étude ayant analysé le rôle des AAP dans l'AAC (Biffi et al., 2010). Dans cette dernière étude, une première analyse univariée ne trouvait pas d'augmentation du risque de récidive d'hémorragie lobaire par l'aspirine (RR : 1,72 ; $p = 0,2$), et le nombre de micro-saignements était plus important chez les patients non traités (tendance non significative). L'utilisation d'un modèle de régression de Cox multivariable, incluant les données susceptibles d'influencer le risque hémorragique (génotype Apo E, traitement par warfarine, traitement par statine), retrouvait cependant un risque accru d'ICH lobaire récurrente (RR : 3,95 ; IC95% 1,6-8, 3 ; $p = 0,021$) avec le traitement AAP. Aucun effet n'était observé avec le traitement par statine. Compte-tenu du trop faible effectif de patients prennant soit un AAP, soit une statine dans notre étude, il n'était pas possible de préciser si l'augmentation du taux de récidive était due aux AAP, aux statines, ou à leur association. L'analyse individuelle montrait des proportions comparables de patients traités par AAP seuls (23%), par statines seules (31%) ou par leur association (31%) dans le groupe de patients avec récidive, alors que dans le groupe de patients sans récidive, les proportions étaient différentes, respectivement 5% (AAP), 10% (statines) et 39% (AAP+statines). Ces données suggèrent que chacun des deux traitements puisse avoir un effet propre et indépendant. Aucune des études précédentes qui se sont intéressées, soit au rôle des statines, soit au rôle des AAP, n'ont exclu les patients prenant l'association des deux traitements, ce qui ne permet donc pas de répondre formellement au rôle des statines dans la récidive d'AVC hémorragique.

Parmi les patients faisant une récidive d'hémorragie, la majorité avait présenté une récidive au cours de la première année, ce qui confirme les données de la littérature en faveur d'un risque de récidive plus important la première année (Passero et al., 1995 ; Hanger et al., 2007). Toutefois, cette période correspond à la période pendant laquelle une proportion plus

importante de patients est suivie. Après un an, le nombre de perdus de vue augmente, et en conséquence la probabilité de détecter des récidives plus tardives est moindre.

En revanche, il n'était pas retrouvé d'augmentation de la fréquence, ni du nombre de micro-saignements chez les patients traités, ce qui va à l'encontre des résultats d'autres études rétrospectives antérieures.

Concernant les AAP :

- seule l'association de ce traitement avec un antécédent d'hémorragie cérébrale serait un facteur de risque (Wong et al., 2003), ce qui pourrait expliquer certains résultats négatifs dans des études ne ciblant pas les patients ayant présenté une hémorragie cérébrale (Meike W. Vernooij et al., 2009).

- une seule des deux études concluant à une augmentation de la fréquence des microsaignements a fait la distinction entre les différents AAP pris par les patients (Naka et al., 2013). L'aspirine provoquait une augmentation de la fréquence des micro-saignements (RR = 2,19), mais cet effet n'était pas retrouvé concernant le clopidogrel et la ticlopidine. Notre étude ne faisant pas la distinction entre les différents AAP utilisés, l'absence d'augmentation de la fréquence des micro-saignements pourrait s'expliquer ainsi. Cependant, 11% seulement des patients de notre étude recevaient un traitement par clopidogrel, tandis que les autres étaient traités par aspirine.

- aucune de ces études ne ciblait le groupe de patients atteints d'AAC, qui sont plus à risque de micro-saignements. La seule étude concernant le sous-groupe de patients atteints d'AAC, ayant présenté une HIC, n'apportait pas d'information sur la fréquence des micro-saignements, associés à un traitement par AAP (Biffi et al., 2010).

Concernant les statines :

- aucune étude ne s'est intéressée spécifiquement aux AAC. Cela pourrait expliquer que l'on ne retrouvait pas dans notre étude d'augmentation de la fréquence, ni du nombre de micro-saignements chez les patients traités. En effet, le nombre de microsaignements est par définition le plus souvent élevé chez les patients atteints d'AAC, traités ou non (Linn et al., 2010). Dans notre étude 77% des patients traités ou non sont porteurs de micro-saignements.

- une étude rétrospective, portant sur 163 patients ayant présenté une HIC, a conclu que les statines augmentaient la prévalence et le nombre de micro-saignements, en particulier ceux localisés au niveau cortical ou sous-cortical (Haussen et al., 2012). Cependant, une telle augmentation de la prévalence des micro-saignements par les statines n'était pas vérifiée chez les patients ayant présenté un antécédent d'AVC ischémique (Day et al., 2011). L'âge moyen des patients traités par statine était plus élevé (74,5 +/- 8,1 ans vs. 66,4 +/- 16,4 ans dans le groupe sans statine), et 70% des patients étaient également traités par AAP, contre 31% dans le groupe

non traité par statine (Haussen et al., 2012). Or l'âge avancé et le traitement par AAP favoriseraient les micro-saignements. Ces biais liés à une hétérogénéité des groupes en matière d'âge et de traitement par AAP pourraient expliquer la différence de résultats avec notre étude dans laquelle l'âge des patients est comparable dans le groupe traité et le groupe non traité.

- deux études ont présenté des résultats contradictoires concernant l'incidence du taux de cholestérol sur le nombre de micro-saignements. La première, qui concluait qu'un taux de cholestérol plus faible pouvait favoriser les micro-saignements, était une étude prospective chez 172 patients, toute pathologie neurologique confondue (Lee et al., 2002). Dans cette population, 32 patients avaient une ICH dont 25 présentant des micro-saignements (78%). La deuxième, qui ne retrouvait pas d'incidence du taux de cholestérol sur le nombre de micro-saignements, était une étude rétrospective qui ciblait plus particulièrement le groupe de patients ayant présenté un AVC hémorragique (Orken et al., 2010). Notre étude, plus proche de la deuxième (rétrospective et ciblée sur une population à risque hémorragique), ne mettait pas en évidence d'incidence du taux de cholestérol sur le nombre de micro-saignements. Les micro-saignements sont très fréquents chez les patients ayant présenté un antécédent d'AVC hémorragique et particulièrement chez les patients atteints d'AAC. Cette particularité pourrait expliquer que la différence du nombre de micro-saignements est moins importante entre le groupe traité et le groupe non traité dans les populations à risque.

En outre, dans notre étude, la fréquence des micro-saignements était globalement supérieure dans le groupe de patients ne récidivant pas, alors qu'il a été montré que les micro-saignements favoriseraient le risque de récidive d'hémorragie (Biffi et al., 2010 ; Wilson et Werring, 2017). Cependant, la proportion de saignements de localisation corticale ou mixte était plus importante dans le groupe récidivant, tandis qu'aucun des patients ayant présenté des micro-saignements de localisation profonde n'avait fait de récidive d'hémorragie. Cela suggère que l'effet suspecté des microsaignements sur la récidive d'hémorragie pourrait ne concerner que les micro-saignements de localisation corticale, et pas ceux de localisation sous-corticale. Une précédente étude avait déjà souligné une fréquence de micro-saignements de localisation lobaire plus élevée chez les patients traités par AAP ayant présenté une HIC (Gregoire et al., 2010).

Afin de ne pas méconnaître d'autres causes de récidives d'hémorragie, les facteurs de risque vasculaire ont également été analysés. Ceux-ci étaient comparables entre nos groupes. Aucune différence de taux de LDL n'a en particulier été mise en évidence entre les patients ayant présenté une récidive d'hémorragie, et ceux qui ne récidivent pas. Cela suggère que l'augmentation du taux de récidive ne serait pas corrélée à la baisse du taux de LDL cholestérol mais provoquée :

- soit par les effets pleïotropes des statines, qui pourraient augmenter le risque hémorragique, par leur effet antiagrégant (Rikitake et Liao, 2005 ; Serebruany et al., 2006 ; Phipps et Blumberg, 2009)
- soit par le traitement AAP, dont l'effet est discuté dans la littérature, avec des résultats contradictoires, parfois en faveur de la récidive d'hémorragie (He et al., 1998 ; Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002), parfois non (Viswanathan et al., 2006).

Dans la seule étude ayant rapporté une augmentation du risque de récurrence d'hémorragie dans l'AAC chez les patients traités par AAP, un nombre élevé de micro-saignements était associé à ce risque de récidive, mais aucun lien n'a été recherché entre l'utilisation d'AAP et la fréquence ou le nombre de micro-saignements (Biffi et al., 2010).

Compte-tenu de la nature rétrospective et monocentrique de cette étude, plusieurs points pouvant limiter l'interprétation de nos résultats sont à souligner :

- Certaines données ne sont pas disponibles pour tous les patients, notamment le dosage des biomarqueurs qui n'a été réalisé que chez 35 % des patients, ainsi que le taux de LDL cholestérol, qui pourrait influencer le résultat quant à la corrélation entre la baisse du taux de LDL cholestérol et le risque de récidive d'hémorragie (bien qu'il ait été dosé chez 85 % des patients).
- L'hétérogénéité des techniques d'imagerie cérébrale utilisée dans notre population ne permet pas un calcul homogène du volume des hématomes pour tous les sujets. Nous n'avons donc pas pu évaluer l'impact des traitements sur le volume des hématomes.
- L'information sur le suivi ou non du traitement et sa bonne observance chez les patients qui n'ont pas récidivé ne peut être obtenue sur analyse des dossiers.
- La possible récidive d'hémorragie dans un autre hôpital que le CHU de Rouen, ou les éventuels décès par hémorragie sans hospitalisation, ont pu sous-estimer le nombre de récidives dans notre population.
- La récidive d'hémorragie pourrait dépendre du délai d'observation, c'est-à-dire de la date de première hémorragie enregistrée dans notre étude. Dans notre étude 71 % des patients diagnostiqués en 2011 font une récidive d'hémorragie, pour diminuer à 8 % pour les patients diagnostiqués en 2015. Bien que le risque de récidive d'hémorragie soit plus élevé la première année suivant l'hémorragie inaugurale, il reste néanmoins estimé à 2,4 % par an, et ce risque est multiplié par quatre en cas d'hématome lobaire (Hill et al., 2000).

6 Conclusion et perspectives

Chez les patients atteints d'AAC, les recommandations de l'ANSM préconisent que la prescription d'AAP soit limitée aux seuls cas dans lesquels elle ne peut pas être évitée. Il n'existe pas aujourd'hui de recommandations concernant l'utilisation des statines chez ces patients. Notre étude permet de souligner l'augmentation du risque de récidive sous traitement, AAP seul, statine seule ou l'association des deux. Cela suggère que les recommandations ANSM pour les AAP dans l'AAC devraient être étendues aux statines. Ces résultats devront cependant être confirmés sur des effectifs plus importants permettant une analyse statistique sur chacun des groupes de traitement, afin de déterminer si l'effet observé dépend seulement des AAP, des statines ou bien de chacune des deux molécules. Il pourrait donc être intéressant d'élargir la zone géographique de recrutement et la durée de l'étude.

S'il s'avère que les statines augmentent bien le risque de récidive d'hémorragie chez les patients atteints d'AAC, il conviendra alors de rechercher des alternatives thérapeutiques, les fibrates pouvant par exemple en être une, s'ils ne favorisent pas les hémorragies. Une étude a montré leur efficacité en prévention primaire et secondaire des accidents vasculaires, sans augmentation des effets indésirables (Wang et al., 2015), mais cette étude ne concernait pas un groupe de patient à risque hémorragique. D'autres études ont montré que comme les statines, les fibrates activeraient le système PPAR dans les plaquettes, ils pourraient donc avoir une activité anti-agrégante plaquettaire selon un processus non génomique (les plaquettes étant dépourvues de noyau) (Phipps et Blumberg, 2009). Il pourrait être intéressant d'intégrer à l'étude les fibrates, afin de voir si ces traitements augmentent le risque hémorragique.

La question d'un effet des traitements sur la primo-hémorragie mériterait d'être soulevée mais nécessiterait une étude prospective chez des patients diagnostiqués avec AAC sans antécédents d'HIC, ce qui représente une population restreinte difficile à recruter.

ANNEXES

SOMMAIRE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire MMS

ANNEXE 2 : Questionnaire BREF

ANNEXE 3 : Echelle NIHSS

ANNEXE 1 : Questionnaire MMS

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E) Date :…… Evalué(e) par : …… Niveau socio-culturel ……	Etiquette du patient

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? ……

☞ *Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant* :

	!0ou1!		!0ou1!
1. en quelle année sommes-nous ?	!____!	4. Quel jour du mois ?	!____!
2. en quelle saison ?	!____!	5. Quel jour de la semaine ?	!____!
3. en quel mois ?	!____!		

☞ *Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.*

6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? !____!
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? !____!
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? !____!
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? !____!
10. A quel étage sommes-nous ici ? !____!

APPRENTISSAGE

☞ *Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.*

11. Cigare		[citron		[fauteuil	!____!
12. fleur	ou	[clé	ou	[tulipe	!____!
13. porte		[ballon		[canard	!____!

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

☞ *Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93 !____!
15. 86 !____!
16. 79 !____!
17. 72 !____!
18. 65 !____!

☞ *Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :* « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

☞ *Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?*

19. Cigare		[citron		[fauteuil	!____!
20. fleur	ou	[clé	ou	[tulipe	!____!
21. porte		[ballon		[canard	!____!

LANGAGE

22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. !____!
23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre !____!
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » !____!

☞ *Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :* « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. !____!
26. Pliez-la en deux. !____!
27. et jetez-la par terre ». !____!

☞ *Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet* :

28. «faites ce qui est écrit ». !____!

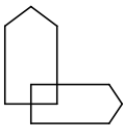
☞ *Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :*

29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » !____!

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

☞ *Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :*

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». !____!



SCORE TOTAL (0 à 30) **!____!**

ANNEXE 2 : Questionnaire BREF

19.9.2002

BATTERIE RAPIDE D'EFFICIENCE FRONTALE (Dubois et Pillon)

		Cotation
1 – **Epreuves des similitudes** Demander en quoi se ressemblent : - Une orange et une banane, - Une chaise et une table - Une tulipe, une rose et une marguerite.	▪ Les 3 réponses correctes ▪ 2 réponses seulement ▪ 1 réponse ▪ aucune réponse	= 3 = 2 = 1 = 0
2 – **Epreuve de fluence verbale** Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S.	▪ > 10 mots ▪ entre 5 et 10 mots ▪ entre 3 et 5 mots ▪ moins de 3 mots	= 3 = 2 = 1 = 0
3 – **Comportement de préhension** L'examinateur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.	▪ Le patient ne saisit pas les mains de l'examinateur. ▪ Le patient hésite et demande ce qu'il doit faire. ▪ Le patient prend les mains sans hésitation ▪ Le patient prend les mains alors que l'examinateur lui demande de ne pas le faire.	= 3 = 2 = 1 = 0
4 – **Séquences motrices de Luria** Le patient doit reproduire la séquence « tranche – poing – paume » après que l'examinateur la lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisée 3 fois avec l'examinateur.	▪ Le patient réussit seul 6 séquences consécutives. ▪ Le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives. ▪ Le patient ne peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examinateur. ▪ Le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examinateur.	= 3 = 2 = 1 = 0
5 – **Epreuve des consignes conflictuelles** Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examinateur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)	▪ Aucune erreur ▪ Seulement 1 ou 2 erreurs ▪ Plus de 2 erreurs ▪ Le patient suit le rythme de l'examinateur.	= 3 = 2 = 1 = 0
6 – **Epreuve de Go–No Go** Le patient doit taper 1 fois quand l'examinateur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examinateur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)	▪ Aucune erreur ▪ Seulement 1 ou 2 erreurs ▪ Plus de 2 erreurs ▪ Le patient est perdu ou suit le rythme de l'examinateur.	= 3 = 2 = 1 = 0
	TOTAL	

ANNEXE 3 : Echelle NIHSS

Echelle NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)

1a. Niveau de conscience Choisir une réponse, même si une évaluation complète est impossible du fait d'une intubation, d'une barrière linguistique, d'un traumatisme oro-trachéal ou d'une autre raison. Le score 3 n'est attribué que si le patient ne réagit par aucun mouvement (en dehors de réflexes de posture) aux stimulations douloureuses.	**0**	Eveillé, réactivité vive	
	1	Non vigilant, mais peut-être éveillé par une simulation mineure (question, ordre)	
	2	Non vigilant, nécessite des stimulations répétées pour réagir, ou est inconscient et nécessite des stimulations intenses ou douloureuses pour obtenir des mouvements autres que stéréotypés	
	3	On obtient uniquement des réponses réflexes motrices ou végétatives ou le patient est totalement aréactif et flasque	
1b. LOC questions Demander au patient le mois de l'année en cours, ainsi que son âge. La réponse doit être correcte: les réponses approximatives ne sont pas acceptées. Le score 2 sera attribué aux patients aphasiques ou stuporeux qui ne comprennent pas les questions. Le score 1 sera attribué aux patients qui ne peuvent répondre du fait d'une intubation, d'un traumatisme oro-trachéal, d'une dysarthrie sévère qu'elle qu'en soit la cause, d'une barrière linguistique, ou de toute autre raison non liée à l'aphasie. Il est important de ne prendre en compte que les première réponse du patient et de ne pas aider le patient de quelque manière que ce soit.	**0**	Répond aux 2 questions correctement	
	1	Ne répond correctement à une seule question	
	2	Ne répond correctement à aucune question	
1c. LOC Commandes Demander au patient d'ouvrir et de fermer les yeux puis de fermer le poing et d'ouvrir la main non parétique. Utiliser 1 autre commande du même type si les mains ne peuvent être utilisées. L'épreuve est considérée comme bonne fait une tentative non équivoque mais ne peut terminer du fait d'une faiblesse. Si le patient ne répond pas à la commande, l'épreuve sera effectuée sur imitation. En cas de traumatisme, d'amputation ou d'un autre empêchement physique, utiliser d'autres ordres simples. Seule la 1ère tentative est prise en compte	**0**	Exécute correctement les 2 ordres	
	1	Exécute un seul ordre sur les deux	
	2	N'exécute aucun des 2 ordres	

2. Meilleur regard	**0**	Normal	
Seuls les mouvements horizontaux seront testés. Les mouvements volontaires et réflexes (oculo-céphaliques) seront testés sans épreuve calorique. En cas de déviation conjuguée des yeux ne pouvant être réduite par une activité volontaire ou réflexe, le score 1 sera attribué. En cas de paralysie isolée d'un nerf oculo-moteur (III, IV ou VI), le score 1 sera attribué. L'oculo-motricité peut et doit être testée chez touts les patients aphasiques. En cas de traumatisme oculaire, de pansement, de cécité préexistante ou d'aure anomalie de l'acuité visuelle ou du champ visuel, l'examinateur doit utiliser les mouvements réflexes et attribuer un score. L'existence d'une paralysie partielle de l'oculomotricité pourra être détectée par un déplacement de l'examinateur de part et d'autre du patient, en établissant un contact visuel.	**1**	Paralysie partielle ce score est attribué quand le regard est anormal pour 1 ou 2 yeux mais sans déviation forcée ni paralysie complète du regard	
	2	Déviation forcée ou paralysie complète du regard non vaincue par les mouvements oculo-céphaliques	
3. Champ visuel	**0**	Aucun trouble du champ visuel	
Le champ visuel sera testé par confrontation (quadrants supérieurs et quadrants inférieurs), en utilisant le comptage des doigts ou, si nécessaire le clignement à la menace. Les patients doivent être encouragés. Le champ visuel pourra être considéré comme normal si le patient regarde du côté du doigt en mouvement. En cas de cécité unilatérale ou d'énucléation, le champ visuel sera testé sur l'œil indemne. Le score 1 ne sera attribué que s'il existe une asymétrie nette ou une quadranopsie. Le score 3 sera attribué en cas de cécité complète quelle qu'en soit la raison. Une stimulation bilatérale et simultanée sera effectuée : le score 1 sera attribué en cas d'extinction visuelle et les résultats de cette épreuve seront utilisés pour coter l'item 11.	**1**	Hémianopsie partielle	
	2	Hémianopsie complète	
	3	Hémianospie bilatérale	
4 Paralysie faciale	**0**	Mobilité normale symétrique	
Sur commande ou sur imitation, obtenir du patient de montrer les dents, de lever les sourcils et de fermer les yeux ? En cas de faible réactivité ou de troubles de la compréhension, utiliser une stimulation douloureuse (manœuvre de Pierre Marie et Foix) et tester la symétrie de la grimace. Dans la mesure du possible, ôter les pansements, etc, pouvant gêner l'examen.	**1**	Paralysie mineure (effacement du sillon nasogénien, asymétrie du sourire)	
	2	Paralysie partielle (paralysie de la partie inférieure de la face, totale ou subtotale).	
	3	Paralysie complète (faciale supérieure et inférieure).	

5a Motricité du membre supérieur gauche

Le membre examiné est placé dans la position appropriée : membre supérieur en extension (paumes vers le bas) à 90° (en position assise) ou 45° (en position allongée) ; membre inférieur en extension à 30° (toujours examiné en position allongée). Une chute du membre supérieur est prise en compte si elle intervient en moins de 10 secondes au membre supérieur. Le patient aphasique peut être encouragé par stimulation vocale forte ou imitation, mais non par un stimulus nociceptif. Chaque membre est testé successivement, en commençant par le bras non paralysé.
Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire de l'épaule ou de la hanche, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score.

0	Pas de chute maintien du bras à 90° (ou 45°) pendant 10 secondes.	
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 10 secondes, mais le bras ne retombe pas sur le lit ou un autre support.	
2	Le bras ne peut pas atteindre ou maintenir à 90° (ou 45°) tombe sur le lit, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.	
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le bras tombe instantanément.	
4	Absence de mouvement.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

5b Motricité du membre supérieur droit

0	Pas de chute maintien du bras à 90° (ou 45°) pendant 10 secondes.	
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 10 secondes, mais le bras ne retombe pas sur le lit ou un autre support.	
2	Le bras ne peut pas atteindre ou maintenir à 90° (ou 45°) tombe sur le lit, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.	
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.	
4	Absence de mouvement.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

6a Motricité du membre inférieur gauche

Le membre examiné est placé dans la position appropriée : membre supérieur en extension (paumes vers le bas) à 90° (en position assise) ou 45° (en position allongée) ; membre inférieur en extension à 30° (toujours examiné en position allongée). Une chute du membre est prise en compte si elle intervient en moins de 5 secondes au membre inférieur. Le patient aphasique peut être encouragé par stimulation vocale forte ou imitation, mais non par un stimulus nociceptif. Chaque membre est testé successivement, en commençant par le membre non paralysé.
Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire de l'épaule ou de la hanche, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score.

0	Absence de chute ; la jambe garde la position à 30° pendant 5 secondes.	
1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 5 secondes, mais la jambe ne retombe pas sur le lit.	
2	La jambe retombe sur le lit dans les 5 secondes, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.	
3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.	
4	Absence de mouvement.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

6 b Motricité du membre inférieur droit			
	0	Absence de chute ; la jambe garde la position à 30° pendant 5 secondes.	
	1	Chute ; la position ne peut être maintenue pendant 5 secondes, mais a jambe ne retombe pas sur le lit.	
	2	La jambe retombe sur le lit dans les 5 secondes, mais le patient peut faire un certain mouvement contre la pesanteur.	
	3	Absence de mouvement contre la pesanteur ; le membre inférieur tombe instantanément.	
	4	Absence de mouvement.	
	9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

7 Ataxie des membres			
Le but de cet item est de rechercher une atteinte cérébelleuse unilatérale. L'examen est réalisé les yeux ouverts. En cas de déficit visuel, s'assurer que l'épreuve est effectuée dans le champ visuel intact. Les épreuves doigt-nez et talon-genou seront réalisées des deux côtés : une ataxie ne sera prise en compte que si elle ne peut pas être expliquée par un déficit moteur. L'ataxie sera considérée comme absente chez un patient qui ne peut comprendre ou est paralysé. Seulement en cas d'amputation ou de blocage articulaire, le score 9 sera attribué et l'examinateur devra fournir l'explication de ce score. En cas de cécité, le test sera effectué en demandant au patient de toucher le nez à partir de la position bras en extension.	0	Absente.	
	1	Présente pour un membre.	
	2	Présente pour deux membres.	
	9	Amputation, blocage articulaire	

8 Sensibilité			
Étudier la sensation ou la grimace à la piqûre ou le retrait après stimulation nociceptive chez le patient confus ou aphasique. Seuls les troubles sensitifs liés à l'accident vasculaire cérébral sont pris en compte. L'examen doit porter sur les différentes parties du corps [bras (et non les mains), jambes, tronc et face] pour rechercher un déficit sensitif hémicorporel. Le score 2, " sévère ou total ", ne doit être attribué que lorsqu'un déficit sensitif sévère ou total peut être clairement identifié. En conséquence, le score 1 ou 0 sera probablement attribué aux patients stuporeux ou aphasiques. Le score 2 sera attribué au patient atteint d'un accident vertébro-basilaire ayant un déficit sensitif bilatéral. Le score 2 sera attribué, en l'absence de réponse, aux patients quadriplégiques. Le score 2 est attribué aux patients dans le coma (item 1 à 3).	0	Normale	
	1	Déficit sensitif discret à modéré ; du côté atteint, la piqûre est moins bien perçue ou non perçue mais le patient est conscient d'être touché.	
	2	Déficit sévère à total ; le patient n'a pas conscience d'être touché au niveau de la face, du bras et de la jambe.	

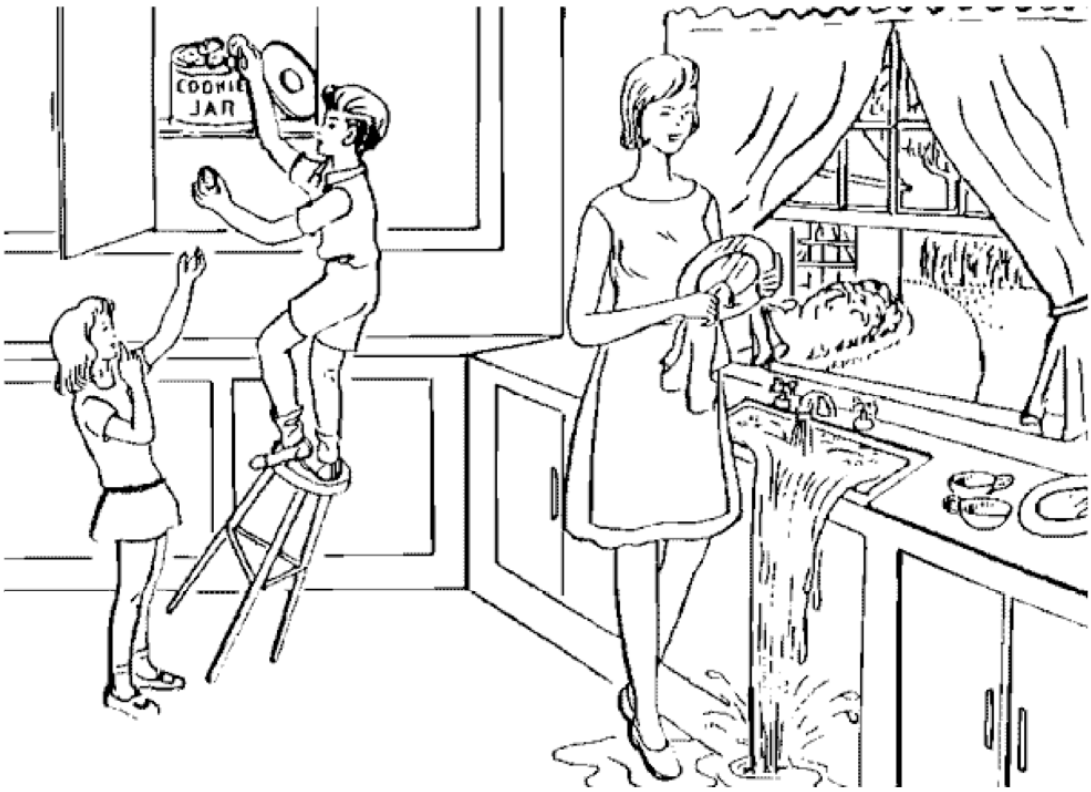
9 Meilleur langage	**0**	Normal, pas d'aphasie.	
De nombreuses informations seront obtenues sur le niveau de compréhension lors de la passation des épreuves précédentes. On demandera au patient de décrire la scène se déroulant sur la figure qui lui sera présentée, de nommer les items représentés sur une autre figure et de lire une liste de phrases (voir plus loin les figures). Le niveau de compréhension est évalué à partir de ces épreuves spécifiques, ainsi qu'à partir de la réponse aux consignes données lors des phases précédentes de l'examen. En cas de troubles visuels, on demandera au patient d'identifier des objets placés dans sa main et on évaluera sa production verbale et la répétition. Chez le patient intubé, l'écriture sera évaluée. Le score 3 sera attribué au patient dans le coma (item 1 à 3). L'examinateur doit attribuer un score chez le patient stuporeux ou dont la coopération est limitée ; le score 3 ne doit être attribué que si le patient est mutique et n'exécute aucun ordre simple.	**1**	Aphasie discrète à modérée. Il existe une perte indiscutable de la fluence ou des capacités de compréhension, mais sans limitation significative des idées exprimées, ni de la forme de l'expression. Toutefois, la réduction du discours et/ou de la compréhension, rend la conversation à partir des documents fournis difficile, voire impossible. L'examinateur peut identifier l'image à partir de la réponse du patient.	
	2	Aphasie sévère. L'expression est fragmentaire. L'examinateur doit faire des efforts et interroger pour déduire et deviner. L'étendue des informations échangées est limitée. L'examinateur supporte tout le poids de la conversation. Il ne peut identifier les objets à partir des réponses du patient.	
	3	Mutisme ; aphasie globale ; pas de langage utile, ni de compréhension du langage oral.	
10 Dysarthrie	**0**	Normal	
Même si l'articulation semble normale, l'expression verbale doit être testée en demandant au patient de lire ou répéter les mots de la liste. L'articulation du langage lors du discours spontané sera testée même chez le patient ayant une aphasie sévère. Le score 9 ne sera attribué qu'en cas d'intubation ou d'autre empêchement " mécanique " ; l'examinateur doit alors fournir la raison de cet empêchement. Le patient ne doit pas être averti que l'examinateur est en train de tester son articulation.	**1**	Discrète à modérée ; le patient n'articule pas bien au moins quelques mots et, au pire, peut être compris avec quelques difficultés.	
	2	Sévère : le discours du patient est tellement mal articulé qu'il devient inintelligible en l'absence ou hors de proportion avec toute éventuelle aphasie, ou est mutique, anarthrique.	
	9	Intubation, autre obstacle mécanique, expliquer :	
11 Extinction ou négligence	**0**	Normal	
Des informations suffisantes peuvent être obtenues lors des épreuves précédentes. Le score 0 est attribué si le patient a un déficit visuel sévère empêchant la recherche d'une extinction visuelle, à condition que l'épreuve à la recherche d'une extinction sensitive soit normale. Le score est 0, si le patient est aphasique, mais donne l'impression de percevoir le stimulus des deux côtés. La présence d'une négligence visuo-spatiale ou d'une anosognosie doit aussi être prise en compte. Dans la mesure où cette anomalie n'est scorée que si elle est présente, cet item est toujours testable.	**1**	Extinction ou négligence visuelle, tactile, auditive, spatiale ou personnelle à la stimulation bilatérale simultanée dans une des modalités.	
	2	Héminégligence sévère ou portant sur plus d'une modalité sensorielle. Ne reconnaît pas sa propre main ou ne s'oriente que vers un côté de l'espace.	

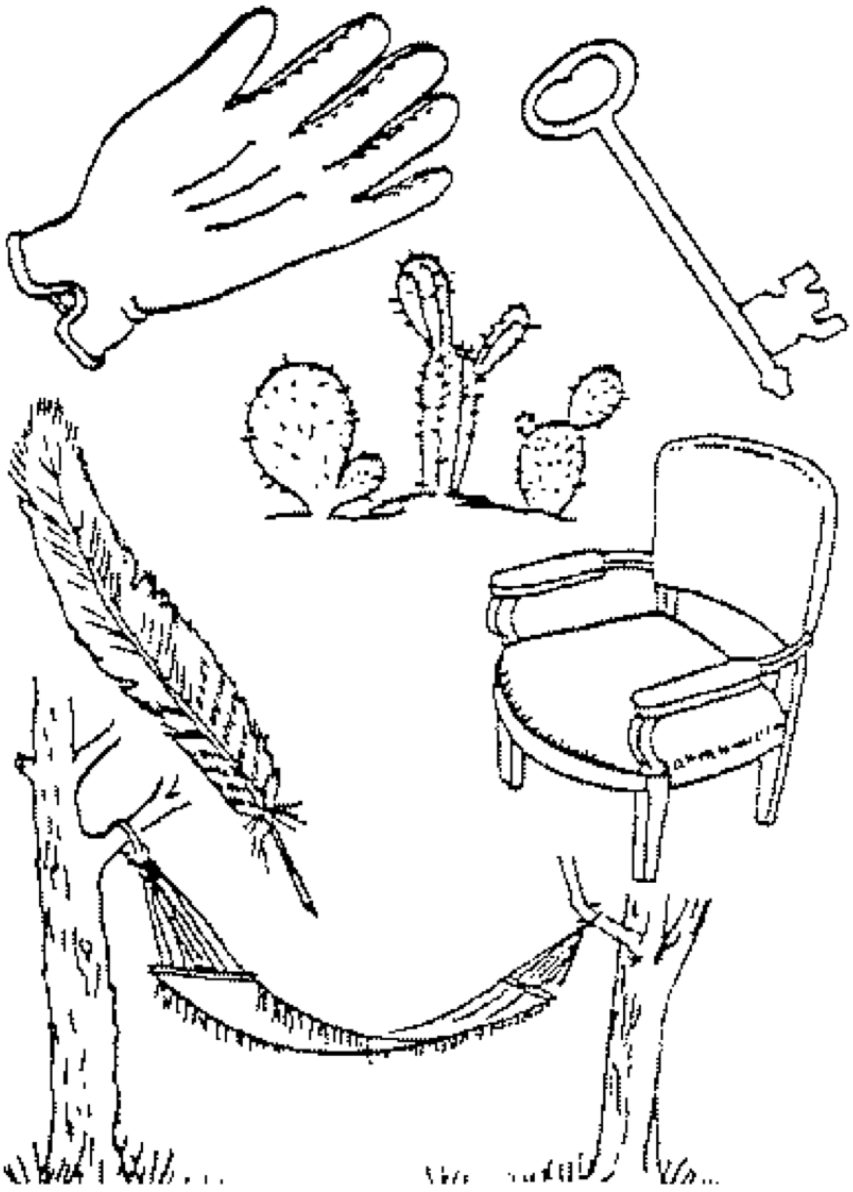
12 Motricité distale

L'examinateur soutient l'avant-bras du patient et lui demande d'effectuer une extension complète des doigts. Si le patient ne peut étendre les doigts, l'examinateur les place en extension et surveille l'apparition d'une flexion des doigts. Seule la première tentative est prise en compte. Seuls les mouvements lors de cette épreuve sont pris en compte.

0	Normal, pas de flexion après 5 secondes.	
1	Maintien d'une extension après 5 secondes, mais celle-ci est incomplète.	
2	Aucune extension volontaire après 5 secondes.	
9	Amputation, blocage articulaire, expliquer :	

Total





VOUS SAVEZ BIEN

IL TOMBE PAR TERRE

JE VAIS AU TRAVAIL

LE VASE EST DANS LA SALLE À MANGER

JE L'AI ENTENDU HIER SOIR À LA RADIO

MAMAN

TIC TAC

MOITIÉ-MOITIÉ

CINQ

ÉCLABOUSSER

BÉBÉ PLEUREUR

CATÉGORIQUE

BIBLIOGRAPHIE

Afssaps. *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique - recommandations*. 2005a.

Afssaps. *Prise en charge thérapeutique du patient dyslipidémique - argumentaire*. 2005b.

Akoudad S., Portegies M. L. P., Koudstaal P. J., Hofman A., Van der Lugt A., Ikram M. A., Vernooij M. W. « Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study ». *Circulation*. 2015. Vol. 132, n°6, p. 509-516.

Alamowitch S., Grateau G. « Angiopathies amyloïdes cérébrales ». *Sang Thrombose Vaisseaux.* 2007. Vol. 19, n°7, p. 367-373.

Allan S., Brett M. « Aspirin/Dipyridamole vs Clopidogrel to Prevent Recurrent Stroke: A Toss-Up? ». *Medscape*. 2008.

Alonzo N. C., Hyman B. T., Rebeck G. W., Greenberg S. M. « Progression of cerebral amyloid angiopathy: accumulation of amyloid-beta40 in affected vessels ». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1998. Vol. 57, n°4, p. 353-359.

Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A., Goldstein L. B., Hennerici M., Rudolph A. E., Sillesen H., Simunovic L., Szarek M., Welch K. M. A., Zivin J. A., Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. « High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack ». *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355, n°6, p. 549-559.

Amarenco P., Labreuche J., Lavallée P., Touboul P.-J. « Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis ». *Stroke.* 2004. Vol. 35, n°12, p. 2902-2909.

ANSM. « Bon usage des antiagrégants plaquettaires ». 2012.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. « Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients ». *BMJ*. 2002. Vol. 324, n°7329, p. 71-86.

Attems J., Lauda F., Jellinger K. A. « Unexpectedly low prevalence of intracerebral hemorrhages in sporadic cerebral amyloid angiopathy: an autopsy study ». *J. Neurol.* 2008. Vol. 255, n°1, p. 70-76.

Avignon A., Barbe P. « Athérosclérose: les hyperlipoprotéinémies. » *Cahiers de Nutrition et de Diététique,*. 2001. n°36, p. 2S101-2S106.

Bakker E., Van Broeckhoven C., Haan J., Voorhoeve E., Van Hul W., Levy E., Lieberburg I., Carman M. D., Van Ommen G. J., Frangione B. « DNA diagnosis for hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch type) ». *Am. J. Hum. Genet.* 1991. Vol. 49, n°3, p. 518-521.

Bales K. R., O'Neill S. M., Pozdnyakov N., Pan F., Caouette D., Pi Y., Wood K. M., Volfson D., Cirrito J. R., Han B.-H., Johnson A. W., Zipfel G. J., Samad T. A. « Passive immunotherapy targeting amyloid-β reduces cerebral amyloid angiopathy and improves vascular reactivity ». *Brain*. 2016. Vol. 139, n° 2, p. 563-577.

Barrera-Ocampo A., Lopera F. « Amyloid-beta immunotherapy: the hope for Alzheimer disease? ». *Colomb Med (Cali)*. 2016. Vol. 47, n°4, p. 203-212.

Barter P. J., Rye K.-A. « Cardioprotective Properties of Fibrates ». *Circulation*. 2006. Vol. 113, n°12, p. 1553-1555.

Baurand A., Eckly A., Hechler B., Kauffenstein G., Galzi J.-L., Cazenave J.-P., Léon C., Gachet C. « Differential regulation and relocalization of the platelet P2Y receptors after activation: a way to avoid loss of hemostatic properties? ». *Mol. Pharmacol.* 2005. Vol. 67, n°3, p. 721-733.

Biffi A., Anderson C. D., Jagiella J. M., Schmidt H., Kissela B., Hansen B. M., Jimenez-Conde J., Pires C. R., Ayres A. M., Schwab K., Cortellini L., Pera J., Urbanik A., Romero J. M., Rost N. S., Goldstein J. N., Viswanathan A., Pichler A., Enzinger C., Rabionet R., Norrving B., Tirschwell D. L., Selim M., Brown D. L., Silliman S. L., Worrall B. B., Meschia J. F., Kidwell C. S., Broderick J. P., Greenberg S. M., Roquer J., Lindgren A., Slowik A., Schmidt R., Woo D., Rosand J., International Stroke Genetics Consortium. « APOE genotype and extent of bleeding and outcome in lobar intracerebral haemorrhage: a genetic association study ». *Lancet Neurol.* 2011. Vol. 10, n°8, p. 702-709.

Biffi A., Shulman J. M., Jagiella J. M., Cortellini L., Ayres A. M., Schwab K., Brown D. L., Silliman S. L., Selim M., Worrall B. B., Meschia J. F., Slowik A., De Jager P. L., Greenberg S. M., Schneider J. A., Bennett D. A., Rosand J. « Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy ». *Neurology*. 2012. Vol. 78, n°5, p. 334-341.

Biffi A., Sonni A., Anderson C. D., Kissela B., Jagiella J. M., Schmidt H., Jimenez-Conde J., Hansen B. M., Fernandez-Cadenas I., Cortellini L., Ayres A., Schwab K., Juchniewicz K., Urbanik A., Rost N. S., Viswanathan A., Seifert-Held T., Stoegerer E.-M., Tomás M., Rabionet R., Estivill X., Brown D. L., Silliman S. L., Selim M., Worrall B. B., Meschia J. F., Montaner J., Lindgren A., Roquer J., Schmidt R., Greenberg S. M., Slowik A., Broderick J. P., Woo D., Rosand J., International Stroke Genetics Consortium. « Variants at APOE influence risk of deep and lobar intracerebral hemorrhage ». *Ann. Neurol.* 2010. Vol. 68, n°6, p. 934-943.

Biffi A., Greenberg S. M. « Cerebral Amyloid Angiopathy: A Systematic Review ». *J Clin Neurol*. 2011. Vol. 7, n°1, p. 1-9.

Biffi A., Halpin A., Towfighi A., Gilson A., Busl K., Rost N., Smith E. E., Greenberg M. S., Rosand J., Viswanathan A. « Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy ». *Neurology*. 2010. Vol. 75, n°8, p. 693-698.

Bifulco M., Malfitano A. M. « Regulation of platelet function by statins ». *Journal of Blood Disorders*. 2014. Vol. 1, p. 1-2.

Blennow K., Galasko D. « Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: their role in Clinical Chemistry ». *International Fédération of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)*. 2001.

Blennow K., Hampel H. « CSF markers for incipient Alzheimer's disease ». *Lancet Neurol*. 2003. Vol. 2, n°10, p. 605-613.

Bombois S., Schraen S., Sablonniere B., Buée L., Pasquier F. « Intérêt du dosage des biomarqueurs du LCR dans les démences dégénératives ». 2011.

Bornebroek M., De Jonghe C., Haan J., Kumar-Singh S., Younkin S., Roos R., Van Broeckhoven C. « Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis Dutch type (AbetaPP 693): decreased plasma amyloid-beta 42 concentration ». *Neurobiol. Dis.* 2003. Vol. 14, n°3, p. 619-623.

Boulouis G., Charidimou A., Greenberg S. M. « Sporadic Cerebral Amyloid Angiopathy: Pathophysiology, Neuroimaging Features, and Clinical Implications ». *Semin Neurol* 2016. Vol. 36, n°3, p. 233-243.

Boyle P. A., Yu L., Nag S., Leurgans S., Wilson R. S., Bennett D. A., Schneider J. A. « Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons ». *Neurology* 2015. Vol. 85, n°22, p. 1930-1936.

Braksick S. A., Klaas J. P., Brown R. D., Rabinstein A. A., Hocker S. E., Fugate J. E. « Influence of antithrombotics on the etiology of intracerebral hemorrhage ». *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015. Vol. 24, n°3, p. 699-703.

Brandt J. T., Payne C. D., Wiviott S. D., Weerakkody G., Farid N. A., Small D. S., Jakubowski J. A., Naganuma H., Winters K. J. « A comparison of prasugrel and clopidogrel loading doses on platelet function: magnitude of platelet inhibition is related to active metabolite formation ». *American Heart Journal*. 2007. Vol. 153, n°1, p. 66.e9-66.e16.

Brouwers H. B., Biffi A., Ayres A. M., Schwab K., Cortellini L., Romero J. M., Rost N. S., Viswanathan A., Greenberg S. M., Rosand J., Goldstein J. N. « APOE Genotype Predicts Hematoma Expansion in Lobar Intracerebral Hemorrhage ». *Stroke*. 2012. Vol. 43, n°6, p. 1490-1495.

Brugières P. « Comprendre le signal de l'hémorragie cérébro-méningée en IRM ». *Act. Med. Int. - Neurologie*. 2000. n°2. Bugiani O., Padovani A., Magoni M. « An Italian type of HCHWA ». *Neurobiology of Aging*. 1998. p. 238.

Burch J. W., Stanford N., Majerus P. W. « Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. » *J Clin Invest*. 1978. Vol. 61, n°2, p. 314-319.

Campbell C. L., Smyth S., Montalescot G., Steinhubl S. R. « Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review ». *JAMA*. 2007. Vol. 297, n°18, p. 2018-2024.

CAPRIE Steering Committee. « A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee ». Lancet. 1996. Vol. 348, n°9038, p. 1329-1339.

Case N. F., Charlton A., Zwiers A., Batool S., McCreary C. R., Hogan D. B., Ismail Z., Zerna C., Coutts S. B., Frayne R., Goodyear B., Haffenden A., Smith E. E. « Cerebral Amyloid Angiopathy Is Associated With Executive Dysfunction and Mild Cognitive Impairment ». *Stroke.* 2016. Vol. 47, n°8, p. 2010-2016.

De la Chapelle A., Tolvanen R., Boysen G., Santavy J., Bleeker-Wagemakers L., Maury C. P., Kere J. « Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187 ». *Nat. Genet.* 1992. Vol. 2, n°2, p. 157-160.

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., Keech A., Simes J., Barnes E. H., Voysey M., Gray A., Collins R., Baigent C. « The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular

disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials ». *Lancet*. 2012. Vol. 380, n°9841, p. 581-590.

Collaboration A. T. (ATT). « Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials ». *The Lancet.* 2009. Vol. 373, n°9678, p. 1849-1860.

Coller B. S., Shattil S. J. « The GPIIb/IIIa (integrin alphaIIbbeta3) odyssey: a technology-driven saga of a receptor with twists, turns, and even a bend ». *Blood*. 2008. Vol. 112, n°8, p. 3011-3025.

Collins R., Armitage J., Parish S., Sleight P., Peto R., Heart Protection Study Collaborative Group. « Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions ». *Lancet.* 2004. Vol. 363, n°9411, p. 757-767.

Cordonnier C., Al-Shahi Salman R., Wardlaw J. « Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting ». *Brain.* 2007. Vol. 130, n°Pt 8, p. 1988-2003.

Cordonnier C., Flier W. M. Van der. « Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? ». *Brain.* 2011. Vol. 134, n°2, p. 335-344.

Coughlin S. R. « Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology ». *J. Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 3, n°8, p. 1800-1814.

Coull A. J., Lovett J. K., Rothwell P. M., Oxford Vascular Study. « Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services ». BMJ. 2004. Vol. 328, n°7435, p. 326.

Damås J. K., Puccetti L., Aukrust P. « Early anti-thrombotic and anti-inflammatory actions of statins and fibrates--time for adjuvant therapy in acute coronary syndromes? ». *Thromb. Haemost.* 2005. Vol. 94, n°1, p. 1-3.

Day J. S., Policeni B. A., Smoker W. R. K., Dobre M. C., Zhang Y., Leira E. C., Davis P. H., Chen S., Olalde H., Adams H. P. « Previous Statin Use Is Not Associated With an Increased Prevalence or Degree of Gradient-Echo Lesions in Patients With Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack ». *Stroke.* 2011. Vol. 42, n°2, p. 354-358.

De la Sierra A., Pintó X., Guijarro C., Miranda J. L., Callejo D., Cuervo J., Subirà R., Rubio M. « Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain ». *Adv Ther*. 2015. Vol. 32, n°10, p. 944-961.

Delvalee E. *Effets pléiotropes et perspectives thérapeutiques des statines dans le domaine cardiovasculaire*. Université de lorraine, 2012.

Diener H. C., Cunha L., Forbes C., Sivenius J., Smets P., Lowenthal A. « European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke ». *J. Neurol. Sci.* 1996. Vol. 143, n°1-2, p. 1-13.

Diener H.-C., Bogousslavsky J., Brass L. M., Cimminiello C., Csiba L., Kaste M., Leys D., Matias-Guiu J., Rupprecht H.-J., MATCH investigators. « Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled

trial ». *Lancet.* 2004. Vol. 364, n°9431, p. 331-337.

Duriez P. « [Mechanisms of actions of statins and fibrates] ». *Therapie*. 2003. Vol. 58, n°1, p. 5-14.

Eisert W. G. « Dipyridamole in antithrombotic treatment ». *Adv Cardiol*. 2012. Vol. 47, p. 78-86.

Ellie E., Camou F., Vital A., Rummens C., Grateau G., Delpech M., Valleix S. « Recurrent subarachnoid hemorrhage associated with a new transthyretin variant (Gly53Glu) ». *Neurology*. 2001. Vol. 57, n°1, p. 135-137.

Ellis R. J., Olichney J. M., Thal L. J., Mirra S. S., Morris J. C., Beekly D., Heyman A. « Cerebral amyloid angiopathy in the brains of patients with Alzheimer's disease: the CERAD experience, Part XV ». *Neurology*. 1996. Vol. 46, n°6, p. 1592-1596.

Enderle A., Deramecourt V. « L'angiopathie amyloïde cérébrale Aß sporadique ». *La lettre du neurologue*. 2012. Vol. XVI, n°10,

Endres M., Laufs U. « Effects of Statins on Endothelium and Signaling Mechanisms ». *Stroke* 2004. Vol. 35, n°11 suppl 1, p. 2708-2711.

Félétou M., Vanhoutte P. M., Verbeuren T. J. « The thromboxane/endoperoxide receptor (TP): the common villain ». *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2010. Vol. 55, n°4, p. 317-332.

Fredrickson D. S., Lees R. S. « a system for phenotyping hyperlipoproteinemia ». *Circulation*. 1965. Vol. 31, p. 321-327.

Gachet C. « Les mécanismes moléculaires de l'activation plaquettaire ». *Bull. Acad. Natle Méd.* 2013. Vol. 197, n°2, p. 361-374.

Gachet C. « Regulation of platelet functions by P2 receptors ». *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 46, p. 277-300.

Gachet C. « P2 receptors, platelet function and pharmacological implications ». *Thromb. Haemost.* 2008. Vol. 99, n°3, p. 466-472.

Ghetti B., Piccardo P., Spillantini M. G., Ichimiya Y., Porro M., Perini F., Kitamoto T., Tateishi J., Seiler C., Frangione B., Bugiani O., Giaccone G., Prelli F., Goedert M., Dlouhy S. R., Tagliavini F. « Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP. » *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996. Vol. 93, n°2, p. 744-748.

Goedert M., Jakes R., Crowther R. A., Six J., Lübke U., Vandermeeren M., Cras P., Trojanowski J. Q., Lee V. M. « The abnormal phosphorylation of tau protein at Ser-202 in Alzheimer disease recapitulates phosphorylation during development ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993. Vol. 90, n°11, p. 5066-5070.

Goldenberg I., Benderly M., Goldbourt U. « Update on the use of fibrates: focus on bezafibrate ». *Vasc Health Risk Manag*. 2008. Vol. 4, n°1, p. 131-141.

Goren H., Steinberg M. C., Farboody G. H. « Familial oculoleptomeningeal amyloidosis ». *Brain*. 1980. Vol. 103, n°3, p. 473-495.

Grabowski T. J., Cho H. S., Vonsattel J. P., Rebeck G. W., Greenberg S. M. « Novel amyloid precursor protein mutation in an Iowa family with dementia and severe cerebral amyloid

angiopathy ». *Ann. Neurol.* 2001. Vol. 49, n°6, p. 697-705.

Greenberg S. M. « Cerebral amyloid angiopathy: prospects for clinical diagnosis and treatment ». *Neurology*. 1998. Vol. 51, n°3, p. 690-694.

Greenberg S. M., Eng J. A., Ning M., Smith E. E., Rosand J. « Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage ». *Stroke.* 2004. Vol. 35, n°6, p. 1415-1420.

Greenberg S. M., Vernooij M. W., Cordonnier C., Viswanathan A., Salman R. A.-S., Warach S., Launer L. J., Van Buchem M. A., Breteler M. M. B. « Cerebral Microbleeds: A Field Guide to their Detection and Interpretation ». *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8, n°2, p. 165-174.

Greenberg S. M., Vonsattel J. P., Segal A. Z., Chiu R. I., Clatworthy A. E., Liao A., Hyman B. T., Rebeck G. W. « Association of apolipoprotein E epsilon2 and vasculopathy in cerebral amyloid angiopathy ». *Neurology*. 1998. Vol. 50, n°4, p. 961-965.

Gregoire S. M., Jäger H. R., Yousry T. A., Kallis C., Brown M. M., Werring D. J. « Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* juin 2010. Vol. 81, n°6, p. 679-684.

Gresele P., Momi S., Falcinelli E. « Anti-platelet therapy: phosphodiesterase inhibitors ». *Br J Clin Pharmacol* 2011. Vol. 72, n°4, p. 634-646.

Gurbel P. A., Bliden K. P., Butler K., Antonino M. J., Wei C., Teng R., Rasmussen L., Storey R. F., Nielsen T., Eikelboom J. W., Sabe-Affaki G., Husted S., Kereiakes D. J., Henderson D., Patel D. V., Tantry U. S. « Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND study ». *Circulation*. 2010. Vol. 121, n°10, p. 1188-1199.

Haacke E. M., DelProposto Z. S., Chaturvedi S., Sehgal V., Tenzer M., Neelavalli J., Kido D. « Imaging Cerebral Amyloid Angiopathy with Susceptibility-Weighted Imaging ». *American Journal of Neuroradiology*. 2007. Vol. 28, n°2, p. 316-317.

Hamaguchi T., Okino S., Sodeyama N., Itoh Y., Takahashi A., Otomo E., Matsushita M., Mizusawa H., Yamada M. « Association of a polymorphism of the transforming growth factor-beta1 gene with cerebral amyloid angiopathy ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2005. Vol. 76, n°5, p. 696-699.

Hamilton J. R. « Protease-activated receptors as targets for antiplatelet therapy ». *Blood Rev.* 2009. Vol. 23, n°2, p. 61-65.

Hanger H. C., Wilkinson T. J., Fayez-Iskander N., Sainsbury R. « The risk of recurrent stroke after intracerebral haemorrhage ». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2007. Vol. 78, n°8, p. 836-840.

Hankey G. J., Sudlow C. L., Dunbabin D. W. « Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials ». *Stroke*. 2000. Vol. 31, n°7, p. 1779-1784.

Haussen D. C., Henninger N., Kumar S., Selim M. « Statin use and microbleeds in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage ». *Stroke.* 2012. Vol. 43, n°10, p. 2677-2681.

Hayward R. A., Hofer T. P., Vijan S. « Narrative Review: Lack of Evidence for Recommended Low-Density Lipoprotein Treatment Targets: A Solvable Problem ». *Ann Intern Med*. 2006. Vol. 145, n°7, p. 520-530.

He J., Whelton P. K., Vu B., Klag M. J. « Aspirin and risk of hemorrhagic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials ». *JAMA*. 1998. Vol. 280, n°22, p. 1930-1935.

Hendriks L., Van Duijn C. M., Cras P., Cruts M., Van Hul W., Van Harskamp F., Warren A., McInnis M. G., Antonarakis S. E., Martin J. J. « Presenile dementia and cerebral haemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the beta-amyloid precursor protein gene ». *Nat. Genet.* 1992. Vol. 1, n°3, p. 218-221.

Hill M. D., Silver F. L., Austin P. C., Tu J. V. « Rate of stroke recurrence in patients with primary intracerebral hemorrhage ». *Stroke*. 2000. Vol. 31, n°1, p. 123-127.

Ibbotson T., McGavin J. K., Goa K. L. « Abciximab: an updated review of its therapeutic use in patients with ischaemic heart disease undergoing percutaneous coronary revascularisation ». *Drugs*. 2003. Vol. 63, n°11, p. 1121-1163.

Iso H., Jacobs D. R., Wentworth D., Neaton J. D., Cohen J. D. « Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial ». *N. Engl. J. Med.* 1989. Vol. 320, n°14, p. 904-910.

Jayakumar T., Yang C.-H., Geraldine P., Yen T.-L., Sheu J.-R. « The pharmacodynamics of antiplatelet compounds in thrombosis treatment ». *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016. Vol. 12, n°6, p. 615-632.

Johnston S. C., Gress D. R., Browner W. S., Sidney S. « Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA ». *JAMA*. 2000. Vol. 284, n°22, p. 2901-2906.

Jouvent E., Hervé D., Chabriat H. « Partie 2 : angiopathie amyloïde cérébrale et formes génétiques de maladies des petites artères cérébrales ». *Pratique Neurologique - FMC*. 2012. Vol. 3, n°4, p. 289-295.

Kang J., Lemaire H. G., Unterbeck A., Salbaum J. M., Masters C. L., Grzeschik K. H., Multhaup G., Beyreuther K., Müller-Hill B. « The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor ». *Nature.* 1987. Vol. 325, n°6106, p. 733-736.

Kase C. S., Kurth T. « Prevention of intracerebral hemorrhage recurrence ». *Continuum (Minneap Minn)*. 2011. Vol. 17, n°6 2ndary Stroke Prevention, p. 1304-1317.

Keage H. A. D., Carare R. O., Friedland R. P., Ince P. G., Love S., Nicoll J. A., Wharton S. B., Weller R. O., Brayne C. « Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review ». *BMC Neurol*. 2009. Vol. 9, p. 3.

Kimberly W. T., Gilson A., Rost N. S., Rosand J., Viswanathan A., Smith E. E., Greenberg S. M. « Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy ». *Neurology.* 2009. Vol. 72, n°14, p. 1230-1235.

Knopp R. H., D'Emden M., Smilde J. G., Pocock S. J. « Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN) ». *Diabetes Care.* 2006. Vol. 29, n°7, p. 1478-1485.

Knudsen K. A., Rosand J., Karluk D., Greenberg S. M. « Clinical diagnosis of cerebral amyloid

angiopathy: Validation of the Boston Criteria ». *Neurology*. 2001. Vol. 56, n°4, p. 537-539.

Koennecke H.-C. « Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations, and potential clinical implications ». *Neurology*. 2006. Vol. 66, n°2, p. 165-171.

Kövari E., Herrmann F. R., Hof P. R., Bouras C. « The relationship between cerebral amyloid angiopathy and cortical microinfarcts in brain ageing and Alzheimer's disease ». *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013. Vol. 39, n°5, p. 498-509.

LaRosa J. C., Grundy S. M., Waters D. D., Shear C., Barter P., Fruchart J.-C., Gotto A. M., Greten H., Kastelein J. J. P., Shepherd J., Wenger N. K., Treating to New Targets (TNT) Investigators. « Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease ». *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 352, n°14, p. 1425-1435.

Law M. R., Wald N. J., Rudnicka A. R. « Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis ». *BMJ*. 2003. Vol. 326, n°7404, p. 1423.

Lee S.-H., Bae H.-J., Yoon B.-W., Kim H., Kim D.-E., Roh J.-K. « Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions ». *Stroke*. 2002. Vol. 33, n°12, p. 2845-2849.

Linn J., Halpin A., Demaerel P., Ruhland J., Giese A. D., Dichgans M., Van Buchem M. A., Bruckmann H., Greenberg S. M. « Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy(CME) ». *Neurology.* 2010. Vol. 74, n°17, p. 1346-1350.

Linn J., Herms J., Dichgans M., Brückmann H., Fesl G., Freilinger T., Wiesmann M. « Subarachnoid hemosiderosis and superficial cortical hemosiderosis in cerebral amyloid angiopathy ». *AJNR Am J Neuroradiol. 2*008. Vol. 29, n°1, p. 184-186.

Maclouf J., Bellucci S. « Thromboxane A2, Prostacycline ou le duel plaquettes-vaisseaux ». *m/s*. 1986. n°2, p. 552-557.

McCarron M. O., Nicoll J. A. R., Ironside J. W., Love S., Alberts M. J., Bone I. « Cerebral Amyloid Angiopathy–Related Hemorrhage ». *Stroke* 1999. Vol. 30, n°8, p. 1643-1646.

Mead S., James-Galton M., Revesz T., Doshi R. B., Harwood G., Pan E. L., Ghiso J., Frangione B., Plant G. « Familial British dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings ». *Brain*. 2000. Vol. 123 (Pt 5), p. 975-991.

Mehndiratta P., Manjila S., Ostergard T., Eisele S., Cohen M. L., Sila C., Selman W. R. « Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management ». *Neurosurg Focus* 2012. Vol. 32, n°4, p. E7.

Mitsios J. V., Papathanasiou A. I., Goudevenos J. A., Tselepis A. D. « The antiplatelet and antithrombotic actions of statins ». *Curr. Pharm. Des.* 2010. Vol. 16, n°34, p. 3808-3814.

Moussouttas M., Malhotra R., Fernandez L., Maltenfort M., Holowecki M., Delgado J., Lawson N., Badjatia N. « Role of antiplatelet agents in hematoma expansion during the acute period of intracerebral hemorrhage ». *Neurocrit Care.* 2010. Vol. 12, n°1, p. 24-29.

Muñiz-Lozano A., Rollini F., Franchi F., Angiolillo D. J. « Update on platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors: recommendations for clinical practice ». *Ther Adv Cardiovasc Dis.*

2013. Vol. 7, n°4, p. 197-213.

Naka H., Nomura E., Kitamura J., Imamura E., Wakabayashi S., Matsumoto M. « Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents ». *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013. Vol. 22, n°6, p. 834-840.

Nandigam R. N. K., Viswanathan A., Delgado P., Skehan M. E., Smith E. E., Rosand J., Greenberg S. M., Dickerson B. C. « MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength ». *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009. Vol. 30, n°2, p. 338-343.

Neumann M. A. « Combined amyloid vascular changes and argyrophilic plaques in the central nervous system ». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1960. Vol. 19, p. 370-382.

Nicolas G., Wallon D., Goupil C., Richard A.-C., Pottier C., Dorval V., Sarov-Rivière M., Riant F., Hervé D., Amouyel P., Guerchet M., Ndamba-Bandzouzi B., Mbelesso P., Dartigues J.-F., Lambert J.-C., Preux P.-M., Frebourg T., Campion D., Hannequin D., Tournier-Lasserve E., Hébert S. S., Rovelet-Lecrux A. « Mutation in the 3'untranslated region of APP as a genetic determinant of cerebral amyloid angiopathy ». *Eur. J. Hum. Genet.* 2016. Vol. 24, n°1, p. 92-98.

Nicoll J. A., Burnett C., Love S., Graham D. I., Dewar D., Ironside J. W., Stewart J., Vinters H. V. « High frequency of apolipoprotein E epsilon 2 allele in hemorrhage due to cerebral amyloid angiopathy ». *Ann. Neurol.* 1997. Vol. 41, n°6, p. 716-721.

Niwa K., Porter V. A., Kazama K., Cornfield D., Carlson G. A., Iadecola C. « A beta-peptides enhance vasoconstriction in cerebral circulation ». *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001. Vol. 281, n°6, p. H2417-2424.

O'Brien J. T., Erkinjuntti T., Reisberg B., Roman G., Sawada T., Pantoni L., Bowler J. V., Ballard C., DeCarli C., Gorelick P. B., Rockwood K., Burns A., Gauthier S., DeKosky S. T. « Vascular cognitive impairment ». *Lancet Neurol*. février 2003. Vol. 2, n°2, p. 89-98.

Octave J. ., Macq A. ., Philippe B. « Le précurseur du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer ». *médecine/sciences*. 1995. Vol. 11, n°9, p. 1251-1259.

O'Donnell H. C., Rosand J., Knudsen K. A., Furie K. L., Segal A. Z., Chiu R. I., Ikeda D., Greenberg S. M. « Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage ». *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342, n°4, p. 240-245.

Okazaki H., Reagan T. J., Campbell R. J. « Clinicopathologic studies of primary cerebral amyloid angiopathy ». *Mayo Clin. Proc.* 1979. Vol. 54, n°1, p. 22-31.

Olichney J. M., Hansen L. A., Galasko D., Saitoh T., Hofstetter C. R., Katzman R., Thal L. J. « The apolipoprotein E epsilon 4 allele is associated with increased neuritic plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and Lewy body variant ». *Neurology*. 1996. Vol. 47, n°1, p. 190-196.

Orken D. N., Kenangil G., Uysal E., Gundogdu L., Erginoz E., Forta H. « Lack of association between cerebral microbleeds and low serum cholesterol in patients with acute intracerebral hemorrhage ». *Clin Neurol Neurosurg.* 2010. Vol. 112, n°8, p. 668-671.

Palsdottir A., Abrahamson M., Thorsteinsson L., Arnason A., Olafsson I., Grubb A., Jensson O. « Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage ». *Lancet*. 1988. Vol.

2, n°8611, p. 603-604.

Palsdottir A., Snorradottir A. O., Thorsteinsson L. « Hereditary cystatin C amyloid angiopathy: genetic, clinical, and pathological aspects ». *Brain Pathol.* 2006. Vol. 16, n°1, p. 55-59.

Pantelakis S. « [A particular type of senile angiopathy of the central nervous system: congophilic angiopathy, topography and frequency] ». *Monatsschr Psychiatr Neurol*. 1954. Vol. 128, n°4, p. 219-256.

Paris D., Town T., Mori T., Parker T. A., Humphrey J., Mullan M. « Soluble beta-amyloid peptides mediate vasoactivity via activation of a pro-inflammatory pathway ». *Neurobiol. Aging*. 2000. Vol. 21, n°2, p. 183-197.

Pasquier F., Leys D. « Why are stroke patients prone to develop dementia? ». *J. Neurol.* 1997. Vol. 244, n°3, p. 135-142.

Passero S., Burgalassi L., D'Andrea P., Battistini N. « Recurrence of bleeding in patients with primary intracerebral hemorrhage ». *Stroke*. 1995. Vol. 26, n°7, p. 1189-1192.

Patrono C., Coller B., FitzGerald G. A., Hirsh J., Roth G. « Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy ». *Chest*. 2004. Vol. 126, n°3 Suppl, p. 234S-264S.

Paunio T., Kangas H., Heinonen O., Buc-Caron M. H., Robert J. J., Kaasinen S., Julkunen I., Mallet J., Peltonen L. « Cells of the neuronal lineage play a major role in the generation of amyloid precursor fragments in gelsolin-related amyloidosis ». *J. Biol. Chem.* 1998. Vol. 273, n°26, p. 16319-16324.

Pezzini A., Del Zotto E., Volonghi I., Giossi A., Costa P., Padovani A. « New insights into the pleiotropic effects of statins for stroke prevention ». *Mini Rev Med Chem*. 2009. Vol. 9, n°7, p. 794-804.

Phipps R. P., Blumberg N. « Statin Islands and PPAR Ligands in Platelets ». *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009. Vol. 29, n°5, p. 620-621.

Plant G. T., Révész T., Barnard R. O., Harding A. E., Gautier-Smith P. C. « Familial cerebral amyloid angiopathy with nonneuritic amyloid plaque formation ». *Brain*. 1990. Vol. 113, p. 721-747.

Pontes-Neto O. M., Auriel E., Greenberg S. M. « Advances in our Understanding of the Pathophysiology, Detection and Management of Cerebral Amyloid Angiopathy ». *Eur Neurol Rev*. 2012. Vol. 7, n°2, p. 134-139.

Premkumar D. R., Cohen D. L., Hedera P., Friedland R. P., Kalaria R. N. « Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease ». *Am. J. Pathol.* 1996. Vol. 148, n°6, p. 2083-2095.

Prior R., Wihl G., Urmoneit B. « Apolipoprotein E, smooth muscle cells and the pathogenesis of cerebral amyloid angiopathy: the potential role of impaired cerebrovascular A beta clearance ». *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 903, p. 180-186.

Puccetti L., Bruni F., Bova G., Cercignani M., Pompella G., Auteri A., Pasqui A. L. « Role of platelets in tissue factor expression by monocytes in normal and hypercholesterolemic subjects. In vitro effect of cerivastatin ». *Int. J. Clin. Lab. Res.* 2000. Vol. 30, n°3,

p. 147-156.

Rannikmäe K., Samarasekera N., Martînez-Gonzâlez N. A., Al-Shahi Salman R., Sudlow C. L. M. « Genetics of cerebral amyloid angiopathy: systematic review and meta-analysis ». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2013. Vol. 84, n°8, p. 901-908.

Raposo N., Viguier A., Cuvinciuc V., Calviere L., Cognard C., Bonneville F., Larrue V. « Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy ». *Eur. J. Neurol.* 2011. Vol. 18, n°4, p. 597-603.

Revesz T., Ghiso J., Lashley T., Plant G., Rostagno A., Frangione B., Holton J. L. « Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view ». *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* septembre 2003. Vol. 62, n°9, p. 885-898.

Ridker P. M., Danielson E., Fonseca F. A. H., Genest J., Gotto A. M., Kastelein J. J. P., Koenig W., Libby P., Lorenzatti A. J., MacFadyen J. G., Nordestgaard B. G., Shepherd J., Willerson J. T., Glynn R. J., JUPITER Study Group. « Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein ». *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359, n°21, p. 2195-2207.

Rikitake Y., Liao J. K. « Rho GTPases, Statins, and Nitric Oxide ». *Circ Res.* 2005. Vol. 97, n°12, p. 1232-1235.

Romero López J., Maciñeiras Montero J. L., Fontanillo Fontanillo M., Escriche Jaime D., Moreno Carretero M. J., Corredera García E. « Lobar intracerebral haemorrhage: analysis of a series and characteristics of patients receiving antiplatelet or anticoagulation treatment ». *Neurologia*. 2012. Vol. 27, n°7, p. 387-393.

Ruggeri Z. M. « The role of von Willebrand factor in thrombus formation ». *Thromb Res*. 2007. Vol. 120, n°Suppl 1, p. S5-S9.

Ruggeri Z. M., Zarpellon A., Roberts J. R., Mc Clintock R. A., Jing H., Mendolicchio G. L. « Unravelling the mechanism and significance of thrombin binding to platelet glycoprotein Ib ». *Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 104, n°5, p. 894-902.

Rutishauser J. « Effets pléiotropes des statines ». *Forum Med Suisse*. 2008. p. 187-190.

Sachdev P., Kalaria R., O'Brien J., Skoog I., Alladi S., Black S. E., Blacker D., Blazer D. G., Chen C., Chui H., Ganguli M., Jellinger K., Jeste D. V., Pasquier F., Paulsen J., Prins N., Rockwood K., Roman G., Scheltens P., Internationlal Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. « Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement ». *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014. Vol. 28, n°3, p. 206-218.

Sangkuhl K., Klein T. E., Altman R. B. « Clopidogrel pathway ». *Pharmacogenet Genomics*. 2010. Vol. 20, n°7, p. 463-465.

Schachter M. « Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update ». *Fundam Clin Pharmacol.* 2005. Vol. 19, n°1, p. 117-125.

Serebruany V. L., Miller M., Pokov A. N., Malinin A. I., Lowry D. R., Tanguay J.-F., Hennekens C. H. « Effect of statins on platelet PAR-1 thrombin receptor in patients with the metabolic syndrome (from the PAR-1 inhibition by statins [PARIS] study) ». *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97, n°9, p. 1332-1336.

Shepherd J., Cobbe S. M., Ford I., Isles C. G., Lorimer A. R., MacFarlane P. W., McKillop J. H.,

Packard C. J. « Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group ». *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333, n°20, p. 1301-1307.

Smith E. E. « Leukoaraiosis and Stroke ». *Stroke*. 2010. Vol. 41, n°10 suppl 1, p. S139-S143.

Smith E. E., Greenberg S. M. « Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria ». *Curr Atheroscler Rep*. 2003. Vol. 5, n°4, p. 260-266.

Steiner S., Seidinger D., Huber K., Kaun C., Minar E., Kopp C. W. « Effect of glycoprotein IIb/IIIa antagonist abciximab on monocyte-platelet aggregates and tissue factor expression ». *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23, n°9, p. 1697-1702.

Storey R. F., Angiolillo D. J., Patil S. B., Desai B., Ecob R., Husted S., Emanuelsson H., Cannon C. P., Becker R. C., Wallentin L. « Inhibitory effects of ticagrelor compared with clopidogrel on platelet function in patients with acute coronary syndromes: the PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes) PLATELET substudy ». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010. Vol. 56, n°18, p. 1456-1462.

Tanskanen M., Mäkelä M., Myllykangas L., Notkola I.-L., Polvikoski T., Sulkava R., Kalimo H., Paetau A. « Prevalence and severity of cerebral amyloid angiopathy: a population-based study on very elderly Finns (Vantaa 85+) ». *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2012. Vol. 38, n°4, p. 329-336.

Thachil J. « Antiplatelet therapy - a summary for the general physicians ». *Clin Med (Lond)*. 2016. Vol. 16, n°2, p. 152-160.

Thal D. R., Griffin W. S. T., De Vos R. A. I., Ghebremedhin E. « Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease ». *Acta Neuropathol.* 2008. Vol. 115, n°6, p. 599-609.

The SALT collaborative group. « Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group ». *Lancet*. 1991. Vol. 338, n°8779, p. 1345-1349.

Tong K. A., Ashwal S., Holshouser B. A., Shutter L. A., Herigault G., Haacke E. M., Kido D. K. « Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results ». *Radiology*. 2003. Vol. 227, n°2, p. 332-339.

Toyoda K., Yasaka M., Nagata K., Nagao T., Gotoh J., Sakamoto T., Uchiyama S., Minematsu K., Bleeding with Antithrombotic Therapy Study Group. « Antithrombotic therapy influences location, enlargement, and mortality from intracerebral hemorrhage. The Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Retrospective Study ». *Cerebrovasc. Dis*. 2009. Vol. 27, n°2, p. 151-159.

Uitti R. J., Donat J. R., Rozdilsky B., Schneider R. J., Koeppen A. H. « Familial oculoleptomeningeal amyloidosis. Report of a new family with unusual features ». *Arch. Neurol.* 1988. Vol. 45, n°10, p. 1118-1122.

Verghese P. B., Castellano J. M., Holtzman D. M. « Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders ». *Lancet Neurol*. 2011. Vol. 10, n°3, p. 241-252.

Vernooij M. W., Haag M. D. M., Van der Lugt A., Hofman A., Krestin G. P., Stricker B. H., Breteler M. M. B. « Use of antithrombotic drugs and the presence of cerebral

microbleeds: the Rotterdam Scan Study ». *Arch. Neurol.* 2009. Vol. 66, n°6, p. 714-720.

Versteeg H. H., Heemskerk J. W. M., Levi M., Reitsma P. H. « New fundamentals in hemostasis ». *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93, n°1, p. 327-358.

Vidal R., Revesz T., Rostagno A., Kim E., Holton J. L., Bek T., Bojsen-Møller M., Braendgaard H., Plant G., Ghiso J., Frangione B. « A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred ». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000. Vol. 97, n°9, p. 4920-4925.

Vinters H. V. « Cerebral amyloid angiopathy. A critical review ». *Stroke*. 1987. Vol. 18, n°2, p. 311-324.

Vinters H. V., Gilbert J. J. « Cerebral amyloid angiopathy: incidence and complications in the aging brain. II. The distribution of amyloid vascular changes ». *Stroke*. 1983. Vol. 14, n°6, p. 924-928.

Viswanathan A., Rakich S. M., Engel C., Snider R., Rosand J., Greenberg S. M., Smith E. E. « Antiplatelet use after intracerebral hemorrhage ». *Neurology*. 2006. Vol. 66, n°2, p. 206-209.

Vital Durand D., Le Jeunne C. *Dorosz Guide pratique des médicaments 2017, 36e éd.* 36e éd. : Maloine, 2017.

Vonsattel J. P., Myers R. H., Hedley-Whyte E. T., Ropper A. H., Bird E. D., Richardson E. P. « Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages: a comparative histological study ». *Ann. Neurol.* 1991. Vol. 30, n°5, p. 637-649.

Wallentin L. « P2Y(12) inhibitors: differences in properties and mechanisms of action and potential consequences for clinical use ». *Eur. Heart J.* 2009. Vol. 30, n°16, p. 1964-1977.

Wallentin L., Varenhorst C., James S., Erlinge D., Braun O. O., Jakubowski J. A., Sugidachi A., Winters K. J., Siegbahn A. « Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease ». *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, n°1, p. 21-30.

Winters K. J., Siegbahn A. « Prasugrel achieves greater and faster P2Y12receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease ». *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29, n°1, p. 21-30.

Wang D., Liu B., Tao W., Hao Z., Liu M. « Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke ». In : *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley & Sons, Ltd, 2015.

Wang Y., Wang Y., Zhao X., Liu L., Wang D., Wang C., Wang C., Li H., Meng X., Cui L., Jia J., Dong Q., Xu A., Zeng J., Li Y., Wang Z., Xia H., Johnston S. C., CHANCE Investigators. « Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack ». *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369, n°1, p. 11-19.

Wang Z. Z., Jensson O., Thorsteinsson L., Vinters H. V. « Microvascular degeneration in hereditary cystatin C amyloid angiopathy of the brain ». *APMIS*. 1997. Vol. 105, n°1, p. 41-47.

Wattendorff A. R., Bots G. T., Went L. N., Endtz L. J. « Familial cerebral amyloid angiopathy presenting as recurrent cerebral haemorrhage ». *J. Neurol. Sci.* 1982. Vol. 55, n°2, p. 121-135.

Wiviott S. D., Steg P. G. « Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes ». *The Lancet*. 2015. Vol. 386, n°9990, p. 292-302.

Wong K. S., Chan Y. L., Liu J. Y., Gao S., Lam W. W. M. « Asymptomatic microbleeds as a risk factor for aspirin-associated intracerebral hemorrhages ». *Neurology*. 11 février 2003. Vol. 60, n°3, p. 511-513.

Wong K. S., Mok V., Lam W. W., Kay R., Tang A., Chan Y. L., Woo J. « Aspirin-associated intracerebral hemorrhage: clinical and radiologic features ». *Neurology*. 2000. Vol. 54, n°12, p. 2298-2301.

Woo D., Sauerbeck L. R., Kissela B. M., Khoury J. C., Szaflarski J. P., Gebel J., Shukla R., Pancioli A. M., Jauch E. C., Menon A. G., Deka R., Carrozzella J. A., Moomaw C. J., Fontaine R. N., Broderick J. P. « Genetic and environmental risk factors for intracerebral hemorrhage: preliminary results of a population-based study ». *Stroke*. 2002. Vol. 33, n°5, p. 1190-1195.

Yacoub D. « Rôle de l'axe CD40/CD40L dans la régulation de la fonction paquettaire ». 2011.

Yamada M. « Brain hemorrhages in cerebral amyloid angiopathy ». *Semin. Thromb. Hemost.* 2013. Vol. 39, n°8, p. 955-962.

Zhang S., Rahman M., Zhang S., Qi Z., Thorlacius H. « Simvastatin antagonizes CD40L secretion, CXC chemokine formation, and pulmonary infiltration of neutrophils in abdominal sepsis ». *J. Leukoc. Biol.* 2011. Vol. 89, n°5, p. 735-742.

Zhao L., Arbel-Ornath M., Wang X., Betensky R. A., Greenberg S. M., Frosch M. P., Bacskai B. J. « Matrix metalloproteinase 9-mediated intracerebral hemorrhage induced by cerebral amyloid angiopathy ». *Neurobiol. Aging*. 2015. Vol. 36, n°11, p. 2963-2971.

Sites internet

- ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires. Argumentaire http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6bedd36f664ffc2534161e3b75b7b483.pdf, consulté le 6 février 2017
- CHUPS jussieu. http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/Pharmaco.pdf, consulté le 6 février 2017
- HAS. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/avc_argumentaire.pdf, consulté le 6 avril 2017
- Journal internationnal de médecine http://www.jim.fr, consulté le 2 février 2017
- Clinicaltrials. Study evaluating the safety, tolerability, and efficacy of PF-04360365 in adults with probable cerebral amyloid angiopathy. http://clinicaltrials.gov Identifier: NCT01821118, consulté le 12 avril 2017

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



LEMAITRE Jessica (Née HARD)

Rôle des antiagrégants plaquettaires et statines dans l'angiopathie amyloïde cérébrale

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 121 p.

RESUME

L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) est une pathologie caractérisée par un dépôt de peptide ß-amyloïde dans les vaisseaux cérébraux, se manifestant principalement par des hémorragies cérébrales (HC) spontanées récidivantes, des micro-saignements (MS) et des troubles cognitifs. Lorsqu'elle est diagnostiquée, l'objectif principal est d'éviter la récidive d'HC. L'objectif de cette étude est de déterminer si les traitements par antiagrégants plaquettaires (AAP) et/ou statines favorisent les MS et les récidives d'HC dans l'AAC. Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur 46 patients hospitalisés au CHU de Rouen suite à un épisode inaugural d'HC, et dont le diagnostic d'AAC a été retenu. Les récidives d'HC (30% de la population totale) étaient plus fréquentes chez les patients traités par AAP et/ou statines. Cela corrobore les quelques données de la littérature concernant un probable risque pro-hémorragique à utiliser un AAP et/ou une statine. Contrairement aux résultats d'études antérieures, la présence de MS était plus fréquente dans le groupe de patients sans récidive (87% vs. 50 %). La proportion de patients présentant des MS de localisation corticale était plus importante dans le groupe avec récidive d'HC (33% vs. 22%). A l'inverse, les MS sous-corticaux (19%) étaient observés uniquement dans le groupe sans récidive. L'effet suspecté des MS sur la récidive d'HC pourrait n'être médié que pour ceux de localisation lobaire. Les traitements par AAP et statines augmenteraient donc le risque de récidive d'HC. Il reste à déterminer si cet effet est en rapport avec les AAP seuls, les statines seules, ou leur association.

MOTS CLES :

Angiopathie amyloïde cérébrale – Statine – Antiagrégant plaquettaire – Hémorragie

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Docteur en médecine (MCU-PH)

Membres : Mr MARTINAUD Olivier, Docteur en médecine (PH Neurologie)

Mme DOURMAP Nathalie, Docteur en Pharmacie (MCU)

Mme DESFOUGERES Ludivine, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 24 mai 2017